

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

DuoPlavin 75 mg/75 mg tabletki powlekane
DuoPlavin 75 mg/100 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

DuoPlavin 75 mg/75 mg tabletki powlekane

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletki powlekana zawiera 7 mg laktozy i 3,3 mg oleju rycynowego uwodornionego.

DuoPlavin 75 mg/100 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 75 mg kłopidogrelu (w postaci wodorosiarczanu) i 100 mg kwasu acetylosalicylowego (ang. ASA).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana (tabletki).

DuoPlavin 75 mg/75 mg tabletki powlekane

Żółta, owalna, obustronnie lekko wypukła, z wytłoczonym «C75» po jednej stronie i «A75» po drugiej stronie.

DuoPlavin 75 mg/100 mg tabletki powlekane

Jasno różowa, owalna, obustronnie lekko wypukła, z wytłoczonym «C75» po jednej stronie i «A100» po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

DuoPlavin wskazany jest w profilaktyce wtórnej powikłań zakrzepowych w przebiegu miażdżycy u osób dorosłych, którzy przyjmują zarówno kłopidogrel, jak i kwas acetylosalicylowy (ASA). DuoPlavin jest złożonym produktem leczniczym, zawierającym stałe dawki dwóch substancji czynnych, przeznaczonym do kontynuacji dotychczasowego leczenia:

- Ostrego zespołu wieńcowego bez uniesienia odcinka ST (niestabilna dławica piersiowa lub zawał mięśnia sercowego bez załamka Q), w tym pacjentów, którym wszczepia się stent w czasie zabiegu przezskórnej angioplastyki wieńcowej (ang. PCI - percutaneous coronary intervention).
- 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

DuoPlavin 75 mg/75 mg tabletki powlekane

DuoPlavin należy podawać w pojedynczej dawce dobowej 75 mg/75 mg.

DuoPlavin 75 mg/100 mg tabletki powlekane

DuoPlavin należy podawać w pojedynczej dawce dobowej 75 mg/100 mg.

DuoPlavin, produkt złożony o ustalonej dawce, stosuje się 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 DuoPlavin, 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 DuoPlavin leczenie należy rozpocząć jak najszybciej po wystąpieniu objawów i kontynuować przez co najmniej 4 tygodnie. Nie badano korzyści z jednoczesnego stosowania kłopidogrelu i ASA w okresie powyżej 4 tygodni w tej populacji pacjentów (patrz punkt 5.1). W przypadku zaprzestania stosowania produktu DuoPlavin, podawanie jednego z produktów leczniczych o działaniu przeciwplatekcyjnym może być korzystne dla pacjentów.
 - Kiedy przewidziany jest zabieg PCI, leczenie produktem DuoPlavin należy rozpocząć jak najszybciej po wystąpieniu objawów i kontynuować do 12 miesięcy (patrz punkt 5.1).

W przypadku pominięcia dawki leku:

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

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu DuoPlavin u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat. DuoPlavin nie jest zalecany do stosowania w tej populacji.

Zaburzenia czynności nerek

Produktu leczniczego DuoPlavin nie wolno stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.3). Doświadczenie dotyczące stosowania u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek jest ograniczone (patrz punkt 4.4). Z tego względu należy zachować ostrożność stosując produkt DuoPlavin w tej populacji pacjentów.

Zaburzenia czynności wątroby

Produktu leczniczego DuoPlavin nie wolno stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3). Doświadczenie dotyczące stosowania 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 produkt DuoPlavin w tej populacji pacjentów.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Produkt można przyjmować z posiłkiem lub bez.

4.3 Przeciwwskazania

Ze względu na zawartość w produkcie leczniczym dwóch substancji czynnych, DuoPlavin 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 wewnątrzczaszkowy.

Z uwagi na zawartość ASA, produkt DuoPlavin przeciwwskazany jest w również następujących przypadkach:

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Krwawienie i schorzenia hematologiczne

Podczas stosowania kłopidogrelu istnieje ryzyko wystąpienia krwawień oraz hematologicznych działań niepożądanych. Dlatego, jeśli w trakcie leczenia wystąpią objawy kliniczne sugerujące krwawienie, należy niezwłocznie wykonać badania morfologii krwi i (lub) inne właściwe badania (patrz punkt 4.8). Ponieważ DuoPlavin zawiera dwie substancje czynne o działaniu przeciwplatekcyjnym, należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy u pacjentów narażonych na zwiększone ryzyko krwawienia w wyniku urazu, zabiegu chirurgicznego, lub innych stanów patologicznych oraz u pacjentów leczonych przy użyciu innych NLPZ, w tym inhibitorów COX-2, heparyny, inhibitorów glikoprotein IIb/IIIa, selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), silnych induktorów cytochromu CYP2C19, leków trombolitycznych lub innych produktów leczniczych związanych z ryzykiem krwawienia, takich jak: pentoksyfilina (patrz punkt 4.5). Ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia krwotoku, nie zaleca się stosowania potrójnej terapii przeciwplatekowej (kłopidogrel + kwas acetylosalicylowy + dipirydamol) w profilaktyce wtórnej udaru mózgu u pacjentów z ostrym udarem niedokrwinnym nie spowodowanym zatorowością sercowopochodną lub TIA (patrz punkt 4.5 oraz 4.8). Pacjentów należy dokładnie obserwować pod kątem wystąpienia jakichkolwiek objawów krwawienia, włącznie z krwawieniem utajonym, zwłaszcza podczas pierwszych tygodni leczenia i (lub) po inwazyjnych zabiegach kardiologicznych lub po zabiegu chirurgicznym. Jednoczesne stosowanie produktu DuoPlavin i doustnych leków przeciwzakrzepowych nie jest zalecane, ponieważ może to zwiększać intensywność krwawień (patrz punkt 4.5).

Pacjenci powinni informować lekarzy i lekarzy stomatologów o przyjmowaniu produktu DuoPlavin 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 przeciwplatekcyjnym i ocenić możliwość użycia produktu leczniczego zawierającego tylko jedną substancję czynną. W przypadku konieczności czasowego przerwania leczenia przeciwplatekowego, należy zaprzestać stosowania produktu DuoPlavin 7 dni przed zabiegiem chirurgicznym.

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

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

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

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

Hemofilia nabyta (ang. acquired haemophilia – AH)

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

Przebyty niedawno epizod przemijającego niedokrwienia mózgu lub udar

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

Cytochrom P450 2C19 (CYP2C19)

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

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

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

Substraty CYP2C8

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

Reakcje krzyżowe wśród tienopirydyn

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

Środki ostrożności wymagane w związku z ASA

- Pacjenci, u których rozpoznano astmę lub schorzenia alergiczne obarczeni są zwiększonym ryzykiem reakcji nadwrażliwości.

- Pacjenci z dną, ponieważ małe dawki ASA zwiększają stężenia kwasu moczowego.
- U dzieci poniżej 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. G6PD, glucose-6-phosphate dehydrogenase), ze względu na ryzyko hemolizy, ten produkt leczniczy powinien być podawany pod ścisłą kontrolą lekarza (patrz punkt 4.8).
- 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 4.5).

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

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. GI – Gastrointestinal)

Należy zachować ostrożność stosując produkt DuoPlavin 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 inhibitory cyklooksygenazy, ASA i acetylosalicylan lizyny (LAS), istnieje zwiększone ryzyko ciężkich komplikacji, takich jak owrzodzenia przewodu pokarmowego, perforacja i krwotok (patrz punkt 4.5).

Substancje pomocnicze

DuoPlavin zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy oraz zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni stosować produktu leczniczego.

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

Inhibitory glikoprotein IIb/IIIa

Należy zachować ostrożność stosując produkt DuoPlavin 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 produktem DuoPlavin i 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 produktu DuoPlavin z innymi lekami trombolitycznymi, należy zachować ostrożność w takich przypadkach (patrz punkt 4.4).

NLPZ

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

Dane doświadczalne sugerują możliwość hamowania przez ibuprofen wpływu małych dawek kwasu acetylosalicylowego na agregację płytek krwi w przypadku jednoczesnego podawania obu leków. Z uwagi jednak na ograniczone dane 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 jest metabolizowany 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 szczególny nasilić ryzyko krwawień. Nie zaleca się jednoczesnego podawania silnych induktorów CYP2C19 (patrz punkt 4.4).

Inhibitory CYP2C19

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

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

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

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

W badaniach obserwacyjnych i badaniach klinicznych opisywano niejednoznaczne dane dotyczące klinicznych następstw opisanych interakcji farmakokinetycznych (PK) lub/farmakodynamicznych (PD) w odniesieniu do poważnych powikłań dotyczących układu krążenia. Nie zaleca się równoczesnego stosowania omeprazolu lub 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% i 14%. Spadek stężenia wiązał się ze zmniejszeniem średniego zahamowania agregacji płytek krwi odpowiednio o 15% i 11%. Opisane wyniki wskazują na możliwość stosowania kłopidogrelu i pantoprazolu.

Brak jest danych wskazujących na to aby inne produkty lecznicze zmniejszające wydzielanie soku żołądkowego, takie jak: leki blokujące receptory H₂ lub leki zobojętniające sok żołądkowy, wpływały na przeciwpłytkowe działanie kłopidogrelu.

Wzmocniona terapia przeciwtretowirusowa (ART): Pacjenci z HIV leczeni wzmocnionymi terapiami przeciwtretowirusowymi (ART- ang. antiretroviral therapy) są w grupie wysokiego ryzyka zdarzeń naczyniowych.

U pacjentów zakażonych wirusem HIV, leczonych rytonawirem lub kobicystatem - wzmocnione terapie przeciwtretowirusowe (ART), obserwowano znaczne zmniejszenie hamowania aktywności płytek krwi. Chociaż znaczenie kliniczne tych wyników jest niepewne, zgłaszano spontaniczne przypadki pacjentów zakażonych wirusem HIV, leczonych terapią przeciwtretowirusową (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 przeciwwirusowymi (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 oraz teofiliny nie zmieniała się podczas jednoczesnego podawania kłopidogrelu. Leki zubożniające 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

Należy zachować ostrożność stosując metotreksat w dawkach przekraczających 20 mg/tydzień, ponieważ ASA obecny w produkcie DuoPlavin może 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 enzymu konwertującego angiotensynę (ang. 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 (włącznie z insuliną), leki przeciwpadaczkowe i antagonistów GPIIb/IIIa.

Poza informacjami dotyczącymi opisanych powyżej interakcji z określonymi produktami leczniczymi, nie prowadzono badań interakcji produktu DuoPlavin z innymi produktami często stosowanymi u pacjentów z powikłaniami zakrzepowymi miażdżycy naczyń krwionośnych.

Podobnie jak w przypadku innych doustnych inhibitorów P2Y₁₂, 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 produktu DuoPlavin w czasie ciąży. Nie należy stosować produktu DuoPlavin podczas pierwszych 2 trymestrów ciąży, chyba, że stan kliniczny kobiety wymaga leczenia kłopidogrelem+ASA.

Ze względu na zawartość ASA, produkt DuoPlavin 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 wykazują bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka lub płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3).

ASA:

Małe dawki (do 100 mg/dobę):

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

Dawki 100-500 mg/dobę:

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

Dawki 500 mg/dobę i większe:

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

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

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

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy kłopidogrel przenika do mleka kobiecego.

Badania na zwierzętach wykazały, że kłopidogrel przenika do mleka.

Niewielkie ilości ASA przenikają do mleka kobiecego karmiących piersią. Należy przerwać karmienie piersią podczas stosowania produktu DuoPlavin.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu produktu DuoPlavin na płodność. Kłopidogrel nie wpływał na płodność zwierząt w badaniach doświadczalnych. Nie wiadomo, czy zawarta w produkcie leczniczym DuoPlavin dawka ASA wpływa na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo kłopidogrelu oceniano w populacji ponad 42 000 pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych, włączając ponad 30 000 pacjentów otrzymujących kłopidogrel w skojarzeniu

z ASA, oraz ponad 9000 pacjentów leczonych przez 1 rok lub dłużej. Działania niepożądane istotne z klinicznego punktu widzenia w czterech głównych badaniach, tj. CAPRIE (porównanie kłopidogrelu i ASA) oraz CURE, CLARITY i COMMIT (porównanie kłopidogrelu w skojarzeniu z ASA i ASA samodzielnie), omówiono poniżej. Ogólna tolerancja kłopidogrelu 75 mg/dobę w badaniu CAPRIE była podobna do ASA 325 mg/dobę niezależnie od wieku, płci i rasy. W uzupełnieniu doświadczeń z badań klinicznych, niepożądane reakcje były zgłaszane spontanicznie

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

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

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

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

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

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko, częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Małopłytkowość, leukopenia, eozynofilia	Neutropenia, w tym ciężka neutropenia	Zakrzepowa plamica małopłytkowa (ang. TTP – <i>Thrombotic thrombocytopenic purpura</i>) (patrz punkt 4.4), niewydolność szpiku kostnego*, niedokrwistość aplastyczna, pancytopenia, cytopenia

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko, częstość nieznana
				dwuliniowa*, agranulocytoza, ciężka małopłytkowość, hemofilia nabyta A, granulocytopenia, niedokrwistość, niedokrwistość hemolityczna u pacjentów z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej (G6PD)* (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia serca				Zespół Kounisa (alergiczna dławica piersiowa związana ze skurczem naczyń wieńcowych/ alergiczny zawał mięśnia sercowego) jako reakcja 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* (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia psychiczne				Omamy, stan dezorientacji
Zaburzenia układu nerwowego		Krwawienie wewnętrzzaszkowe (opisywano przypadki śmiertelne, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku), bóle głowy, parestezje, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego		Zaburzenia smaku, utrata smaku
Zaburzenia oka		Krwawienia do oka (dospójówkowe,		

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyst często	Rzadko	Bardzo rzadko, częstość nieznana
		wewnątrzgałkowe, dosiatkówkowe)		
Zaburzenia ucha i błędnika			Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	Utrata słuchu* lub szumy uszne*
Zaburzenia naczyniowe	Krwiak			Ciężki krwotok, krwotok z rany operacyjnej, zapalenie naczyń (w tym plamica 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, eozynofilowe zapalenie płuc, niekardiogeny obrzęk płuc w przypadku przewlekłego stosowania oraz w związku z reakcją nadwrażliwości na kwas acetylosalicylowy*
Zaburzenia żołądka i jelit	Krwotok z przewodu pokarmowego, biegunka, bóle brzucha, niestrawność	Owrzodzenie żołądka i dwunastnicy, zapalenie błony śluzowej żołądka, wymioty, nudności, zaparcia, wzdęcie z oddawaniem gazów	Krwawienie pozaotrzewnowe	Krwotok z przewodu pokarmowego i pozaotrzewnowy prowadzący do zgonu, zapalenie trzustki. 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 [określnicy i odbytnicy], zapalenie jelita grubego oraz perforacje jelit)*; powstawanie przeponowym*a; 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

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko, częstość nieznana
				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 (toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, zespół Stevensa - Johnsona, rumień wielopostaciowy, ostra uogólniona osutka krostkowa (ang. AGEP - acute generalised exanthematous pustulosis)), obrzęk naczynioruchowy, zespół nadwrażliwości indukowany lekami, wysypka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (zespół DRESS) (patrz punkt 4.4)*, wysypka rumieniowa lub złuszcząca, 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, dekompenzacją serca, zespołem

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko, częstość nieznana
				nerczycowym, lub po równoczesnym stosowaniu diuretyków)*, kłębuszkowe zapalenie nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Krwawienie w miejscu wkłucia			Gorączka, obrzęk*
Badania diagnostyczne		Wydłużenie czasu krwawienia, zmniejszenie liczby neutrofili, zmniejszenie liczby płytek krwi		

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

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

^a Choroba przepon jelitowych była zgłaszana w związku z przewlekłym stosowaniem.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

4.9 Przedawkowanie

Kłopidogrel

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

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

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 ośrodka 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 kłopidogrelu i ASA, przedawkowanie skojarzonego produktu leczniczego, który zawiera ASA i kłopidogrel 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 aktywowany (substancja adsorbująca) i siarczan sodu (środek przeczyszczający). Wskazana jest alkalizacja moczu (250 mmol wodorowęglanu sodu przez 3 godziny), monitorując równocześnie pH moczu. Preferowanym sposobem leczenia ciężkiego zatrucia jest hemodializa. Pozostałe objawy działania toksycznego należy leczyć objawowo.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

Kłopidogrel jest prolekiem, a jeden z jego metabolitów jest inhibitorem agregacji płytek. W celu powstania czynnego metabolitu, hamującego agregację płytek krwi, kłopidogrel musi ulec przemianom metabolicznym przy udziale enzymów CYP450. Powstały czynny metabolit wybiórczo hamuje wiązanie difosforanu adenozy (ADP) z jego receptorem płytkowym P2Y₁₂, dzięki czemu zahamowana jest dalsza aktywacja kompleksu glikoprotein GPIIb/IIIa za pośrednictwem ADP, co hamuje agregację płytek krwi. Opisane działanie jest nieodwracalne, w konsekwencji, płytki poddane działaniu czynnego metabolitu kłopidogrelu 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. Kłopidogrel hamuje również agregację płytek indukowaną przez agonistów innych niż ADP, blokując wzmoczenie 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

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

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

Dane doświadczalne wskazują na możliwość hamowania przez ibuprofen wpływu małych dawek ASA na agregację płytek krwi w przypadku jednoczesnego podawania obu leków. W jednym z badań po podaniu pojedynczej dawki ibuprofenu 400 mg w ciągu 8 godzin przed, lub w ciągu 30 minut po podaniu ASA w postaci farmaceutycznej o natychmiastowym uwalnianiu (81 mg), odnotowano osłabienie wpływu ASA na powstawanie tromboksanu lub agregację płytek. Z uwagi jednak na

ograniczenia wspomnianych badań oraz wątpliwości związane z ekstrapolacją danych uzyskanych *ex vivo* do warunków klinicznych, sformułowanie jednoznacznych wniosków dotyczących regularnego stosowania ibuprofenu nie jest możliwe, a kliniczne następstwa interakcji w przypadku doraźnego podawania ibuprofenu są mało prawdopodobne.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność jednoczesnego podawania kłopidogrelu i ASA oceniano w trzech badaniach prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z udziałem ponad 61 900 pacjentów, tj. badania CURE, CLARITY i COMMIT, porównujące kłopidogrel 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 kłopidogrel (dawka nasycająca 300 mg, a następnie 75 mg/dobę, N=6259) w skojarzeniu z ASA (75-325 mg raz na dobę), lub jedynie ASA (75-325 mg raz na dobę, N=6303), 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 kłopidogrel z ASA i jedynie ASA.

Liczba pacjentów, u których wystąpił pierwszorzędowy punkt końcowy [zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (ang. CV, Cardiovascular), zawał mięśnia sercowego (ang. MI, Myocardial Infarction), lub udar] wynosiła 582 (9,3%) w grupie otrzymującej kłopidogrel z ASA i 719 (11,4%) w grupie leczonej jedynie ASA, co odpowiadało względnemu zmniejszeniu ryzyka (ang. RRR – Relative Risk Reduction) 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. PTCA – Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty) z zastosowaniem stentu lub bez, oraz 10% u pacjentów poddanych zabiegom pomostowania aortalno-wieńcowego (ang. CABG – Coronary Artery Bypass Graft)]. Leczenie zapobiegało występowaniu nowych zdarzeń sercowo-naczyniowych (pierwszorzędowy punkt końcowy), a względne zmniejszenie ryzyka wynosiło 22% (CI: 8,6, 33,4), 32% (CI: 12,8, 46,4), 4% (CI: -26,9, 26,7), 6% (CI: -33,5, 34,3) i 14% (CI: -31,6, 44,2) odpowiednio w przedziałach badania między miesiącami 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 i 9-12. Z tego względu po 3 miesiącach leczenia nie obserwowano dalszego zwiększania się korzyści wynikających ze stosowania skojarzenia kłopidogrelu z ASA, przy utrzymującym się ryzyku krwawienia (patrz punkt 4.4).

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

Liczba pacjentów, u których wystąpił równorzędny pierwszorzędowy punkt końcowy (zgon z przyczyn CV, MI, udar, lub niedokrwienie oporne na leczenie) wynosiła 1035 (16,5%) w grupie leczonej kłopidogrelem i ASA oraz 1187 (18,8%) w grupie ASA, co odpowiadało względnemu zmniejszeniu ryzyka dla grupy leczenia skojarzonego o 14% (95% CI: 6%-21%, p=0,0005). Opisane działanie korzystne spowodowane było głównie statystycznie znaczącym zmniejszeniem częstości występowania MI [287 (4,6%) w grupie kłopidogrelu z ASA i 363 (5,8%) w grupie ASA]. Nie obserwowano wpływu na częstość powtórnej hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej.

Wyniki uzyskane w populacjach o różnych charakterystykach (np. niestabilna dławica piersiowa lub MI bez załamka Q, poziomy ryzyka od niskiego do wysokiego, cukrzyca, potrzeba wykonania

rewaskularyzacji, wiek, płeć, itd.) były zgodne z wynikami pierwotnej analizy. Szczególnie w analizie *post-hoc* obejmującej 2172 pacjentów (17% uczestników badania CURE), u których wszczepiono stenty (badanie Stent-CURE), dane wskazywały na 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 3491 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=1739), (dawka nasycająca 150 do 325 mg, a następnie 75 do 162 mg/dobę), lekiem fibrynolitycznym i, jeżeli wskazane, heparyną. Pacjenci byli obserwowani przez 30 dni. Pierwszorzędnym punktem końcowym było wystąpienie łącznego zdarzenia w postaci zamknięcia światła tętnicy związanej z zawałem w angiogramie przed wypisem ze szpitala, zgonu lub powtórnego MI przed wykonaniem angiografii naczyń wieńcowych. U pacjentów, którzy nie mieli wykonanej angiografii, pierwszorzędnym punktem końcowym był zgon lub powtórny zawał mięśnia sercowego do 8 dni lub do wypisu ze szpitala. Badana populacja obejmowała 19,7% kobiet oraz 29,2% pacjentów ≥ 65 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.

Pierwszorzędnym punktem końcowym 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 1863 pacjentów ze STEMI poddanych zabiegowi PCI. U pacjentów otrzymujących 300 mg dawki nasycającej (LD) kłopidogrelu (n=933) wystąpiło istotne zmniejszenie częstości występowania zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, po 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 ≥ 60 lat (26% ≥ 70 lat) i 54,5% pacjentów otrzymujących leki fibrynolityczne.

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

Długotrwałe (12-miesięczne) leczenie kłopidogrelem w skojarzeniu 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. 2216 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 przeciwplatekowa (DAPT) nie byłaby gorsza niż 12-miesięczna terapia DAPT po wszczepieniu stentów uwalniających lek. Badanie przeprowadzono na grupie 1443 pacjentów poddanych implantacji, którzy zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej przez 6 miesięcy DAPT (ASA w dawce 100-200 mg/dobę w skojarzeniu z 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 docelowego.

Deeskalacja leczenia inhibitorami receptora P2Y₁₂ 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 P2Y₁₂ 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 P2Y₁₂, kliniczne korzyści tikagreloru i prasugrelu są związane ze znacznym zmniejszeniem nawracających incydentów niedokrwienych (w tym ostrej i podostrej zakrzepicy w stencie, zawału mięśnia sercowego, pilnej rewaskularyzacji). Chociaż korzystne działanie związane z incydentami niedokrwienymi było stałe przez cały pierwszy rok, większe zmniejszenie występowania nawrotu incydentu niedokrwienego po ACS obserwowano w pierwszych dniach po rozpoczęciu leczenia. Z kolei analizy *post-hoc* wykazały statystycznie istotny wzrost ryzyka krwawienia związanego z przyjmowaniem silniejszych inhibitorów receptora P2Y₁₂, 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 P2Y₁₂, u których nie wystąpiły działania niepożądane w ciągu miesiąca zostali przydzieleni do przejścia na ustaloną dawkę aspiryny z kłopidogrelem (deeskalacja podwójnego leczenia przeciwplateletowego – DAPT, ang. *dual antiplatelet therapy*) lub kontynuowali dotychczasowy schemat dawkowania leków (niezmienione DAPT).

Łącznie 645 z 646 pacjentów z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI) lub bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI) lub niestabilną dławicą piersiową zostało poddanych analizie (deeskalacja DAPT (n=322); 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 pierwszorzędowny punkt końcowy, który obejmował zgon z powodu przyczyn sercowo-naczyniowych, udaru, pilnej rewaskularyzacji i wystąpienia w ciągu roku po ACS krwawienia stopnia ≥ 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 ≥ 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 (*Testing Responsiveness to Platelet Inhibition on Chronic Antiplatelet Treatment for Acute Coronary Syndromes*)

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

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

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

Klopidogrel:

Wchłanianie

Klopidogrel jest szybko wchłaniany po doustnym podaniu pojedynczych i wielokrotnych dawek 75 mg na dobę. Maksymalne stężenie niezmienionego klopidogrelu 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 klopidogrelu stwierdzono, że co najmniej 50% dawki ulega wchłonięciu.

Dystrybucja

Klopidogrel 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

Klopidogrel ulega nasilonym przemianom metabolicznym w wątrobie. W warunkach *in vitro* i *in vivo* obejmują dwa główne szlaki metaboliczne: w pierwszym udział biorą esterazy hydrolizując klopidogrel do nieaktywnej pochodnej kwasu karboksylowego (85% metabolitów krążących we krwi), a w drugim szlaku przemian uczestniczą liczne cytochromy P450. W pierwszym etapie klopidogrel ulega konwersji do metabolitu przejściowego, tj. 2-okso-klopidogrel. Dalsze przemiany metaboliczne polegają na przekształceniu 2-okso-klopidogrelu do czynnego metabolitu, będącego pochodną tiolową klopidogrelu. 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_{maks} czynnego metabolitu jest dwukrotnie większe po pojedynczej dawce nasycającej 300 mg klopidogrelu, niż po 4 dniach leczenia podtrzymującego dawką 75 mg. C_{max} występuje po około 30 do 60 minutach po przyjęciu dawki.

Eliminacja

Przez okres 120 godzin po doustnym podaniu ludziom klopidogrelu znakowanego izotopem węgla ^{14}C u ludzi, około 50% wydalone zostało z moczem, a około 46% z kałem. Okres półtrwania klopidogrelu 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-klopidogrel. Farmakokinetyka i działanie przeciwplatekcyjne czynnego metabolitu klopidogrelu, oceniane na podstawie badań agregacji płytek *ex vivo*, wykazują zmienność uwarunkowaną genotypem CYP2C19.

Allel CYP2C19*1 odpowiada w pełni funkcjonującemu metabolizmowi, natomiast allele CYP2C19*2 i CYP2C19*3 są nieczynne. Allele CYP2C19*2 i CYP2C19*3 odpowiadają za większość przypadków słabego metabolizmu u osób rasy białej 85% i 99% osób rasy żółtej. Inne allele związane z całkowitym lub częściowo zmniejszonym metabolizmem występują rzadziej i obejmują CYP2C19*4, *5, *6, *7, i *8. Pacjenci ze słabym metabolizmem posiadają dwa z wyżej wymienionych alleli.

Opublikowane dane dotyczące częstości występowania osób ze słabym metabolizmem CYP2C19 wskazują na około 2% w rasie białej, 4% w rasie czarnej i 14% w rasie żółtej. Dostępne są testy określające genotyp CYP2C19 pacjenta.

W badaniu przeprowadzonym metodą grup naprzemiennych, obejmującym 40 zdrowych ochotników, po 10 z każdej z czterech grup typu metabolizmu CYP2C19 (bardzo szybki, intensywny, pośredni i słaby), oceniano farmakokinetykę i działanie przeciwplatekcyjne przy użyciu schematu 300 mg a następnie 75 mg/dobę oraz 600 mg a następnie 150 mg/dobę, każdy podawany w sumie przez 5 dni (stan równowagi). Nie stwierdzono istotnych różnic w ekspozycji na czynny metabolit i średniej inhibicji agregacji płytek (IPA) pomiędzy osobami z bardzo szybkim, intensywnym i pośrednim metabolizmem. U osób ze słabym metabolizmem ekspozycja na czynny metabolit była zmniejszona o 63-71% w porównaniu z osobami z intensywnym metabolizmem. Przy stosowaniu schematu 300 mg/75 mg działanie przeciwplatekcyjne było osłabione u osób ze słabym metabolizmem ze średnią IPA (5 μ 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% (Day 5) u osób z pośrednim metabolizmem. Przy podawaniu osobom ze słabym metabolizmem schematu 600 mg/150 mg ekspozycja na czynny metabolit była większa, niż przy schemacie 300 mg/75 mg. Dodatkowo IPA wynosiła 32% (24 godziny) i 61% (Dzień 5), czyli więcej, niż u osób ze słabym metabolizmem przyjmujących schemat 300 mg/75 mg i podobnie do innych grup metabolizmu CYP2C19 przyjmujących schemat 300 mg/75 mg. W badaniach klinicznych efektu leczenia nie ustalono optymalnego schematu dawkowania w tej populacji pacjentów.

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

Wpływ genotypu CYP2C19 na kliniczne wyniki leczenia klopidogrelem nie był oceniany w prospektywnych randomizowanych i kontrolowanych badaniach. Przeprowadzono jednak liczne analizy retrospektywne w celu oceny tego wpływu u pacjentów leczonych klopidogrelem, dla których znane były wyniki genotypowania: CURE (n=2721), CHARISMA (n=2428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1477), oraz ACTIVE-A (n=601), jak również liczne opublikowane badania kohortowe.

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

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

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

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

Szczególne grupy pacjentów

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Rasa

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

Kwas acetylosalicylowy (ASA):

Wchłanianie

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

Dystrybucja

ASA w niewielkim stopniu wiąże się z białkami osocza, a pozorna objętość dystrybucji przyjmuje niskie wartości (10 l). Kwas salicylowy, będący metabolitem ASA, wiąże się w dużym stopniu z białkami osocza, ale wiązanie zależne jest od stężenia metabolitu (nieliniowe). 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 DuoPlavin 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 sprzężaniu 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 DuoPlavin 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

Klopidogrel

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

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

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

Klopidogrel poddany licznym badaniom genotoksyczności w warunkach *in vitro* i *in vivo*, 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 (E 421)

Makrogol 6000

Celuloza mikrokryształiczna

Hydroksypropyloceluloza niskopodstawiona

Skrobia kukurydziana

Olej rycynowy uwodorniony

Kwas stearynowy

Krzemionka koloidalna bezwodna

DuoPlavin 75 mg/75 mg tabletki powlekane

Otoczka

Laktoza jednowodna

Hypromeloza (E 464)

Tytanu dwutlenek (E 171)

Triacetyna (E 1518)

Żelaza tlenek żółty (E 172)

DuoPlavin 75 mg/100 mg tabletki powlekane

Otoczka

Laktoza jednowodna

Hypromeloza (E 464)

Tytanu dwutlenek (E 171)

Triacetyna (E 1518)

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Substancja nablyszczająca

Wosk Carnauba

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

DuoPlavin 75 mg/75 mg tabletki powlekane

Aluminiowe blistry w pudełkach tekturowych zawierających 14, 28, 30 lub 84 tabletek powlekanych.

DuoPlavin 75 mg/100 mg tabletki powlekane

Aluminiowe blistry w pudełkach tekturowych zawierających 14, 28, lub 84 tabletek powlekanych.

Blistry aluminiowe zawierające pojedynczą dawkę w pudełkach tekturowych zawierających 30x1, 50x1, 90x1 lub 100x1 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne 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

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francja

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

DuoPlavin 75 mg/75 mg tabletki powlekane

EU/1/10/619/001 – Pudełko tekturowe zawierające 14 tabletek powlekanych w blistrach z aluminium

EU/1/10/618/002 – Pudełko tekturowe zawierające 28 tabletek powlekanych w blistrach z aluminium

EU/1/10/619/003 – Pudełko tekturowe zawierające 30x1 tabletek powlekanych w blistrach z aluminium

EU/1/10/619/004 – Pudełko tekturowe zawierające 50x1 tabletek powlekanych w blistrach z aluminium

EU/1/10/619/005 – Pudełko tekturowe zawierające 84 tabletek powlekanych w blistrach z aluminium

EU/1/10/619/006 – Pudełko tekturowe zawierające 90x1 tabletek powlekanych w blistrach z aluminium

EU/1/10/619/007 – Pudełko tekturowe zawierające 100x1 tabletek powlekanych w blistrach z aluminium

EU/1/10/619/015 – Pudełko tekturowe zawierające 30 tabletek powlekanych w blistrach z aluminium

DuoPlavin 75 mg/100 mg tabletki powlekane

EU/1/10/619/008 – Pudełko tekturowe zawierające 14 tabletek powlekanych w blistrach z aluminium

EU/1/10/619/009 – Pudełko tekturowe zawierające 28 tabletek powlekanych w blistrach z aluminium

EU/1/10/619/010 – Pudełko tekturowe zawierające 30x1 tabletek powlekanych w blistrach z aluminium

EU/1/10/619/011 – Pudełko tekturowe zawierające 50x1 tabletek powlekanych w blistrach z aluminium

EU/1/10/619/012 – Pudełko tekturowe zawierające 84 tabletek powlekanych w blistrach z aluminium

EU/1/10/619/013 – Pudełko tekturowe zawierające 90x1 tabletek powlekanych w blistrach z aluminium

EU/1/10/619/014 – Pudełko tekturowe zawierające 100x1 tabletek powlekanych w blistrach z aluminium

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 marca 2010

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 listopada 2014

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

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

ANEKS II

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

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Sanofi Winthrop Industrie
1 rue de la Vierge
Ambarès et Lagrave
F-33565 Carbon Blanc Cedex
Francja

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR)**

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

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

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

Nie dotyczy.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

DuoPlavin 75 mg/75 mg tabletki powlekane
klopidogrel/kwas acetylosalicylowy

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także laktozę i olej rycynowy uwodorniony.
Szczegółowe informacje znajdują się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

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

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

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

Resztki niewykorzystanego leku lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francja

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/10/619/001 14 tabletki powlekane
EU/1/10/619/002 28 tabletki powlekane
EU/1/10/619/003 30x1 tabletki powlekane
EU/1/10/619/004 50x1 tabletki powlekane
EU/1/10/619/005 84 tabletki powlekane
EU/1/10/619/006 90x1 tabletki powlekane
EU/1/10/619/007 100x1 tabletki powlekane
EU/1/10/619/015 30 tabletki powlekane

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

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

DuoPlavin 75 mg/75 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:

SN:

NN:

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER / 14, 28 i 84 tabletek

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

DuoPlavin 75 mg/75 mg tabletki
klopidogrel/kwas acetylosalicylowy

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Sanofi Winthrop Industrie

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. INNE

pn.
wt.
śr.
czw.
pt.
sob.
ndz.

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER / 30, 30x1, 50x1, 90x1 i 100x1 tabletek

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

DuoPlavin 75 mg/75 mg tabletki
klopidogrel/kwas acetylosalicylowy

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Sanofi Winthrop Industrie

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

DuoPlavin 75 mg/100 mg tabletki powlekane
klopidogrel/kwas acetylosalicylowy

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także laktozę i olej rycynowy uwodorniony.
Szczegółowe informacje znajdują się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

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

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

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

Resztki niewykorzystanego leku lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francja

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/10/619/008 14 tabletki powlekane
EU/1/10/619/009 28 tabletki powlekane
EU/1/10/619/010 30x1 tabletki powlekane
EU/1/10/619/011 50x1 tabletki powlekane
EU/1/10/619/012 84 tabletki powlekane
EU/1/10/619/013 90x1 tabletki powlekane
EU/1/10/619/014 100x1 tabletki powlekane

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

DuoPlavin 75 mg/100 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:

SN:

NN:

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER / 14, 28 i 84 tabletek

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

DuoPlavin 75 mg/100 mg tabletki
klopidogrel/kwas acetylosalicylowy

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Sanofi Winthrop Industrie

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. INNE

pn.
wt.
śr.
czw.
pt.
sob.
ndz.

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER / 30x1, 50x1, 90x1 i 100x1 tabletek

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

DuoPlavin 75 mg/100 mg tabletki
klopidogrel/kwas acetylosalicylowy

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Sanofi Winthrop Industrie

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

DuoPlavin 75 mg/75 mg tabletki powlekane
DuoPlavin 75 mg/100 mg tabletki powlekane
klopidogrel/kwas acetylosalicylowy

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

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

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

1. Co to jest lek DuoPlavin i w jakim celu się go stosuje

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

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

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

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku DuoPlavin

Kiedy nie stosować leku DuoPlavin

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

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

Ostrzeżenia i środki ostrożności

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

- jeśli występuje ryzyko krwawienia, takie jak:
 - stan chorobowy, który powoduje ryzyko wewnętrznego krwawienia (np. wrzód żołądka),
 - zaburzenie krwi usposabiające do wewnętrznego krwawienia (krwawienie wewnątrz tkanek, narządów lub stawów ciała),
 - ostatnio doznany ciężki uraz,
 - ostatnio przebyty zabieg chirurgiczny (włącznie z zabiegiem stomatologicznym),
 - planowany w następnych siedmiu dniach zabieg operacyjny (włącznie z zabiegiem stomatologicznym),
- jeśli u pacjenta stwierdzono zakrzep w tętnicy mózgowej (udar niedokrwieny), który wystąpił w ciągu ostatnich siedmiu dni,
- jeśli u pacjenta występuje choroba nerek lub wątroby,
- jeśli u pacjenta występowała wcześniej astma oskrzelowa lub reakcje uczuleniowe w tym alergię na którykolwiek z leków stosowanych w leczeniu tej choroby,
- jeśli u pacjenta występuje dna moczanowa,
- jeśli pacjent spożywa alkohol, ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia lub uszkodzenia przewodu pokarmowego,
- jeśli u pacjenta występuje schorzenie znane jako niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej, gdyż istnieje wówczas ryzyko szczególnych rodzajów anemii (mała liczba czerwonych krwinek).

Podczas stosowania leku DuoPlavin:

- Należy poinformować lekarza
 - jeśli u pacjenta planowany jest zabieg chirurgiczny (w tym stomatologiczny),
 - jeśli u pacjenta występują dolegliwości bólowe żołądka lub brzucha, albo krwawienie z żołądka lub jelit (czerwone lub czarne zabarwienie kału).
- Należy również niezwłocznie poinformować lekarza, jeśli u pacjenta wystąpi stan chorobowy noszący nazwę zakrzepowej plamicy małopłytkowej lub TTP, który obejmuje gorączkę i powstawanie siniaków pod skórą, pojawiających się w postaci czerwonych, punktowych plamek, którym mogą towarzyszyć objawy takie jak niedające się wyjaśnić uczucie skrajnego zmęczenia, stan dezorientacji, oraz zażółcenie skóry lub oczu (żółtaczka) (patrz punkt 4).
- W przypadku skaleczenia lub zranienia, czas jaki upłynie zanim krwawienie ustanie, może być dłuższy niż zwykle. Jest to związane ze sposobem działania leku, ponieważ zapobiega on powstawaniu skrzepów krwi. Nie sprawia to zwykle kłopotów w przypadku niewielkich skaleczeń i zranień np. skaleczenia w czasie golenia. W przypadku pojawienia się niepokojącego krwawienia, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem prowadzącym (patrz punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”).
- Lekarz prowadzący może zlecić przeprowadzenie badań krwi.
- Należy niezwłocznie poinformować lekarza prowadzącego, jeśli wystąpią objawy przedmiotowe lub podmiotowe reakcji polekowej z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS), które mogą obejmować objawy grypopodobne i wysypkę z gorączką, powiększone węzły chłonne i zwiększenie liczby określonych białych krwinek (eozynofilia). Inne nieprawidłowe wyniki badań krwi mogą obejmować (ale nie tylko) zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (patrz punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”).

Dzieci i młodzież

DuoPlavin nie jest przeznaczony do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. U dzieci i młodzieży istnieje prawdopodobny związek między kwasem acetylosalicylowym (ASA) i zespołem

Reye'a w przypadku podania leków zawierających ASA z powodu infekcji wirusowej. Zespół Reye'a jest bardzo rzadką chorobą, która może prowadzić do zgonu.

Lek DuoPlavin a inne leki

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

Niektóre inne leki mogą wpływać na stosowanie leku DuoPlavin lub odwrotnie.

W szczególności należy poinformować lekarza, jeśli pacjent stosuje:

- leki mogące zwiększać ryzyko krwawienia, takie jak:
 - doustne leki przeciwzakrzepowe, leki stosowane w celu hamowania procesu krzepnięcia krwi.
 - ASA lub inny niesteroidowy lek przeciwzapalny stosowany zwykle w leczeniu dolegliwości bólowych i (lub) stanów zapalnych mięśni lub stawów,
 - heparynę lub inne leki podawane w postaci zastrzyków w celu zmniejszenia krzepnięcia krwi,
 - tyklopidynę lub inne leki przeciw płytkowe,
 - selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (w tym, lecz nie tylko, fluoksetyna lub fluoksamina), leki stosowane zwykle w leczeniu depresji,
 - ryfampicyna (stosowana w leczeniu ciężkich zakażeń)
- omeprazol lub ezomeprazol, leki stosowane w leczeniu dolegliwości żołądkowych,
- metotreksat, lek stosowany w leczeniu ciężkich chorób stawów (reumatoidalne zapalenie stawów) lub choroby skóry (łuszczyca),
- acetazolamid, lek stosowany w leczeniu jaskry (podwyższonego ciśnienia wewnątrz oka) lub padaczki lub w celu zwiększenia przepływu moczu,
- probenecyd, benzbromaron, lub sulfinpirazon, leki stosowane w dnie moczanowej,
- flukonazol lub worykonazol, leki stosowane w zakażeniach grzybiczych,
- efawirenz lub tenofowir, lub inne leki przeciwretrowirusowe (stosowane w leczeniu zakażenia HIV),
- kwas walproinowy, walproinian lub karbamazepinę, leki stosowane w niektórych rodzajach padaczki,
- szczepionkę przeciw wirusowi ospy wietrznej i półpaśca (lek stosowany w celu zapobiegania ospie wietrznej lub półpaścowi) w ciągu 6 tygodni poprzedzających rozpoczęcie przyjmowania leku DuoPlavin lub w trakcie jego stosowania lub jeśli u pacjenta obecnie występuje ospa wietrzna lub półpasiec (patrz punkt 2, podpunkt „Dzieci i młodzież”),
- moklobemid, lek stosowany w leczeniu depresji,
- repaglinid, lek stosowany w leczeniu cukrzycy,
- paklitaksel, lek stosowany w leczeniu raka,
- nikorandil, lek stosowany w leczeniu bólu w klatce piersiowej spowodowanego chorobą serca,
- opioidy: podczas leczenia kłopidogrelem pacjent powinien poinformować lekarza przed przepisaniem jakiegokolwiek opioidu (leki stosowane w leczeniu silnego bólu),
- rozuwastatyna (lek stosowany w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu).

Należy przerwać stosowanie innych leków zawierających kłopidogrel podczas przyjmowania leku DuoPlavin.

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

Ciąża i karmienie piersią

Nie należy przyjmować leku DuoPlavin podczas trzeciego trymestru ciąży.

Nie zaleca się stosowania leku podczas pierwszego i drugiego trymestru ciąży.

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

Nie zaleca się stosowania leku podczas karmienia piersią.
Jeśli pacjentka karmi piersią lub planuje karmienie piersią, to zanim zastosuje DuoPlavin powinna zasięgnąć opinii lekarza prowadzącego.

Przed zastosowaniem każdego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

DuoPlavin nie powinien wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

DuoPlavin zawiera laktozę

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

DuoPlavin zawiera olej rycynowy uwodorniony

Może on powodować niestrawność lub biegunkę.

3. Jak stosować lek DuoPlavin

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

Zaleca się stosować doustnie jedną tabletkę leku DuoPlavin na dobę, popijając ją szklanką wody, z posiłkiem lub bez posiłku.

Lek należy przyjmować codziennie o tej samej porze.

W zależności od rodzaju choroby lekarz określi niezbędny czas trwania leczenia lekiem DuoPlavin. Jeżeli pacjent przebył zawał serca, lek powinien być stosowany przez co najmniej 4 tygodnie. Lek należy stosować tak długo, jak zaleca go lekarz prowadzący.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku DuoPlavin

Należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub najbliższym szpitalnym oddziałem ratunkowym ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia.

Pominięcie zastosowania leku DuoPlavin

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

Jeśli pacjent zapomni o tym na dłużej niż 12 godzin, powinien po prostu zażyć następną pojedynczą dawkę o zwykłej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej tabletki.

Stosując lek w opakowaniach po 14, 28 lub 84 tabletki pacjent może sprawdzić dzień, w którym ostatnio zażył tabletkę leku DuoPlavin na kalendarzu wydrukowanym na blistrze.

Przerwanie stosowania leku DuoPlavin

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

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

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

Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem prowadzącym, jeśli u pacjenta wystąpią:

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

Najczęstszym działaniem niepożądanym obserwowanym podczas stosowania leku DuoPlavin jest krwawienie. Krwawienie może występować w postaci krwawienia w obrębie żołądka lub jelit, siniaków, krwiaków (nietypowe krwawienie lub zasinienie pod skórą), krwawienia z nosa, krwi w moczu. Opisywano także o małej liczbie przypadków krwawienia w obrębie oka, do wnętrza głowy (zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku), płuc lub stawów.

Jeśli wystąpi przedłużone krwawienie podczas stosowania leku DuoPlavin

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

Inne działania niepożądane obejmują:

Częste działania niepożądane (mogą dotyczyć 1 na 10 pacjentów):

Biegunka, bóle brzucha, niestrawność lub zgaga.

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą dotyczyć 1 na 100 pacjentów):

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

Rzadkie działania niepożądane (mogą dotyczyć 1 na 1000 pacjentów):

Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, powiększenie piersi u mężczyzn.

Bardzo rzadkie działania niepożądane (mogą dotyczyć 1 na 10 000 pacjentów):

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

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

Perforacja wrzodu, choroba przepon jelitowych (zwężenie światła jelita), która może powodować takie objawy, jak wzdęcie brzucha, dyskomfort w obrębie brzucha, obecność krwi w stolcu, uczucie dzwonienia w uszach, utrata słuchu, nagłe, zagrażające życiu reakcje alergiczne lub reakcje nadwrażliwości, z bólem klatki piersiowej lub brzucha, choroby nerek, obniżenie ilości cukru we krwi, dna moczanowa (choroba związana z bolesnym obrzękiem stawów, wywołana kryształami kwasu

moczowego) oraz nasilenie alergii pokarmowych, szczególne rodzaje anemii (mała liczba czerwonych krwinek) (patrz punkt „Ostrzeżenia i środki ostrożności”), obrzęk. Jeśli wystąpi którykolwiek z tych objawów, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

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

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek DuoPlavin

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

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

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

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek DuoPlavin

DuoPlavin 75 mg/75 mg tabletki powlekane

Substancjami czynnymi leku są klopidoogrel i kwas acetylosalicylowy (ASA). Każda tabletka zawiera 75 mg klopidoogrelu (w postaci wodorosiarczanu) i 75 mg kwasu acetylosalicylowego.

Pozostałe składniki to:

- rdzeń tabletki: mannitol (E 421), makrogol 6000, celuloza mikrokrystaliczna, hydroksypropyloceluloza niskopodstawiona, skrobia kukurydziana, olej rycynowy uwodorniony (patrz punkt 2 „DuoPlavin zawiera olej rycynowy uwodorniony”), kwas stearynowy, krzemionka koloidalna bezwodna,
- otoczka tabletki: laktoza jednowodna (patrz punkt 2 „DuoPlavin zawiera laktozę”), hypromeloza (E 464), tytanu dwutlenek (E 171), triacetyna (E 1518), żelaza tlenek żółty (E 172),
- substancja nabłyszczająca: воск Carnauba.

DuoPlavin 75 mg/100 mg tabletki powlekane

Substancjami czynnymi leku są klopidoogrel i kwas acetylosalicylowy (ASA). Każda tabletka zawiera 75 mg klopidoogrelu (w postaci wodorosiarczanu) i 100 mg kwasu acetylosalicylowego.

Pozostałe składniki to:

- rdzeń tabletki: mannitol (E 421), makrogol 6000, celuloza mikrokrystaliczna, hydroksypropyloceluloza niskopodstawiona, skrobia kukurydziana, olej rycynowy uwodorniony (patrz punkt 2 „DuoPlavin zawiera olej rycynowy uwodorniony”), kwas stearynowy, krzemionka koloidalna bezwodna,

- otoczka tabletki: laktoza jednowodna (patrz punkt 2 „DuoPlavin zawiera laktozę”), hypromeloza (E 464), tytanu dwutlenek (E 171), triacetyna (E 1518), żelaza tlenek żółty (E 172),
- substancja nabłyszczająca: воск Carnauba.

Jak wygląda lek DuoPlavin i co zawiera opakowanie

DuoPlavin 75 mg/75 mg tabletki powlekane

DuoPlavin 75 mg/75 mg tabletki powlekane (tabletki) mają postać owalnych, obustronnie lekko wypukłych tabletek koloru żółtego, z wytłoczonym ‘C75’ na jednej stronie i ‘A75’ na drugiej stronie. DuoPlavin jest pakowany w pudełka tekturowe zawierające:

- 14, 28, 30 lub 84 tabletek w blistrach całych z aluminium
- 30 x 1, 50 x 1, 90 x 1 lub 100 x 1 tabletek w jednostkowych blistrach całych z aluminium.

DuoPlavin 75 mg/100 mg tabletki powlekane

DuoPlavin 75 mg/100 mg tabletki powlekane (tabletki) mają postać owalnych, obustronnie lekko wypukłych tabletek koloru jasno różowego, z wytłoczonym ‘C75’ na jednej stronie i ‘A100’ na drugiej stronie. DuoPlavin jest pakowany w pudełka tekturowe zawierające:

- 14, 28 lub 84 tabletek w blistrach z aluminium
- 30 x 1, 50 x 1, 90 x 1 lub 100 x 1 tabletek w jednostkowych blistrach z aluminium.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francja

Wytwórca

Sanofi Winthrop Industrie
1, rue de la Vierge, Ambarès & Lagrave, F-33565 Carbon Blanc cedex, Francja

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

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika

Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536 389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

Sanofi Sp. z o.o.
Tel: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

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