

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Auroclasa, 75 mg + 75 mg, tabletki powlekane
Auroclasa, 75 mg + 100 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 75 mg klopidoogrelu (w postaci klopidoogrelu wodorosiarczanu) i 75 mg kwasu acetylosalicylowego.

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletki powlekana zawiera 6 mg oleju rycynowego uwodornionego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Auroclasa, 75 mg + 75 mg, tabletki powlekane

Żółte, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o wymiarach około 14,4 × 7,7 mm, gładkie po obu stronach.

Auroclasa, 75 mg + 100 mg, tabletki powlekane

Różowe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o wymiarach około 15,2 × 8,2 mm, gładkie po obu stronach.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Auroclasa wskazany jest w profilaktyce wtórnej zdarzeń miażdżycowo-zakrzepowych u dorosłych pacjentów przyjmujących zarówno klopidoogrel, jak i kwas acetylosalicylowy (ang. acetylsalicylic acid, ASA). Produkt leczniczy Auroclasa jest złożonym produktem leczniczym o ustalonej dawce, przeznaczonym do kontynuacji dotychczasowego leczenia:

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

Auroclasa, 75 mg + 75 mg, tabletki powlekane

Produkt leczniczy Auroclasa należy podawać w pojedynczej dawce dobowej 75 mg + 75 mg.

Auroclasa, 75 mg + 100 mg, tabletki powlekane

Produkt leczniczy Auroclasa należy podawać w pojedynczej dawce dobowej 75 mg + 100 mg.

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

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

W przypadku pominięcia dawki produktu leczniczego:

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

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Auroclasa u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Produkt leczniczy Auroclasa nie jest zalecany do stosowania w tej populacji.

Zaburzenia czynności nerek

Produktu leczniczego Auroclasa nie wolno stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.3). Doświadczenie terapeutyczne w przypadku pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek jest ograniczone (patrz punkt 4.4). Z tego względu należy zachować ostrożność, stosując produkt leczniczy Auroclasa u tych pacjentów.

Zaburzenia czynności wątroby

Produktu leczniczego Auroclasa nie wolno stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3). Doświadczenie terapeutyczne w przypadku pacjentów z umiarkowaną chorobą wątroby, którzy mogą mieć skłonności do krwawień, jest ograniczone (patrz punkt 4.4). Z tego względu należy zachować ostrożność, stosując produkt leczniczy Auroclasa u tych pacjentów.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Produkt leczniczy można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku.

4.3 Przeciwwskazania

Ze względu na zawartość w produkcie leczniczym dwóch substancji czynnych, produkt leczniczy Auroclasa przeciwwskazany jest w przypadku:

- Nadwrażliwości na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciężkiego zaburzenia czynności wątroby.
- Czynnego patologicznego krwawienia, takiego jak wrzód trawienny lub krwotok wewnątrzczaszkowy.

Ponadto, ze względu na zawartość ASA, produkt leczniczy Auroclasa przeciwwskazany jest również w następujących przypadkach:

- Nadwrażliwość na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) oraz objawy astmy, zapalenia błony śluzowej nosa i polipów nosa. U pacjentów z występującą wcześniej mastocytozą, u których stosowanie kwasu acetylosalicylowego może wywoływać ciężkie reakcje nadwrażliwości (w tym wstrząs krążeniowy z uderzeniami gorąca, niedociśnieniem tętniczym, tachykardią i wymiotami).
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 mL/minutę).
- Dawki > 100 mg na dobę w trzecim trymestrze ciąży (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Krwawienia i zaburzenia hematologiczne

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

Pacjenci powinni informować lekarzy i lekarzy stomatologów o przyjmowaniu produktu leczniczego Auroclasa 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 o działaniu przeciwplatekcyjnym. W przypadku konieczności czasowego przerwania

leczenia przeciwplatek, należy zaprzestać stosowania produktu leczniczego Auroclasa 7 dni przed zabiegiem chirurgicznym.

Produkt leczniczy Auroclasa wydłuża czas krwawienia i powinien być stosowany ostrożnie u pacjentów ze zmianami chorobowymi usposabiającymi do krwawień (zwłaszcza z przewodu pokarmowego i wewnątrzgałkowych).

Należy również poinformować pacjentów, że podczas stosowania produktu leczniczego Auroclasa, tamowanie krwawienia może trwać dłużej niż zazwyczaj i że należy poinformować lekarza o każdym nietypowym krwawieniu (miejsce lub czas trwania krwawienia).

Zakrzepowa plamica małopłytkowa (ang. thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP)

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

Hemofilia nabyta

Zgłaszano przypadki nabytej hemofilii po leczeniu kłopidogrelem. W przypadku potwierdzenia izolowanego przedłużenia czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (ang. activated partial thromboplastin time, aPTT) z krwawieniem lub bez krwawienia, należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia hemofilii nabytej. Pacjenci z potwierdzonym rozpoznaniem hemofilii nabytej powinni być objęci opieką i leczeniem specjalistycznym, a leczenie kłopidogrelem należy przerwać.

Przebyty niedawno atak przemijającego niedokrwienia mózgu lub udar

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

Cytochrom P450 2C19 (CYP2C19)

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

Ponieważ kłopidogrel jest metabolizowany do czynnego metabolitu częściowo przez CYP2C19, jednoczesne stosowanie produktów leczniczych hamujących aktywność tego enzymu może zmniejszać stężenie czynnego metabolitu kłopidogrelu. Znaczenie kliniczne tej interakcji jest niepewne.

W ramach środków ostrożności, należy odradzać jednoczesne stosowanie 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. W ramach środków ostrożności, należy odradzać jednoczesne stosowanie silnych induktorów CYP2C19 (patrz punkt 4.5).

Substraty CYP2C8

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

Reakcje krzyżowe wśród tienopirydyn

Należy zebrać wywiad w kierunku występowania nadwrażliwości na tienopirydyny (takie jak: kłopidogrel, tyklopidyna, prasugrel), gdyż zgłaszano występowanie alergicznych reakcji krzyżowych wśród tienopirydyn (patrz punkt 4.8).

Tienopirydyny mogą powodować łagodne do ciężkich reakcje alergiczne, takie jak: wysypka, obrzęk naczynioruchowy lub hematologiczne reakcje krzyżowe, takie jak trombocytopenia i 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 nadwrażliwości u pacjentów ze stwierdzoną alergią na tienopirydyny.

Środki ostrożności wymagane w związku z ASA

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

Reakcja polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (ang. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS)

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

Przewód pokarmowy (ang. gastrointestinal, GI)

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

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

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy Auroclasa 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 leczniczego Auroclasa z doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi, ponieważ może to zwiększać intensywność krwawień (patrz punkt 4.4). Chociaż podawanie kłopidogrelu w dawce 75 mg na dobę nie wpłynęło na farmakokinetykę S-warfaryny ani na wartość Międzynarodowego Znormalizowanego Wskaźnika (ang. international normalised ratio, INR) u pacjentów leczonych długookresowo warfaryną, jednoczesne podawanie kłopidogrelu i warfaryny zwiększa ryzyko krwawienia z uwagi na niezależny wpływ na hemostazę.

Inhibitory glikoprotein IIb/IIIa

Należy zachować ostrożność, stosując produkt leczniczy Auroclasa 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 leczniczym Auroclasa a heparyną, prowadzącej do zwiększenia ryzyka krwawienia. Dlatego jednoczesne ich stosowanie wymaga zachowania ostrożności (patrz punkt 4.4).

Leki trombolityczne

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

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)

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

Dane doświadczalne sugerują możliwość hamowania przez ibuprofen wpływu małych dawek kwasu acetylosalicylowego na agregację płytek krwi w przypadku jednoczesnego podawania obu leków. Jednak ograniczenia tych danych i niepewność dotycząca ekstrapolacji danych uzyskanych *ex vivo* do sytuacji klinicznych oznaczają, że nie można wyciągnąć żadnych jednoznacznych wniosków dotyczących regularnego stosowania ibuprofenu, a w przypadku sporadycznego stosowania ibuprofenu nie uważa się za prawdopodobne wystąpienie klinicznie istotnego efektu (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 leczenie skojarzone z kłopidogrelem

Induktory CYP2C19

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

Ryfampicyna silnie indukuje CYP2C19, powodując równoczesne zwiększenie stężenia czynnego metabolitu kłopidogrelu oraz zahamowanie agregacji płytek, co może w sposób szczególny nasilić ryzyko krwawień. W ramach środków ostrożności, należy odradzać jednoczesne stosowanie silnych induktorów CYP2C19 (patrz punkt 4.4).

Inhibitory CYP2C19

Ponieważ kłopidogrel metabolizowany jest do czynnego metabolitu częściowo przez izoenzym CYP2C19, jednoczesne stosowanie produktów leczniczych hamujących jego aktywność może zmniejszać stężenie czynnego metabolitu kłopidogrelu. Znaczenie kliniczne tej interakcji jest niepewne. W ramach środków ostrożności, należy odradzać jednoczesne stosowanie silnych lub umiarkowanych inhibitorów CYP2C19 (patrz punkty 4.4 i 5.2).

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

Inhibitory pompy protonowej (ang. proton pump inhibitors, PPI)

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

W badaniach obserwacyjnych i badaniach klinicznych opisywano niejednoznaczne dane dotyczące klinicznych następstw opisanych interakcji farmakokinetycznych (ang. pharmacokinetic, PK) lub farmakodynamicznych (ang. pharmacodynamic, PD) w odniesieniu do poważnych powikłań dotyczących układu sercowo-naczyniowego. W ramach środków ostrożności należy odradzać jednoczesne stosowanie omeprazolu lub ezomeprazolu (patrz punkt 4.4).

Mniej wyraźne zmniejszenie ekspozycji na metabolity obserwowano w przypadku pantoprazolu i lanzoprazolu.

Stężenie czynnego metabolitu w osoczu podczas równoczesnego stosowania pantoprazolu w dawce 80 mg raz na dobę w przypadku dawki nasycającej i dawki podtrzymującej kłopidogrelu było mniejsze odpowiednio o 20% (dawka nasycająca) i 14% (dawka podtrzymująca). Spadek stężenia wiązał się ze zmniejszeniem średniego zahamowania agregacji płytek krwi odpowiednio o 15% i 11%. Wyniki te wskazują, że kłopidogrel można podawać z pantoprazolem.

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 (ang. anti-retroviral therapy, ART)

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

U pacjentów zakażonych HIV, stosujących leczenie przeciwtretowirusowe ART wzmocnione rytonawirem lub kobicystatem, wykazano znacznie zmniejszone hamowanie płytek krwi. Chociaż znaczenie kliniczne tych wyników jest niepewne, zgłaszano spontaniczne przypadki pacjentów zakażonych wirusem HIV, leczonych ART wzmocnioną rytonawirem, którzy doświadczyli zdarzeń ponownego zamknięcia naczynia krwionośnego po jego udrożnieniu lub doznali zdarzeń zakrzepowych w ramach schematu leczenia dawką nasycającą kłopidogrelu. Średnie hamowanie płytek krwi może być zmniejszone przy jednoczesnym stosowaniu kłopidogrelu i rytonawiru. Dlatego należy odradzać jednoczesne stosowanie kłopidogrelu u pacjentów z HIV leczonych wzmocnionymi terapiami przeciwtretowirusowymi (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 obydwoma lekami: atenololem i nifedypiną. Ponadto, na farmakodynamiczną aktywność kłopidogrelu nie wpływało znacząco jednoczesne podawanie fenobarbitalu lub estrogenu.

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

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

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

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

Inne leczenie skojarzone 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 poprzez konkurencyjne usuwanie kwasu moczowego.

Metotreksat

Ze względu na obecność w produkcie leczniczym ASA, należy zachować ostrożność, stosując metotreksat w dawkach przekraczających 20 mg na tydzień z produktem leczniczym Auroclasa, ponieważ może on hamować klirens nerkowy metotreksatu, prowadząc do działania toksycznego na szpik kostny.

Tenofowir

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

Kwas walproinowy

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

Szczepionka przeciwko wirusowi ospy wietrznej i półpaśca

Zaleca się, aby pacjenci nie przyjmowali salicylanów przez okres sześciu tygodni od otrzymania szczepionki przeciwko wirusowi ospy wietrznej i półpaśca. Obserwowano przypadki występowania Zespołu Reye'a w następstwie zastosowania salicylanów podczas zakażeń wirusem ospy wietrznej i półpaśca (patrz punkt 4.4).

Acetazolamid

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

Nikorandil

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

Inne interakcje z ASA

Opisywano również następujące interakcje produktów leczniczych z większymi dawkami ASA (o działaniu przeciwzapalnym): inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. angiotensin converting enzyme, ACE), fenytoina, beta-blokery, leki moczopędne 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, w tym leki moczopędne, beta-blokery, inhibitory ACE, antagoniści wapnia, leki obniżające stężenie cholesterolu, leki rozszerzające naczynia wieńcowe, leki przeciwcukrzycowe (w tym insulina), leki przeciwpadaczkowe i antagoniści GPIIb/IIIa, nie stwierdzając znaczących klinicznie niepożądanych interakcji.

Poza informacjami o konkretnych interakcjach produktów leczniczych opisanych powyżej, nie przeprowadzono badań interakcji produktu leczniczego Auroclasa z niektórymi produktami leczniczymi często podawanymi pacjentom z chorobą miażdżycowo-zakrzepową.

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 kłopidogrelu z kwasem acetylosalicylowym w czasie ciąży. Nie należy stosować produktu leczniczego Auroclasa podczas pierwszych 2 trymestrów ciąży, chyba, że stan kliniczny kobiety wymaga leczenia kłopidogrelem z ASA.

Ze względu na zawartość ASA, produkt leczniczy Auroclasa jest przeciwwskazany w trzecim trymestrze ciąży.

Kłopidogrel:

Ponieważ kliniczne dane na temat ekspozycji na kłopidogrel podczas ciąży nie są dostępne, z powodu ostrożności lepiej jest nie stosować kłopidogrelu podczas ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka lub płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3).

ASA:

Małe dawki (do 100 mg na dobę):

Badania kliniczne wskazują na bezpieczeństwo dawek do 100 mg na dobę w ograniczonym stosowaniu w położnictwie, które wymaga specjalistycznego monitorowania.

Dawki 100-500 mg na dobę:

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

Dawki 500 mg na 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 sercowonaczyniowego 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 20. tygodnia ciąży stosowanie produktu leczniczego Auroclasa może powodować małowodzie wskutek zaburzeń czynności nerek płodu. Może ono wystąpić krótko po rozpoczęciu leczenia i jest zwykle odwracalne po jego przerwaniu. Dodatkowo odnotowano przypadki zwężenia przewodu tętniczego po leczeniu w drugim trymestrze, z których większość ustąpiła po przerwaniu leczenia. W związku z tym, w pierwszym i drugim trymestrze ciąży nie należy podawać produktu leczniczego Auroclasa, chyba, że jest to bezwzględnie konieczne. Jeśli produkt leczniczy Auroclasa stosowany jest przez kobietę starającą się zajść w ciążę lub podczas pierwszego i drugiego trymestru ciąży, zastosowana dawka powinna być jak najmniejsza, a czas trwania leczenia jak najkrótszy. Należy rozważyć przedporodowe monitorowanie w kierunku małowodzia i zwężenia przewodu tętniczego po ekspozycji na produkt leczniczy Auroclasa przez kilka dni od 20. tygodnia ciąży. W przypadku stwierdzenia małowodzia lub zwężenia przewodu tętniczego, należy zaprzestać stosowania produktu leczniczego Auroclasa.

W trzecim trymestrze ciąży, podanie wszystkich inhibitorów syntezy prostaglandyn może narażać płód na:

- 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;

matkę i noworodka, pod koniec ciąży, na:

- możliwość wydłużenia czasu krwawienia, działanie przeciwapagregacyjne, nawet po bardzo niewielkich dawkach;
- hamowanie aktywności skurczowej macicy, prowadzące do opóźnienia lub wydłużenia porodu.

W konsekwencji kwas acetylosalicylowy w dawkach większych niż 100 mg na dobę jest przeciwwskazany w trzecim trymestrze ciąży (patrz punkt 4.3). Dawki do 100 mg na dobę włącznie mogą być stosowane wyłącznie pod ścisłym nadzorem położniczym.

Karmienie piersią

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

Płodność

Brak jest danych dotyczących wpływu produktu leczniczego Auroclasa na płodność. Badania na zwierzętach nie wykazały wpływu kłopidogrelu na płodność. Nie wiadomo, czy zawarta w produkcie leczniczym Auroclasa dawka ASA wpływa na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

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

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

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

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

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

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

Klasyfikacja układów i narządów	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)	Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Małopłytkowość, leukopenia, eozynofilia	Neutropenia, w tym ciężka neutropenia	Zakrzepowa plamica małopłytkowa (TTP) (patrz punkt 4.4), niewydolność szpiku kostnego*, niedokrwistość aplastyczna, pancytopenia, cytopenia dwuliniowa*, agranulocytoza, ciężka małopłytkowość, hemofilia nabyta A, granulocytopenia, niedokrwistość, niedokrwistość hemolityczna u pacjentów z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej (G6PD)* (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia układu immunologicznego				Wstrząs anafilaktyczny*, choroba posurowicza, reakcje rzekomoanafilaktyczne, reakcje krzyżowe nadwrażliwości na lek wśród tienopirydyn (takich jak: tyklopidyna, prasugrel) (patrz punkt 4.4)***, autoimmunologiczny zespół

				insulinowy, który może prowadzić do ciężkiej hipoglikemii, szczególnie u pacjentów z podtypem HLA DRA4 (występującym częściej w populacji japońskiej)**; nasilenie objawów alergicznych alergii pokarmowej*
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				Hipoglikemia*, dna moczanowa* (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia psychiczne				Omamy, stan dezorientacji
Zaburzenia układu nerwowego		Krwawienie wewnętrzzaskowe (zgłaszano, przypadki śmiertelne, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku), bóle głowy, parestezje, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego		Zaburzenia smaku, utrata smaku
Zaburzenia oka		Krwawienia do oka (dospojówkowe, wewnętrzzaskowe, dosiatkówkowe)		
Zaburzenia ucha i błędnika			Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	Utrata słuchu* lub szumy uszne*
Zaburzenia serca				Zespół Kounisa (alergiczna dławica piersiowa związana ze skurczem naczyń wieńcowych /alergiczny zawał mięśnia sercowego) związany z reakcją nadwrażliwości na kwas acetylosalicylowy* lub kłopidogrel**
Zaburzenia 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, niekardiogeny obrzęk płuc w przypadku przewlekłego

				stosowania oraz w związku z reakcją nadwrażliwości na kwas acetylosalicylowy*, eozynofilowe zapalenie płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	Krwotok z przewodu pokarmowego, biegunka, ból brzucha, niestrawność	Owrzodzenie żołądka i dwunastnicy, zapalenie błony śluzowej żołądka, wymioty, nudności, zaparcia, wzdęcia	Krwotok pozaotrzewnowy	Krwotok z przewodu pokarmowego i pozaotrzewnowy prowadzący do zgonu, zapalenie trzustki. Zaburzenia dotyczące górnego odcinka przewodu pokarmowego (zapalenie przełyku, owrzodzenie przełyku, perforacja, nadżerkowe zapalenie błony śluzowej żołądka, nadżerkowe zapalenie błony śluzowej dwunastnicy; wrzód i (lub) perforacje żołądka i (lub) dwunastnicy)*; zaburzenia dotyczące dolnego odcinka przewodu pokarmowego (wrzody jelita cienkiego [czczego i krętego] oraz grubego [okrężnicy i odbytnicy], zapalenie jelita grubego oraz perforacje jelit)*; objawy dotyczące górnego odcinka przewodu pokarmowego* takie jak ból żołądka (patrz punkt 4.4); te działania dotyczące przewodu pokarmowego związane ze stosowaniem ASA mogą, ale nie muszą, być związane z występowaniem krwotoku oraz mogą występować u pacjentów stosujących kwas acetylosalicylowy w dowolnej dawce oraz u pacjentów z objawami lub bez objawów ostrzegawczych lub występującymi wcześniej ciężkimi zdarzeniami dotyczącymi przewodu pokarmowego*. Zapalenie jelita grubego (w tym wrzodziejące lub limfocytowe zapalenie jelita grubego), zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, ostre zapalenie trzustki jako reakcja nadwrażliwości na kwas acetylosalicylowy*
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				Ostra niewydolność wątroby, uszkodzenie wątroby, głównie komórek wątrobowych*,

				zapalenie wątroby, podwyższenie aktywności enzymów wątrobowych*, nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby, przewlekłe zapalenie wątroby*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Powstawanie podbiegnięć krwawych	Wysypka, świąd, krwawienie do skóry (plamica)		Pęcherzowe zapalenie skóry (toksyczna nekroliza naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, ostra uogólniona osutka krostkowa (ang. acute generalised exanthematous pustulosis, AGEP)), obrzęk naczyńioruchowy, zespół nadwrażliwości indukowany lekami, wysypka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (zespół DRESS) (patrz punkt 4.4)*, wysypka rumieniowa lub złuszczająca, pokrzywka, wyprysk, liszaj płaski, rumień trwały*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				Krwawienia w obrębie układu mięśniowo-szkieletowego (krwawienia dostawowe), zapalenie stawów, bóle stawów, bóle mięśniowe
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Krwiomocz		Niewydolność nerek*, ostre zaburzenia czynności nerek (szczególnie u pacjentów z istniejącymi wcześniej zaburzeniami czynności nerek, dekompensacją serca, zespołem nerczycowym, lub po równoczesnym stosowaniu diuretyków)*, zapalenie kłębuszkowe nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Ginekomastia	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Krwawienie w miejscu wkłucia			Gorączka, obrzęk*
Badania diagnostyczne		Wydłużenie czasu krwawienia, zmniejszenie liczby neutrofilii, zmniejszenie liczby płytek krwi		

* Informacje zgłaszane w opublikowanych informacjach dotyczących ASA z częstością występowania „częstość nieznana”.

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Klopidogrel

Przedawkowanie po podaniu klopidogrelu może prowadzić do wydłużenia czasu krwawienia i późniejszych powikłań krwotocznych. W przypadku zaobserwowania krwawień należy rozważyć zastosowanie odpowiedniego leczenia. Nie znaleziono antidotum dla farmakologicznego działania klopidogrelu. Jeśli wymagana jest szybka korekcja wydłużonego czasu krwawienia, to przetoczenie masy płytkowej może odwrócić działanie klopidogrelu.

ASA

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

Ciężkie zatrucie prowadzi do powstania poważnych zaburzeń równowagi kwasowo-zasadowej. Hiperwentylacja w początkowym okresie prowadzi do zasadowicy oddechowej. Następnie rozwija się kwasica oddechowa w wyniku zahamowania aktywności ośrodka oddechowego. Obecność salicylanów prowadzi również do kwasicy metabolicznej. Biorąc pod uwagę, że u dzieci, niemowląt i małych dzieci objawy często pojawiają się dopiero w późnym stadium zatrucia, zazwyczaj osiągają już stadium kwasicy.

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

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

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

W przypadku przyjęcia toksycznej dawki konieczna jest hospitalizacja. W razie zatrucia o umiarkowanym nasileniu można podjąć próbę wywołania wymiotów, a w razie jej niepowodzenia wskazane jest płukanie żołądka. Podaje się wówczas węgiel aktywny (substancja adsorbująca) i 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 przeciwwzakrzepowe, leki hamujące agregację płytek z wyłączeniem heparyny, kod ATC: B01AC30.

Mechanizm działania

Klopidogrel jest prolekiem, a jeden z jego czynnych metabolitów hamuje agregację płytek krwi. W celu powstania czynnego metabolitu, hamującego agregację płytek krwi, klopidogrel musi ulec przemianom metabolicznym przy udziale enzymów CYP450. Powstały czynny metabolit wybiórczo hamuje wiązanie difosforanu adenosyny (ang. adenosine diphosphate, ADP) z jego receptorem płytkowym 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 klopidogrelu pozostają unieczynnione przez resztę swojego życia (około 7-10 dni), a powrót prawidłowej czynności płytek krwi występuje z szybkością zgodną z obrotem płytek w ustroju. Klopidogrel hamuje również agregację płytek indukowaną przez agonistów innych niż ADP, blokując wzmożenie aktywacji płytek przez uwolniony ADP.

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

Działanie farmakodynamiczne

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

Kwas acetylosalicylowy hamuje agregację płytek krwi przez nieodwracalne zahamowanie cyklooksygenazy prostaglandyn, a w wyniku tego hamowanie powstawania tromboksanu 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 klopidogrelu i ASA oceniano w trzech badaniach prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z udziałem ponad 61 900 pacjentów, tj. badania CURE, CLARITY i COMMIT, porównujące klopidogrel w skojarzeniu z ASA i ASA samodzielnie. Oba rodzaje terapii podawano w skojarzeniu z innymi standardowymi rodzajami leczenia.

W badaniu CURE uczestniczyło 12 562 pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST (niestabilna dławica piersiowa lub zawał mięśnia sercowego bez załamka Q), którzy zgłosili się w ciągu 24 godzin od początku ostatniego epizodu bólu w klatce piersiowej lub objawów sugerujących niedokrwienie mięśnia sercowego. Wymaganiem 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 na dobę, N=6 259) w skojarzeniu z ASA (75-325 mg raz na dobę), lub jedynie ASA (75-325 mg raz na dobę, N=6 303), w obu przypadkach w połączeniu z innymi standardowymi sposobami leczenia. Czas trwania leczenia wynosił do jednego roku. W badaniu CURE, 823 (6,6%) pacjentów otrzymywało równocześnie antagonistów receptora GPIIb/IIIa. Heparyny podawano u ponad 90% pacjentów, a jednoczesne stosowanie heparyn nie wpływało znacząco na względną częstość występowania krwawień między grupami otrzymującymi kłopidogrel z ASA i jedynie ASA.

Liczba pacjentów, u których wystąpił pierwszorzędowy punkt końcowy [zgon z przyczyn sercowonaczyniowych (ang. cardiovascular, CV), zawał mięśnia sercowego (ang. myocardial infarction, MI), lub udar] wynosiła 582 (9,3%) w grupie otrzymującej kłopidogrel z ASA i 719 (11,4%) w grupie leczonej jedynie ASA, co odpowiadało względnemu zmniejszeniu ryzyka (ang. relative risk reduction, RRR) dla grupy leczonej kłopidogrelem i ASA o 20% (95% CI: 10%-28%, $p=0,00009$). Względne zmniejszenie ryzyka wynosiło 17% w przypadku pacjentów leczonych zachowawczo, 29% w przypadku pacjentów poddanych przezskórnej angioplastyce naczyń wieńcowych (ang. percutaneous transluminal coronary angioplasty, PTCA) z zastosowaniem stentu lub bez, oraz 10% u pacjentów poddanych zabiegom pomostowania aortalno-wieńcowego (ang. coronary artery bypass graft, CABG)]. Leczenie zapobiegało występowaniu nowych zdarzeń sercowo-naczyniowych (pierwszorzędowy punkt końcowy), a względne zmniejszenie ryzyka wynosiło 22% (CI: 8,6; 33,4), 32% (CI: 12,8; 46,4), 4% (CI: -26,9; 26,7), 6% (CI: -33,5; 34,3) i 14% (CI: -31,6; 44,2) odpowiednio w przedziałach badania między miesiącami 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 i 9-12. Z tego względu po 3 miesiącach leczenia nie obserwowano dalszego zwiększania się korzyści wynikających ze stosowania skojarzenia kłopidogrelu z ASA, przy utrzymującym się ryzyku krwawienia (patrz punkt 4.4).

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

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

Wyniki uzyskane w populacjach o różnych charakterystykach (np. niestabilna dławica piersiowa lub MI bez załamka Q, poziomy ryzyka od niskiego do wysokiego, cukrzyca, potrzeba wykonania rewaskularyzacji, wiek, płeć, itd.) były zgodne z wynikami pierwotnej analizy. Szczególnie w analizie post-hoc obejmującej 2 172 pacjentów (17% uczestników badania CURE), u których wszczepiono stenty (badanie Stent-CURE), dane wskazywały na znamienne RRR o 26,2% na korzyść kłopidogrelu względem placebo, w odniesieniu do współistniejącego pierwszorzędowego punktu końcowego (zgon z przyczyn CV, MI, udar), a także stwierdzono znamienne RRR o 23,9% w odniesieniu do drugiego współistniejącego pierwszorzędowego punktu końcowego (zgon z przyczyn CV, MI, udar, lub niedokrwienie odporne na leczenie). Ponadto, profil bezpieczeństwa kłopidogrelu w tej podgrupie pacjentów nie budził szczególnych zastrzeżeń. Wyniki uzyskane w tej szczególnej grupie pacjentów były zgodne z obserwowanymi w całym badaniu.

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

W badaniu CLARITY uczestniczyło 3 491 pacjentów, u których w ciągu ostatnich 12 godzin wystąpił MI z uniesieniem odcinka ST i zakwalifikowanych do leczenia trombolitycznego. Uczestnicy badania otrzymywali kłopidogrel (dawka nasycająca 300 mg, a następnie 75 mg na dobę, n=1 752) z ASA lub tylko ASA (n=1 739), (dawka nasycająca 150 do 325 mg, a następnie 75 do 162 mg na dobę), lek fibrynolityczny i, jeżeli wskazane, heparynę. Pacjenci byli obserwowani przez 30 dni. Pierwszorzędownym 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, pierwszorzędownym 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 wieku ≥ 65 lat. Ogółem 99,7% pacjentów otrzymywało leki fibrynolityczne (swoiste dla fibryny: 68,7%, nieswoiste dla fibryny: 31,1%), 89,5% heparynę, 78,7% beta-blokery, 54,7% inhibitory ACE, a 63% statyny.

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

Analiza podgrupy **CLARITY PCI** obejmowała 1 863 pacjentów ze STEMI poddanych zabiegowi PCI. U pacjentów otrzymujących 300 mg dawki nasycającej (LD) kłopidogrelu (n=933) wystąpiło istotne zmniejszenie częstości występowania zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, po zawałe mięśnia sercowego lub udarze po zabiegu PCI w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (n=930) (3,6% w przypadku wcześniejszego leczenia kłopidogrelem w porównaniu do 6,2% w przypadku placebo, OR: 0,54; 95% CI: 0,35-0,85; $p=0,008$).

U pacjentów otrzymujących dawkę nasycającą kłopidogrelu 300 mg wystąpiło istotne zmniejszenie częstości zgonów sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego lub udaru przez 30 dni po zabiegu PCI w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (7,5% w przypadku wcześniejszego leczenia kłopidogrelem w porównaniu do 12,0% w przypadku placebo, OR: 0,59; 95% CI: 0,43-0,81; $p=0,001$).

Jednakże, ten złożony punkt końcowy oceniany w całej populacji badania CLARITY nie był istotny statystycznie jako drugorzędowny punkt końcowy. Nie zaobserwowano istotnej różnicy w częstości występowania większych bądź mniejszych krwawień między obydwoimi 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 wzięło udział 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 na dobę, n=22 961) w skojarzeniu z ASA (162 mg na dobę), lub jedynie ASA (162 mg na dobę, n=22 891), przez 28 dni lub do wypisu ze szpitala. Współistniejącymi pierwszorzędownymi punktami końcowymi były zgon z jakiegokolwiek przyczyny oraz pierwsze wystąpienie ponownego zawału, udaru mózgu lub zgon. Badana populacja obejmowała 27,8% kobiet, 58,4% pacjentów w wieku ≥ 60 lat (26% ≥ 70 lat) i 54,5% pacjentów otrzymujących leki fibrynolityczne.

Klopidogrel z ASA zniżył ryzyko względnego zgonu z jakiegokolwiek przyczyny o 7% ($p=0,029$), oraz względnego ryzyko wystąpienia kombinacji ponownego zawału, udaru mózgu lub zgonu o 9% ($p=0,002$), co odpowiadało bezwzględnej zmniejszeniu odsetka odpowiednio o 0,5% i 0,9%. Korzyści te były spójne dla wszystkich grup wiekowych, płci oraz stosowania leków fibrynolitycznych lub ich braku, i obserwowano je już po 24 godzinach.

Długotrwałe (12-miesięczne) leczenie klopidogrelem 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 klopidogrelem po zabiegu PCI. 2 216 pacjentów przydzielono losowo do grupy otrzymującej dawkę nasycającą klopidogrelu 300 mg ($n=1\ 053$) lub grupy placebo ($n=1\ 063$) od 3 do 24 godzin przed zabiegiem PCI. Wszyscy pacjenci otrzymali również 325 mg aspiryny. Następnie wszyscy pacjenci otrzymywali klopidogrel w dawce 75 mg na dobę do 28. dnia w obu grupach. Od 29. dnia do 12 miesięcy pacjenci należący do grupy otrzymującej klopidogrel, otrzymywali klopidogrel w dawce 75 mg na dobę, a w grupie kontrolnej otrzymywali placebo. Obie grupy otrzymywały ASA przez całe badanie (81 do 325 mg na dobę). Rok po stosowaniu klopidogrelu zaobserwowano znaczące zmniejszenie łącznego ryzyka zgonu, zawału mięśnia sercowego lub udaru (względne zmniejszenie o 26,9%; 95% CI: 3,9%-44,4%; $p=0,02$; bezwzględne zmniejszenie o 3%) w porównaniu z placebo. Nie zaobserwowano istotnego wzrostu częstości występowania dużych krwawień (8,8% w przypadku stosowania klopidogrelu w porównaniu do 6,7% w przypadku placebo, $p=0,07$) lub niewielkich krwawień (5,3% w przypadku stosowania klopidogrelu w porównaniu do 5,6% w przypadku placebo, $p=0,84$) po roku. Głównym wnioskiem tego badania jest to, że kontynuacja leczenia klopidogrelem oraz ASA przez co najmniej rok prowadzi do statystycznie i klinicznie istotnego zmniejszenia częstości występowania poważnych zdarzeń zakrzepowych.

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

Prospektywne, otwarte, randomizowane badanie zostało przeprowadzone w Korei w celu oceny, czy 6-miesięczna podwójna terapia przeciwplateletowa (ang. dual antiplatelet therapy, DAPT) nie byłaby gorsza niż 12-miesięczna terapia DAPT po wszczepieniu stentów uwalniających lek. Badanie przeprowadzono na grupie 1 443 pacjentów poddanych implantacji, którzy zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej przez 6 miesięcy DAPT (ASA w dawce 100-200 mg na dobę w skojarzeniu z klopidogrelem w dawce 75 mg na dobę przez 6 miesięcy, a następnie sam ASA przez 12 miesięcy) lub przez 12 miesięcy DAPT (ASA w dawce 100-200 mg na dobę w skojarzeniu z klopidogrelem w dawce 75 mg na dobę przez 12 miesięcy). Nie zaobserwowano istotnej różnicy w częstości występowania niewydolności naczyń docelowych (złożonej ze śmierci sercowej, zawału mięśnia sercowego lub rewaskularyzacji naczynia docelowego), 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 (złożonym ze zgonu, zawału mięśnia sercowego, udaru, zakrzepicy w stencie lub dużego krwawienia 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 naczynia 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 klopidogrel w skojarzeniu z aspiryną, po ostrej fazie ostrego zespołu wieńcowego (ang. acute coronary syndrome, ACS).

Korzyści kliniczne wynikające ze stosowania silniejszych inhibitorów receptora P2Y₁₂, tikagreloru i prasugrelu, w kluczowych badaniach wiążą się ze znacznym zmniejszeniem liczby nawracających zdarzeń niedokrwiennych (w tym ostrej i podostrej zakrzepicy w stencie, zawału mięśnia sercowego,

pilnej rewaskularyzacji). Chociaż korzystne działanie związane ze zdarzeniami niedokrwinnymi było stałe przez cały pierwszy rok, większe zmniejszenie występowania nawrotu zdarzenia niedokrwinnego 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 przedśrodkowej 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)) lub kontynuowali dotychczasowy schemat dawkowania leków (niezmienione DAPT).

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

U 43 pacjentów (13,4%) znajdujących się w grupie stosującej deeskalację DAPT i u 85 pacjentów (26,3%) w grupie stosującej niezmienione DAPT ($p < 0,01$) wystąpił pierwszorzędowny punkt końcowy, złożony ze zgonu z powodu przyczyn sercowo-naczyniowych, udaru, pilnej rewaskularyzacji i wystąpieniu 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 (ang. Testing Responsiveness to Platelet Inhibition on Chronic Antiplatelet Treatment for Acute Coronary Syndromes)

To randomizowane badanie otwarte obejmowało 2 610 pacjentów z obecnymi biomarkerami ostrych zespołów wieńcowych po przeprowadzonej skutecznej PCI. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej prasugrel w dawce 5 lub 10 mg na dobę (dni 0-14) (n = 1 306) lub do grupy otrzymującej prasugrel w dawce 5 lub 10 mg na dobę (dni 0-7), a następnie zastosowano deeskalację leczenia, podając kłopidogrel w dawce 75 mg na dobę (dni 8-14) (n = 1 304) w skojarzeniu z ASA (< 100 mg na dobę). W 14 dniu przeprowadzono badanie czynności płytek krwi (ang. platelet function testing, PFT). Pacjenci przyjmujący tylko prasugrel, kontynuowali jego przyjmowanie przez 11,5 miesiąca.

Pacjenci, u których zastosowano deeskalację leczenia, zostali poddani badaniu oceniającym wysoką reaktywność płytek (ang. 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 sercowonaczyniowych, zawału mięśnia sercowego, udaru i wystąpienia krwawienia stopnia ≥ 2 według kryteriów BARC w ciągu 12 miesięcy) został osiągnięty, potwierdzając niegorszość. U 95 pacjentów (7%) w grupie, w której przeprowadzono deeskalację leczenia, i u 118 pacjentów (9%) w grupie kontrolnej (p niegorszości = 0,0004) wystąpiło zdarzenie. Kierowana deeskalacja nie skutkowała zwiększonym łącznym ryzykiem wystąpienia incydentów niedokrwienych (2,5% w grupie z deeskalacją leczenia, w porównaniu z 3,2% w grupie kontrolnej; p niegorszości = 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 kierowanej deeskalacji, w porównaniu z 11% (137 przypadków) w grupie kontrolnej ($p=0,14$).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków (EMA) uchyla obowiązek dołączania wyników badań połączenia kłopidogrelu z kwasem acetylosalicylowym we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w przypadku leczenia miażdżycy tętnic wieńcowych (patrz punkt 4.2 informacje dotyczące stosowania produktu leczniczego u dzieci).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Kłopidogrel:

Wchłanianie

Kłopidogrel jest szybko wchłaniany po doustnym podaniu pojedynczych i wielokrotnych dawek 75 mg na dobę. Maksymalne stężenie niezmienionego kłopidogrelu w osoczu (około 2,2-2,5 ng/mL, po podaniu pojedynczej dawki doustnej 75 mg) wystąpiło około 45 minut po podaniu. Na podstawie wydalania z moczem metabolitów kłopidogrelu stwierdzono, że co najmniej 50% dawki ulega wchłonięciu.

Dystrybucja

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

Metabolizm

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

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

Eliminacja

Przez okres 120 godzin po doustnym podaniu ludziom kłopidogrelu znakowanego izotopem węgla ^{14}C u ludzi, około 50% wydalone zostało z moczem, a około 46% z kałem. Okres półtrwania kłopidogrelu

po doustnym podaniu pojedynczej dawki 75 mg wynosi około 6 godzin. Okres półtrwania w fazie eliminacji dla głównego krążącego, nieaktywnego metabolitu wynosił 8 godzin po podaniu pojedynczej dawki i dawek wielokrotnych.

Farmakogenetyka

CYP2C19 uczestniczy w postawianiu zarówno czynnego metabolitu, jak i metabolitu pośredniego, tj. 2-okso-klopidogrelu. Farmakokinetyka i działanie przeciwplatetkowe 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 odpowiadają niefunkcjonalnemu metabolizmowi. Allele CYP2C19*2 i CYP2C19*3 stanowią większość alleli o obniżonej funkcji u osób rasy białej (85%) i osób rasy żółtej (99%) ze słabym metabolizmem. Inne allele związane z brakiem lub zmniejszonym metabolizmem występują rzadziej i obejmują CYP2C19*4, *5, *6, *7, i *8. Pacjenci ze słabym metabolizmem posiadają dwa z powyżej wymienionych alleli z utratą funkcji. Opublikowane dane dotyczące częstości występowania genotypów o słabym metabolizmie CYP2C19 wynoszą około 2% u osób rasy białej, 4% u osób rasy czarnej i 14% u osób rasy żółtej. Dostępne są testy określające genotyp CYP2C19 pacjenta.

W badaniu krzyżowym obejmującym 40 zdrowych ochotników, po 10 z każdej z czterech grup typu metabolizmu CYP2C19 (bardzo szybki, intensywny, średni i słaby), oceniano farmakokinetykę i działanie przeciwplatetkowe przy użyciu schematu 300 mg, a następnie 75 mg na dobę oraz 600 mg, a następnie 150 mg na dobę, każdy podawany w sumie przez 5 dni (stan równowagi).

Nie stwierdzono istotnych różnic w ekspozycji na czynny metabolit i średniego hamowania agregacji płytek (ang. inhibition of platelet aggregation, IPA) pomiędzy osobami z bardzo szybkim, intensywnym i średnim metabolizmem. U osób ze słabym metabolizmem ekspozycja na czynny metabolit była zmniejszona o 63-71% w porównaniu z osobami z intensywnym metabolizmem. Podczas stosowania schematu 300 mg/75 mg działanie przeciwplatetkowe było osłabione u osób ze słabym metabolizmem ze średnią IPA (5 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% (dzień 5.) u osób ze średnim metabolizmem. Podczas podawania osobom ze słabym metabolizmem schematu 600 mg/150 mg, ekspozycja na czynny metabolit była większa niż przy schemacie 300 mg/75 mg. Dodatkowo IPA wynosiła 32% (24 godziny) i 61% (dzień 5.), czyli więcej niż u osób ze słabym metabolizmem otrzymujących schemat 300 mg/75 mg, i była podobna do innych grup metabolizmu CYP2C19 przyjmujących schemat 300 mg/75 mg. W badaniach klinicznych działania leczenia nie ustalono optymalnego schematu dawkowania w tej populacji pacjentów.

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

Wpływ genotypu CYP2C19 na kliniczne wyniki leczenia 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=2 721), CHARISMA (n=2 428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1 477), oraz ACTIVE-A (n=601), jak również liczne opublikowane badania kohortowe.

W badaniu TRITON-TIMI 38 oraz w trzech z badań kohortowych (Collet, Sibbing i Giusti) w połączonej grupie pacjentów ze średnim i słabym metabolizmem stwierdzono większy wskaźnik

zdarzeń sercowo-naczyniowych (zgon, zawał mięśnia sercowego i udar) lub zakrzepicy w stencie w porównaniu do pacjentów z intensywnym metabolizmem.

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

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

Żadna z tych analiz nie była odpowiednio dobrana pod względem wielkości, aby wykazać różnice w wynikach leczenia u pacjentów ze słabym metabolizmem.

Szczególne grupy pacjentów

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

Zaburzenia czynności nerek

Po wielokrotnych dawkach 75 mg klopidogrelu na dobę u osób z ciężką chorobą nerek (klirens kreatyniny od 5 do 15 mL/minutę), hamowanie indukowanej przez ADP agregacji płytek było mniejsze (25%) niż obserwowane u zdrowych osób, jakkolwiek wydłużenie czasu krwawienia było podobne do tego, które obserwowano u zdrowych osób otrzymujących 75 mg klopidogrelu na dobę. Ponadto, kliniczna tolerancja była dobra u wszystkich pacjentów.

Zaburzenia czynności wątroby

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

Rasa

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

Kwas acetylosalicylowy (ASA):

Wchłanianie

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

Dystrybucja

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

Metabolizm i eliminacja

ASA obecny w produkcie leczniczym zawierającym klopidogrel + kwas acetylosalicylowy (ASA) ulega szybkiej hydrolizie w osoczu do kwasu salicylowego, a okres półtrwania dla ASA w dawkach

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Kłopidogrel

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

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

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

Kłopidogrel został poddany szeregu badaniom genotoksyczności *in vivo* i *in vitro* i nie wykazywał działania genotoksycznego.

Kłopidogrel nie wywierał wpływu na płodność samców i samic szczurów i nie wykazywał działania teratogennego u szczurów i królików. Kłopidogrel podawany szczurom w okresie laktacji powodował niewielkie opóźnienie w rozwoju potomstwa. Specjalne badania farmakokinetyczne przeprowadzone przy użyciu znakowanego radioaktywnie kłopidogrelu wykazały, że związek macierzysty lub jego metabolity są wydzielane do mleka. Nie można zatem wykluczyć 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 mc. 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.

Dane dotyczące toksyczności reprodukcyjnej wykazały działanie teratogenne ASA u kilku zwierząt laboratoryjnych.

Wykazano, że podanie inhibitora syntezy prostaglandyn zwierzętom powoduje zwiększoną utratę przed- i poimplantacyjną oraz śmiertelność zarodka (płodu). Dodatkowo, u zwierząt, którym podawano inhibitor syntezy prostaglandyn w okresie organogenezy, zgłaszano także wzrost częstości występowania różnych wad rozwojowych, włączając w to wady układu sercowo-naczyniowego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna
Mannitol
Hydroksypropyloceluloza niskopodstawiona
Krospowidon
Makrogol
Olej rycynowy uwodorniony
Skrobia żelowana (skrobia kukurydziana)
Krzemionka koloidalna bezwodna
Kwas stearynowy
Talk

Otoczka tabletki

Alkohol poliwinylowy
Glicerolu monostearynian
Polisorbat 80
Triacetyna
Kwas stearynowy
Talk
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelaza tlenek żółty (E 172) (dla dawki 75 mg + 75 mg)
Żelaza tlenek czerwony (E 172) (dla dawki 75 mg + 100 mg)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy Auroclasa jest dostępny w potrójnie laminowanych na zimno blistrach z folii aluminiowej (Poliamid/Aluminium/PVC), w tekturowych pudełkach.

Wielkości opakowań:

Blistry: 28 i 30 tabletek powlekanych

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o.
ul. Sokratesa 13D lokal 27
01-909 Warszawa

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

75 mg + 75 mg, pozwolenie nr:

75 mg + 100 mg, pozwolenie nr:

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO