

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

DODATEK I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Klopidogrel 1A Pharma 75 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 75 mg klopidogrela v obliki klopidogrelijevega besilata. Pomožne snovi: ena tableta vsebuje 3,80 mg hidrogeniranega ricinusovega olja.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta.

Bele do belkaste, marmorirane, okrogle, bikonveksne filmsko obložene tablete.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Klopidogrel je indiciran pri odraslih za preprečevanje aterotrombotičnih dogodkov pri:

- bolnikih z miokardnim infarktom (od nekaj dni do manj kot 35 dni), ishemično kapjo (od 7 dni do manj kot 6 mesecev) ali dokazano periferno arterijsko boleznijo.
- bolnikih z akutnim koronarnim sindromom:
 - akutni koronarni sindrom brez elevacije ST spojnice (nestabilna angina ali miokardni infarkt brez Q zobca), vključno z bolniki, katerim je bil vstavljen stent po perkutani koronarni intervenciji, v kombinaciji z acetilsalicilno kislino (ASA – acetylsalicylic acid).
 - akutni miokardni infarkt z elevacijo ST spojnice v kombinaciji z ASA pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravili in se primerni za trombolitično zdravljenje.

Za dodatne informacije glejte poglavje 5.1.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

- Odrasli in starostniki

Klopidogrel se mora dajati kot enkratni dnevni odmerek 75 mg, ~~s hrano~~ ali brez ~~nje~~-hrane.

Pri bolnikih z akutnim koronarnim sindromom:

- Akutni koronarni sindrom brez elevacije ST spojnice (nestabilna angina ali miokardni infarkt brez Q zobca): zdravljenje moramo začeti z enkratnim udarnim odmerkom 300 mg klopidogrela in nadaljevati s 75 mg enkrat na dan (s 75 mg do 325 mg acetilsalicilne kisline (ASA) dnevno). Ker so bili visoki odmerki ASA povezani s povišanim tveganjem za krvavitve, se priporoča, da odmerek ASA ni večji od 100 mg. Optimalno trajanje zdravljenja še ni bilo formalno potrjeno. Podatki iz kliničnih preskušanj podpirajo uporabo do 12 mesecev, največjo korist pa so opazili po 3 mesecih (glejte poglavje 5.1).
- Akutni miokardni infarkt z elevacijo ST spojnice: klopidogrel je potrebno dajati v enkratnem dnevnom odmerku 75 mg, zdravljenje pa je potrebno začeti z udarnim odmerkom 300 mg v kombinaciji z ASA ter z/brez uporabe trombolitikov. Pri bolnikih, ki so starejši od 75 let, je treba zdravljenje s klopidogrelom začeti brez udarnega odmerka. S kombiniranim zdravljenjem je potrebno začeti čim prej po nastopu simptomov in z njim nadaljevati vsaj štiri tedne.

Koristnosti zdravljenja s kombinacijo klopidrogela in ASA, ki bi bilo daljše od štirih tednov, v tem okviru niso preučevali (glejte poglavje 5.1).

- **Farmakogenetika**
Status slabega presnavljalca s CYP2C19 je povezan z manjšim odzivom na klopidogrel. Optimalna shema odmerjanja za slabe presnavljalce še ni določena (glejte poglavje 5.2).
- **Pediatrični bolniki**
Varnost in učinkovitost klopidogrela pri otrocih in mladostnikih še nista ugotovljeni.
- **Okvara ledvic**
Terapevtske izkušnje pri bolnikih z okvaro ledvic so omejene (glejte poglavje 4.4).
- **Okvara jeter**
Terapevtske izkušnje pri bolnikih z zmerno boleznijo jeter, ki imajo lahko hemoragično diatezo, so omejene (glejte poglavje 4.4).

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov.
- Huda jetrna okvara.
- Aktivna patološka krvavitev, kot je peptična razjeda ali intrakranialna krvavitev.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Krvavitve in hematološke motnje

Zaradi tveganja krvavitve in hematoloških neželenih učinkov moramo takoj pretehtati potrebo po določanju števila krvnih celic in/ali drugih ustreznih preiskav, kadarkoli se v času zdravljenja pojavijo klinični simptomi, ki nakazujejo krvavitev (glejte poglavje 4.8). Kot pri drugih antitrombotikih, moramo klopidogrel uporabljati previdno pri bolnikih s tveganjem za povečano krvavitev zaradi poškodbe, kirurškega posega ali drugih patoloških stanj in pri bolnikih, ki so na zdravljenju z ASA, heparinom, zaviralci glikoproteina IIb/IIIa ali nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAIDs) vključno z zaviralci COX-2. Bolnike morate skrbno spremljati zaradi znakov krvavitve, vključno z okultno krvavitvijo, zlasti prve tedne zdravljenja in/ali po invazivnih kardioloških postopkih ali kirurških posegih. Sočasno dajanje klopidogrela s peroralnimi antikoagulantami se ne priporoča, ker lahko poveča jakost krvavitve (glejte poglavje 4.5).

Če ima bolnik predviden kirurški poseg in antitrombotični učinek začasno ni zaželen, moramo klopidogrel ukiniti 7 dni pred kirurškim posegom. Bolniki morajo obvestiti zdravnika in zobozdravnika, da jemljejo klopidogrel, pred vsakim načrtovanjem kirurškega posega in preden vzamejo katerokoli novo zdravilo. Klopidogrel podaljša čas krvavitve in se mora uporabljati previdno pri bolnikih z lezijami, ki so nagnjene h krvavitvi (zlasti gastrointestinalne in intraokularne).

Bolniki morajo biti obveščeni, da je lahko čas, potreben za zaustavitev krvavitve, daljši kot ponavadi, ko jemljejo klopidogrel (sam ali v kombinaciji z ASA) in da morajo poročati svojemu zdravniku o katerikoli neobičajni krvavitvi (mesto ali trajanje).

Trombotična trombocitopenična purpura (TTP)

O trombotični trombocitopenični purpuri (TTP) so poročali zelo redko po uporabi klopidogrela, včasih po kratki izpostavljenosti. Zanj je značilna trombocitopenija in mikroangiopatična hemolitična anemija povezana bodisi z nevrološkimi spremembami, motnjo v delovanju ledvic ali vročino. TTP je potencialno smrtno stanje, ki zahteva takojšnje zdravljenje vključno s plazmaferezo.

Nedavna ishemična kap

Zaradi pomanjkanja podatkov klopidogrela ne moremo priporočiti ~~v prvih 7 dneh~~ 7 dni po akutni ishemični kapi.

Citokrom P450 2C19 (CYP2C19)

Farmakogenetika: Podatki iz literature kažejo, da imajo bolniki z genetsko zmanjšano funkcijo CYP2C19 manjšo sistemsko izpostavljenost aktivnemu presnovku klopidogrela in manjše antitrombotične odzive; delež kardiovaskularnih dogodkov po miokardnem infarktu je pri teh bolnikih na splošno večji kot pri bolnikih z normalnim delovanjem CYP2C19 (glejte poglavje 5.2).

Klopidogrel se v aktivni presnovek deloma presnovi s CYP2C19. Zato je mogoče pričakovati, da uporaba zdravil, ki zavrejo delovanje tega encima, zmanjša koncentracijo aktivnega presnovka klopidogrela. Klinični pomen te interakcije ni znan ~~in tako zmanjša njegovo klinično učinkovitost~~. Iz previdnosti naj ~~sočasno naj~~ ne bi uporabljali zdravil, ki zavirajo CYP2C19 (za seznam zaviralcev CYP2C19 glejte poglavje 4.5; glejte tudi poglavje 5.2).

~~Izsledki o zaviranju CYP2C19 se v skupini zaviralcev protonске črpalke sicer razlikujejo, vendar klinične študije kažejo na medsebojno delovanje med klopidogrelom in morda vsemi učinkovinami te skupine. Zato naj bi se sočasni uporabi zaviralcev protonске črpalke izognili, razen če ni nujno potrebna. Ni dokazov, da druga zdravila za zmanjševanje želodčne kisline, npr. zaviralci H₂ ali antacidi, ovirajo antitrombotično delovanje klopidogrela.~~

Ledvična okvara

Terapevtske izkušnje s klopidogrelom so omejene pri bolnikih z ledvično okvaro. Zato moramo pri teh bolnikih klopidogrel uporabljati previdno (glejte poglavje 4.2).

Jetrna okvara

Izkušnje so omejene pri populaciji z zmerno jetrno boleznijo, ki imajo lahko hemoragično diatezo. Zato moramo pri teh bolnikih klopidogrel uporabljati previdno (glejte poglavje 4.2).

Pomožne snovi

~~To zdravilo~~ Klopidogrel 1A Pharma vsebuje hidrogenirano ricinusovo olje, ki lahko razdraži želodec in povzroči drisko.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Peroralni antikoagulant: sočasna uporaba klopidogrela s peroralnimi antikoagulantni ni priporočljiva, ker lahko poveča intenzivnost krvavitve (glejte poglavje 4.4).

Zaviralci glikoproteina IIb/IIIa: klopidogrel moramo uporabljati previdno pri bolnikih, ki ~~imajo lahko tveganje za povečano krvavitev zaradi poškodbe, kirurškega posega ali drugih patoloških stanj, ko~~ prejemajo sočasno zaviralce glikoproteina IIb/IIIa (glejte poglavje 4.4).

Acetilsalicilna kislina (ASA): ASA ni spremenila s klopidogrelom dosežene inhibicije z ADP-jem sprožene agregacije trombocitov, vendar klopidogrel ojača učinek ASA na s kolagenom sproženo agregacijo trombocitov. Vendar pa sočasna uporaba 500 mg ASA dvakrat dnevno en dan ni pomembno povečala podaljšanja časa krvavitve, sprožene z jemanjem klopidogrela. Farmakodinamična interakcija med klopidogrelom in acetilsalicilno kislino je možna in vodi do povečanega tveganja za krvavitev. Zato moramo k sočasni uporabi pristopiti previdno (glejte poglavje 4.4). Vendar pa so klopidogrel in ASA uporabljali sočasno do enega leta (glejte poglavje 5.1).

Heparin: v klinični študiji, izvedeni pri zdravih osebah, klopidogrel ni zahteval spremembe odmerka heparina ali spremenil učinka heparina na koagulacijo. Sočasna uporaba heparina ni imela nobenega učinka na inhibicijo agregacije trombocitov, sprožene s klopidogrelom. Farmakodinamična interakcija med klopidogrelom in heparinom je možna in vodi do povečanega tveganja za krvavitev. Zato moramo k sočasni uporabi pristopiti previdno (glejte poglavje 4.4).

Trombolitiki: varnost sočasne uporabe klopidogrela, fibrinsko specifičnih ali fibrinsko nespecifičnih trombolitikov in heparinov je bila ovrednotena pri bolnikih z akutnim miokardnim infarktom. Incidenca klinično pomembnih krvavitve je bila podobna tisti, ki so jo opazili pri uporabi trombolitikov in heparina sočasno z ASA (glejte poglavje 4.8).

Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAIDs; "Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs"): v klinični študiji, izvedeni pri zdravih prostovoljcih, je sočasna uporaba klopidogrela in naproksena povečala okultno izgubo krvi iz prebavil. Vendar pa je zaradi pomanjkanja študij o interakcijah z drugimi NSAIDs danes nejasno, ali je povečano tveganje za gastrointestinalne krvavitve pri vseh NSAIDs. Zaradi tega moramo NSAIDs, vključno s COX2 inhibitorji, in klopidogrel sočasno uporabljati previdno (glejte poglavje 4.4).

Drugo sočasno zdravljenje:

Klopidogrel se presnovi v aktivni presnovek deloma s CYP2C19. Zato je mogoče pričakovati, da zdravila, ki zavrejo delovanje tega encima, zmanjšajo koncentracijo aktivnega presnovka klopidogrela. Klinični pomen te interakcije ni znan ~~in tako zmanjšajo njegovo klinično učinkovitost~~. Iz previdnosti naj ~~s~~Sočasno ~~o~~naj-ne bi uporabljali zdravil, ki zavirajo CYP2C19 (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Med zdravili, ki zavirajo CYP2C19, so omeprazol in esomeprazol, fluvoksamin, fluoksetin, moklobemid, vorikonazol, flukonazol, tiklopidin, ciprofloksacin, cimetidin, karbamazepin, okskarbazepin in kloramfenikol.

-

Zaviralci protonske črpalke (PPI):

Zaviralci protonske črpalke (PPI):

V navzkrižni klinični študiji so 5 dni uporabljali bodisi klopidogrel sam (polnilni odmerek 300 mg in potem 75 mg/dan) bodisi z omeprazolom (80 mg hkrati s klopidogrelom). Če sta bila klopidogrel in omeprazol uporabljena skupaj, se je izpostavljenost aktivnemu presnovku klopidogrela zmanjšala za 45 % (1. dan) oz. 40 % (5. dan). Če sta bila klopidogrel in omeprazol uporabljena skupaj, se je povprečno zavrtje agregacije trombocitov (IPA) s 5 μ M ADP zmanjšalo za 39 % (24 ur) oz. 21 % (5. dan). Druga študija je pokazala, da uporaba klopidogrela in omeprazola v presledku 12 ur ne prepreči njunega medsebojnega delovanja, ki je verjetno posledica zavrtja CYP2C19 z omeprazolom. Pričakovati je mogoče, da ima podobno medsebojno delovanje s klopidogrelom tudi esomeprazol.

Opazovalne in klinične študije so dale razhajajoče se podatke o kliničnih posledicah tega farmakokinetičnega/farmakodinamskega medsebojnega delovanja, kar zadeva večje kardiovaskularne dogodke. Zaradi previdnosti se je treba izogniti sočasni uporabi omeprazola ali esomeprazola (glejte poglavje 4.4). Zanesljivih podatkov o farmakodinamskem medsebojnem delovanju klopidogrela in drugih zaviralcev protonske črpalke ni.

~~Izsledki o zaviranju CYP2C19 se v skupini zaviralcev protonske črpalke sicer razlikujejo, vendar klinične študije kažejo na medsebojno delovanje med klopidogrelom in morda vsemi učinkovinami te skupine. Zato naj bi se sočasni uporabi zaviralcev protonske črpalke izognili, razen če ni nujno potrebna. Ni dokazov, da druga zdravila za zmanjševanje želodčne kisline, npr. antagonisti histaminskih receptorjev H₂ (razen cimetidina, ki je CYP2C19 inhibitor) ali antacidi, ovirajo antitrombotično delovanje klopidogrela.~~

Druga zdravila

~~štve~~ ~~ne~~ številne druge klinične študije so izvedli s klopidogrelom in drugimi sočasno danimi zdravili, da bi proučili potencial za farmakodinamične in farmakokinetične interakcije. Pri sočasni uporabi klopidogrela z atenololom, nifedipinom, ali z obema - atenololom in nifedipinom -niso opazili nobenih klinično pomembnih farmakodinamičnih interakcij. Poleg tega na farmakodinamično aktivnost klopidogrela ni pomembno vplivala sočasna uporaba fenobarbitala, ~~cimetidina~~ ali estrogena.

Farmakokinetika digoksina ali teofilina nista bili spremenjeni ob sočasni uporabi klopidogrela. Antacidi niso spremenili obsega absorpcije klopidogrela.

Podatki iz študij s humanimi jetrnimi mikrosomi kažejo, da lahko karboksilni kislinski metabolit klopidogrela zavira aktivnost citokroma P₄₅₀ 2C9. To lahko potencialno vodi do povečanja plazemskih ravni zdravil, kot so fenitoin in tolbutamid ter NSAIDs, ki se presnavljajo s citokromom P₄₅₀ 2C9.

Podatki študije CAPRIE kažejo, da se lahko fenitoin in tolbutamid sočasno s klopidogetrom varno uporabljata.

Razen zgoraj navedenih podatkov o specifičnih interakcijah z zdravili, študij o interakcijah klopidogetra z nekaterimi drugimi zdravili, ki jih bolniki z aterotrombotično boleznijo pogosto uporabljajo, niso izvedli. Vendar pa so bolniki, ki so bili vključeni v klinično preskušanje klopidogetra, prejeli sočasno različna zdravila, vključno z diuretiki, zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACEI), kalcijevimi antagonisti, učinkovinami za zniževanje holesterola, koronarnimi vazodilatatorji, antidiabetiki (vključno z insulinom), antiepileptičnimi učinkovinami in antagonisti glikoproteina IIb/IIIa, brez dokazov o klinično pomembnih neželenih interakcijah.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ker kliničnih podatkov o izpostavljenosti klopidogetru med nosečnostjo ni, je kot previdnostni ukrep zaželeno, da se klopidogetr v nosečnosti ne uporablja.

Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih vplivov na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3).

Ni znano, ali se klopidogetr pri človeku izloča v materino mleko/materinem mleku. Študije na živalih so pokazale, da se klopidogetr izloča v materinem/materinem mleku. Iz varnostnih razlogov naj se z dojenjem med zdravljenjem s klopidogetrom z zdravilom ne nadaljuje.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Klopidogetr nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost za vožnjo in upravljanje strojev.

4.8 Neželeni učinki

Varnost klopidogetra so vrednotili pri več kot 42.000 bolnikih, ki so sodelovali v kliničnih študijah, vključno z več kot 9.000 bolniki, ki so se zdravili 1 leto ali več. Klinično pomembni neželeni učinki, zabeleženi v študijah CAPRIE, CURE, CLARITY in COMMIT, so predstavljeni spodaj. V celoti je bil klopidogetr v odmerku 75 mg/dan v študiji CAPRIE, primerljiv z ASA v odmerku 325 mg/dan, ne glede na starost, spol ali raso. Poleg neželenih učinkov v kliničnih študijah so bili neželeni učinki prijavljeni tudi spontano.

Krvavitve so bile najpogosteje opisan učinek tako v kliničnih študijah kot med postmarketinško uporabo, med katero so se najpogosteje pojavile prvi mesec zdravljenja.

V študiji CAPRIE je bila pri bolnikih, zdravljenih bodisi s klopidogetrom ali ASA, celokupna incidenca kakršnihkoli krvavitvev 9,3 %. Incidenca hujših primerov je bila 1,4 % za klopidogetr in 1,6 % za ASA.

V študiji CURE je bil delež dogodkov z velikimi krvavitvami za klopidogetr in ASA odvisen od odmerka ASA (< 100 mg: 2,6 %; 100 - 200 mg: 3,5 %; > 200 mg: 4,9 %), kakor tudi delež velikih krvavitvev za placebo in ASA (< 100 mg: 2,0 %; 100 - 200 mg: 2,3 %; > 200 mg: 4,0 %). Tveganje za krvavitve (življenje ogrožajoče, velike, manjše, druge) se je zmanjševalo tekom preskušanja: 0 - 1 mesec (klopidogetr: 9,6 %; placebo: 6,6 %), 1 - 3 meseci (klopidogetr: 4,5 %; placebo: 2,3 %), 3 - 6 mesecev (klopidogetr: 3,8 %; placebo: 1,6 %), 6 - 9 mesecev (klopidogetr: 3,2 %; placebo: 1,5 %), 9 - 12 mesecev (klopidogetr: 1,9 %; placebo: 1,0 %). Število velikih krvavitvev s klopidogetrom in ASA ni bilo prekoračeno v 7 dneh po koronarni premostitveni operaciji pri bolnikih, ki so prenehali z zdravljenjem več kot 5 dni pred kirurškim posegom (4,4 % klopidogetr in ASA proti 5,3 % placebo in ASA). Pri bolnikih, ki so ostali na zdravljenju do 5 dni pred koronarno premostitveno operacijo, je bil delež dogodkov 9,6 % za klopidogetr in ASA in 6,3 % za placebo in ASA.

V študiji CLARITY je v skupini s klopidogetrom in ASA prišlo do splošnega povečanja krvavitvev (17,4 %) v primerjavi s skupino s placebom in ASA (12,9 %). Incidenca večjih krvavitvev je bila v obeh skupinah podobna (1,3 % v skupini s klopidogetrom in ASA ter 1,1 % v skupini s placebom in

ASA). To je veljalo tudi za podskupine bolnikov, opredeljene z določenimi izhodišnimi značilnostmi in tipom fibrinolitičnega ali heparinskega zdravljenja.

V študiji COMMIT je bil skupni delež večjih necerebralnih krvavitev ali cerebralne krvavitve nizek in podoben v obeh skupinah (0,6 % v skupini s klopidoogrelom in ASA ter 0,5 % v skupini s placebom in ASA).

Neželeni učinki, zabeleženi v kliničnih študijah ali poročani spontano, so naštet v spodnji tabeli. Njihova pogostnost je navedena upoštevaje naslednji dogovor: pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$). Pri vsakem organskem sistemu so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		Trombocitopenija, levkopenija, eozinofilija	Nevtrogenija, vključno s hudo nevtrogenijo	Trombotična trombocitopenična purpura (TTP) (glejte poglavje 4.4), aplastična anemija, pancitopenija, agranulocitoza, huda trombocitopenija, granulocitopenija, anemija
Bolezni imunskega sistema				Serumska bolezen, anafilaktoidne reakcije
Psihiatrične motnje				Halucinacije, zmedenost
Bolezni živčevja		Intrakranialna krvavitve (opisani so primeri s smrtnim izidom), glavobol, parestezije, omotica		Motnje okusa
Očesne bolezni		Krvavitve v očesu (veznica, oko, mreznica)		
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			Vrtoglavica	
Žilne bolezni	Hematom			Resne krvavitve, krvavitve operacijske rane, vaskulitis, hipotenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Epistaksa			Krvavitve v dihalih (hemoptiza, pljučna krvavitve), bronhospazem, intersticijski pnevmonitis
Bolezni prebavil	Krvavitve v prebavila, driska, bolečine v trebuhu, dispepsija	Želodčna razjeda in razjeda na dvanajstniku, gastritis, bruhanje, navzea, zaprtje, flatulenca	Retroperitonealna krvavitve	Krvavitve v prebavila in retroperitonealna krvavitve s smrtnim izidom, pankreatitis, kolitis (vključno z ulceroznim ali limfocitnim kolitisom), stomatitis

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov				Akutna odpoved jeter, hepatitis, nenormalni testi jetrne funkcije
Bolezni kože in podkožja	Modrice	Izpuščaj, srbenje, kožne krvavitve (purpura)		Bulozen dermatitis (toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem), angioedem, eritematozen izpuščaj, urtikarija, ekcem, lihen planus
Bolezni mišičnoskeletnega sistema in vezivnega tkiva				Mišično-skeletne krvavitve (hemartroza), artritis, artralgiya, mialgija
Bolezni sečil		Hematurija		Glomerulonefritis, zvišanje kreatinina v krvi
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Krvavitve na mestu vboda			Zvišana telesna temperatura
Preiskave		Podaljšan čas krvavitve, zmanjšano število nevtrofilcev, zmanjšano število trombocitov		

4.9 Preveliko odmerjanje

Preveliki odmerki klopidogrela lahko podaljšajo čas krvavitve in posledično povzročijo zaplete s krvavitvijo. V primeru krvavitve je potrebno zagotoviti ustrezno zdravljenje. Antidot farmakološkemu delovanju klopidogrela ni znan. Če se zahteva takojšnje korigiranje podaljšanega časa krvavitve, lahko transfuzija trombocitov deluje reverzno na učinek klopidogrela.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

~~Farmakoterapevtska skupina: Zaviralci agregacije trombocitov brez heparina, oznaka ATC: B01AC04.~~

~~Klopidogrel selektivno zavira vezavo adenozin difosfata (ADP) na njegov tromboцитni receptor in tako preko z ADP posredovane aktivacije kompleksa glikoproteina IIb/IIIa zavira agregacijo trombocitov. Biotransformacija klopidogrela je nujna za dosego inhibicije agregacije trombocitov. Klopidogrel prav tako zavira agregacijo trombocitov, sproženo z drugimi agonisti, z blokado ojačitve aktivacije trombocitov s sproščenim ADP. Klopidogrel deluje tako, da ireverzibilno spremeni tromboцитni ADP receptor. Posledično so tromboцитi, ki so bili izpostavljeni klopidogrelu, prizadeti preostanek svoje življenske dobe in okrevanje trombocitov se pojavlja s hitrostjo, ki je v skladu s tromboцитno premeno.~~

Farmakoterapevtska skupina: Zaviralci agregacije trombocitov brez heparina, oznaka ATC: B01AC04.

Klopidogrel je predzdravilo in eden njegovih presnovkov zavira agregacijo trombocitov. Encimi CYP450 morajo presnoviti klopidogrel, da nastane aktivni presnovek, ki zavira agregacijo

trombocitov. Aktivni presnovek klopidogrela selektivno zavira vezavo adenozin-difosfata (ADP) na njegov trombocitni receptor P2Y₁₂ in nadaljnjo aktivacijo glikoproteinskega kompleksa GP IIb/IIIa z ADP, s čimer zavre agregacijo trombocitov. Zaradi ireverzibilne vezave se učinek na izpostavljene trombocite ohrani vso njihovo preostalo življenjsko dobo (približno 7–10 dni) in normalno delovanje trombocitov se obnovi s hitrostjo, ki je v skladu s spremembo trombocitov. Zavrtja je tudi agregacija trombocitov, ki jo izzovejo drugi agonisti kot ADP, ker pride do blokade ojačenja trombocitne aktivacije s sproščenim ADP.

Ker aktivni presnovek nastane z delovanjem encimov CYP450, od katerih so nekateri polimorfni ali podvrženi zavrtju z drugimi zdravili, se ustrezno zavrtje trombocitov ne pojavi pri vseh bolnikih.

Večkratni odmerki po 75 mg na dan tvorijo pomembno zaviranje z ADP sprožene agregacije trombocitov od prvega dne. To se progresivno povečuje in doseže stanje dinamičnega ravnovesja ("steady state") med 3. in 7. dnevom. V stanju dinamičnega ravnovesja je bila povprečno opažena raven zaviranja z odmerkom 75 mg na dan med 40 % in 60 %. Agregacija trombocitov in čas krvavitve sta se postopoma vrnila na izhodiščno vrednost, na splošno v 5 dneh po ukinitvi zdravljenja.

Varnost in učinkovitost klopidogrela so vrednotili v 4 dvojno slepih študijah, v katere je bilo vključenih več kot 80.000 bolnikov: študija CAPRIE je obsegala primerjavo klopidogrela in ASA, v študijah CURE, CLARITY in COMMIT pa so primerjali klopidogrel s placebom; oboje pa so bolniki dobivali v kombinaciji z ASA in drugo standardno terapijo.

Nedavni miokardni infarkt (MI), nedavna kap ali ugotovljena periferna arterijska bolezen

Študija CAPRIE je vključevala 19.185 bolnikov z aterotrombozo, ki se je odrazila z nedavnim miokardnim infarktom (< 35 dni), ishemično kapjo (med 7 dni in 6 meseci) ali razvito periferno arterijsko boleznijo (PAD). Bolniki so bili naključno razdeljeni v skupine, ki so prejemale klopidogrel 75 mg/dan ali ASA 325 mg/dan, spremljali so jih od 1 do 3 let. V podskupini z miokardnim infarktom je večina bolnikov prejemale ASA prvih nekaj dni po akutnem miokardnem infarktu.

Klopidogrel je pomembno zmanjšal incidenco novih ishemičnih dogodkov (sestavljene opazovani dogodek miokardni infarkt, ishemična kap in žilna smrt) v primerjavi z ASA. Pri analizi vključenih bolnikov ("intention to treat analysis") so v skupini, ki je prejemale klopidogrel, opazili 939 dogodkov in v skupini, ki je prejemale ASA, 1.020 dogodkov (zmanjšanje relativnega tveganja (RT) 8,7 %, [95 % IZ: 0,2 do 16,4]; p=0,045), kar ustreza preprečevanju pojave novega ishemičnega dogodka na vsakih 1.000 bolnikov, zdravljenih 2 leti, dodatnim 10 [IZ: 0 do 20] bolnikom. Analiza skupne umrljivosti kot sekundarnega opazovanega dogodka ni pokazala pomembne razlike med klopidogrelom (5,8 %) in ASA (6,0 %).

Pri analizi podskupin glede na vključitveni pogoj (miokardni infarkt, ishemična kap in periferna arterijska bolezen/PAD) je videti najmočnejšo korist (doseganje statistične značilnosti pri p=0,003) pri bolnikih, vključenih zaradi PAD (zlasti pri tistih, ki so doživeli tudi miokardni infarkt) (zmanjšanje RT=23,7 %; IZ: 8,9 do 36,2), in šibkejšo (ni bila pomembno različna od ASA) pri bolnikih s kapjo (zmanjšanje RT=7,3 %; IZ: -5,7 do 18,7 [p=0,258]). Pri bolnikih, ki so bili vključeni v preskušanje samo na podlagi nedavnega miokardnega infarkta, je bil klopidogrel numerično inferioren, vendar se statistično ni razlikoval od ASA (zmanjšanje RT= -4,0 %; IZ: -22,5 do 11,7 [p=0,639]). Razen tega analiza podskupin glede na starost nakazuje, da so koristi klopidogrela pri bolnikih, starejših od 75 let, manjše od tistih, ki so jih opazili pri bolnikih ≤ 75 let.

Ker CAPRIE nima moči za oceno učinkovitosti v posameznih podskupinah, ni jasno, ali so razlike pri zmanjšanju relativnega tveganja glede na vključitvene pogoje resnične ali slučajne.

Akutni koronarni sindrom

Študija CURE je vključevala 12.562 bolnikov z akutnim koronarnim sindromom brez elevacije ST spojnice (nestabilna angina ali miokardni infarkt brez Q zobca) do 24 ur po zadnji epizodi bolečine v prsih ali simptomih, konsistentnih z ishemijo. Bolniki so morali imeti bodisi spremembe elektrokardiograma (EKG), združljive z novo ishemijo, ali povišane srčne encime ali troponin I ali T

na najmanj dvakratno zgornjo mejo normalnega. Bolniki so bili naključno razporejeni v skupino, ki je prejela klopidogetrel (začetni odmerek 300 mg, nato 75 mg/dan, n=6.259) ali skupino, ki je prejela placebo (n=6.303), oboje prejeta v kombinaciji z ASA (75 - 325 mg enkrat na dan) in drugimi standardnimi terapijami. Bolniki so bili zdravljeni do enega leta. V študiji CURE je 823 (6,6 %) bolnikov sočasno prejelo terapijo z antagonisti receptorjev glikoproteinov IIb/IIIa. Heparine so uporabljali pri več kot 90 % bolnikov, sočasna uporaba heparinske terapije ni pomembno vplivala na relativni delež krvavitev med klopidogetrelom in placebo.

Delež bolnikov s primarnim opazovanim dogodkom [srčno-žilna (SŽ) smrt, miokardni infarkt (MI) ali kap] je bil 582 (9,3 %) v skupini, zdravljeni s klopidogetrelom, in 719 (11,4 %) v skupini, ki je prejela placebo, to je 20 % zmanjšanje relativnega tveganja (95 % IZ od 10 % - 28 %; p=0,00009) v skupini, zdravljeni s klopidogetrelom (17 % zmanjšanje relativnega tveganja, če so bili bolniki zdravljeni konzervativno, 29 % kadar je bila izvedena perkutana transluminalna koronarna angioplastika (PTCA) z ali brez stenta in 10 %, če je bila izvedena premostitvena operacija koronarnih arterij (CABG)). Nove srčnožilne dogodke (primarni opazovani dogodek) so preprečili z zmanjšanjem relativnega tveganja: 22 % (IZ: 8,6, 33,4), 32 % (IZ: 12,8, 46,4), 4 % (IZ: -26,9, 26,7), 6 % (IZ: -33,5, 34,3) in 14 % (IZ: -31,6, 44,2) tekom 0 - 1, 1 - 3, 3 - 6, 6 - 9 oziroma 9 - 12 mesečnih intervali študije. Tako se pri zdravljenju več kot 3 mesece opažena korist v skupini, ki je prejela klopidogetrel in ASA, ni nadalje povečevala, medtem ko je tveganje za krvavitev ostala (glejte poglavje 4.4).

Uporaba klopidogetrela v CURE je bila povezana z zmanjšano potrebo po zdravljenju s trombolitiki (zmanjšanje RT=43,3 %; IZ: 24,3 %, 57,5 %) in inhibitorji glikoproteinov IIb/IIIa (zmanjšanje RT=18,2 %; IZ: 6,5 %, 28,3 %).

Število bolnikov s primarnim opazovanim dogodkom (srčno-žilna smrt, MI, kap ali neodzivna ishemija) je bilo 1.035 (16,5 %) v skupini zdravljeni s klopidogetrelom in 1.187 (18,8 %) v skupini s placebo, to je 14 % zmanjšanje relativnega tveganja (95 % IZ od 6 % - 21 %, p=0,0005) za skupino, zdravljen s klopidogetrelom. Ta korist je bila v glavnem zaradi statistično pomembnega zmanjšanja incidence MI [287 (4,6 %) v skupini, zdravljeni s klopidogetrelom, in 363 (5,8 %) v skupini s placebo]. Učinka na delež ponovnih hospitalizacij zaradi nestabilne angine niso opazili.

Rezultati, pridobljeni pri populacijah z različnimi karakteristikami (npr. nestabilna angina, MI brez Q zobca, visoka do nizka raven tveganja, diabetes, potreba po revaskularizaciji, spol, starost, itd), so skladni z rezultati primarne analize. Zlasti *post hoc* analiza podatkov 2172 bolnikov (17 % celotne populacije CURE), ki so jim namestili žilno opornico (Stent-CURE), je ob klopidogetrelu v primerjavi s placebo pokazala značilno, 26,2 % zmanjšanje RT za sestavljen primarni opazovani dogodek (srčno-žilna smrt, miokardni infarkt, možganska kap) in tudi značilno, 23,9 % zmanjšanje RT za drug sestavljen primarni opazovani dogodek (srčno-žilna smrt, miokardni infarkt, možganska kap ali neodzivna ishemija). Poleg tega varnostne značilnosti klopidogetrela v tej podskupini bolnikov niso bile skrb zbujajoče. Rezultati te podskupine se torej skladajo s celotnimi rezultati preskušanja.

Koristi, ki so jih opazili s klopidogetrelom, so bile neodvisne od drugih akutnih in dolgotrajnih srčnožilnih terapij (kot je heparin /nizkomolekularni heparin, antagonisti glikoproteina IIb/IIIa, učinkovine za zniževanje lipidov, zaviralci adrenergičnih receptorjev beta in zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACEI)). Učinkovitost klopidogetrela so opazili neodvisno od odmerka ASA (75 - 325 mg enkrat na dan).

Pri bolnikih z akutnim miokardnim infarktom z elevacijo ST spojnice sta bili varnost in učinkovitost klopidogetrela vrednoteni v dveh randomiziranih, s placebo kontroliranih, dvojno slepih študijah, CLARITY in COMMIT.

V študijo CLARITY je bilo vključenih 3.491 bolnikov v 12 urah po nastopu akutnega miokardnega infarkta z elevacijo ST spojnice, ki so bili predvideni za trombolitično terapijo. Bolniki so dobivali klopidogetrel (300 mg udarni odmerek, nato pa 75 mg na dan, n=1.752) ali placebo (n=1.739), oboje v kombinaciji z ASA (150 mg do 325 mg kot udarni odmerek, nato 75 mg do 162 mg na dan), fibrinolitičnim sredstvom in po potrebi heparinom. Bolnike so spremljali 30 dni. Primarni opazovani dogodki so bili navzočnost kompozita (zaradi infarkta zamašene arterije) na angiogramu pred

odpustom ali smrt ali ponovni miokardni infarkt pred koronarno angiografijo. Pri bolnikih, pri katerih ni bila opravljena angiografija, sta bila primarna opazovana dogodka smrt ali ponovni miokardni infarkt do 8. dneva oziroma do odpusta. Populacijo bolnikov je sestavljalo 19,7 % žensk in 29,2 % bolnikov v starosti ≥ 65 let. Skupno 99,7 % bolnikov je dobivalo fibrinolitike (fibrinsko specifične: 68,7 %, nefebrinsko specifične: 31,1 %), 89,5 % heparin, 78,7 % zaviralce adrenergičnih receptorjev beta, 54,7 % zaviralce ACE in 63 % statine.

Primarni opazovani dogodek je bil opažen pri 15,0 % bolnikov v skupini s klopidogrelom in 21,7 % bolnikov v skupini s placebom, kar predstavlja absolutno zmanjšanje za 6,7 % in 36 % zmanjšanje verjetnosti v prid klopidogrela (95 % IZ od 24 % do 47 %; $p < 0,001$) v glavnem zaradi zmanjšanja zaradi infarkta zamašenih arterij. Ta koristen učinek se je pojavljal v vseh prehodno opredeljenih podskupinah glede na bolnikovo starost ali spol, mesto infarkta in tip uporabljenega fibrinolitika ali heparina.

V študijo COMMIT z 2x2 faktorsko raziskovalno zasnovo je bilo vključenih 45.852 bolnikov v 24 urah po nastopu simptomov, ki bi lahko kazali na miokardni infarkt, z neustreznimi vrednostmi EKG, ki so to potrjevale (elevacija ST spojnice, depresija ST spojnice ali levokračni blok). Bolniki so 28 dni oziroma do odpusta dobivali klopidogrel (75 mg na dan, $n=22.961$) ali placebo ($n=22.891$) v kombinaciji z ASA (162 mg na dan). Sestavljeni opazovani dogodki so bili smrt zaradi kateregakoli vzroka ali prvi pojav ponovnega infarkta, kapi ali smrt. Populacijo bolnikov je sestavljalo 27,8 % žensk, 58,4 % bolnikov starost ≥ 60 let (26 % ≥ 70 let) in 54,5 % bolnikov, ki so dobivali fibrinolitike.

Klopidogrel je pomembno zmanjšal relativno tveganje za smrt zaradi kateregakoli vzroka za 7 % ($p=0,029$) in relativno tveganje za ponovni infarkt, kap ali smrt za 9 % ($p=0,002$), kar je predstavljalo absolutno zmanjšanje za 0,5 % oziroma 0,9 %. Ta koristen učinek se je pojavil pri vseh starostih, obeh spolih in ob jemanju fibrinolitikov ali brez njega, opažen pa je bil že po 24 urah.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Po večkratnih peroralnih odmerkih 75 mg na dan se klopidogrel hitro absorbira. Vendar pa so plazemske koncentracije izhodne spojine zelo majhne in pod mejo določljivosti (0,00025 mg/l) po 2 urah. Absorpcija je najmanj 50 %, na podlagi metabolitov klopidogrela, izločenih z urinom.

Klopidogrel se obsežno presnavlja v jetrih, glavni metabolit, ki je neučinkovit, je derivat karboksilne kisline in predstavlja približno 35 % v plazmi krožeče spojine. Najvišja plazemska raven tega metabolita (pribl. 3 mg/l po večkratnih 75 mg peroralnih odmerkih) se je pojavila približno 1 uro po odmerjanju.

Klopidogrel je preizkušeno. Aktivni metabolit, derivat tiola, se tvori z oksidacijo klopidogrela v 2-okso klopidogrel in kasnejšo hidrolizo. Fazo oksidacije primarno regulirata izoenzima citokroma P₄₅₀ 2B6 in 3A4, v manjši meri tudi 1A1, 1A2 in 2C19. Učinkoviti tiolov metabolit, ki so ga izolirali *in vitro*, se hitro in ireverzibilno veže na trombocitne receptorje ter tako zavira agregacijo trombocitov. Tega metabolita niso določili v plazmi.

Kinetika glavnega krožečega metabolita je bila linearna (plazemske koncentracije so se povešale sorazmerno z odmerkom) v razponu odmerkov 50 do 150 mg klopidogrela.

Klopidogrel in glavni krožeči metabolit se *in vitro* reverzibilno vežeta na humane plazemske proteine (98 % oziroma 94 %). Pri vezavi *in vitro* ni nasičenja v širokem koncentracijskem razponu.

Po peroralnem odmerku s ¹⁴C-označenega klopidogrela pri človeku, se ga je približno 50 % izločilo z urinom in približno 46 % z blatom v 120-urnem intervalu po odmerjanju. Razpolovni čas izločanja glavnega krožečega metabolita je bil 8 ur po enkratnem in večkratnem dajanju.

Po večkratnih odmerkih 75 mg klopidogrela na dan, je bila plazemska raven glavnega krožečega metabolita nižja pri osebah s hudo ledvično boleznijo (očistek kreatinina 5 do 15 ml/min) v primerjavi

z osebami z zmerno ledvično boleznijo (očistek kreatinina 30 do 60 ml/min) in v primerjavi z ravnmi, opaženimi v drugih študijah z zdravimi osebami. Čeprav je bila inhibicija z ADP sprožene agregacije trombocitov manjša (25 %) od tiste, opažene pri zdravih osebah, je bilo podaljšanje krvavitve podobno tistemu, ki so ga opazili pri zdravih osebah, ki so prejemale 75 mg klopidogrela na dan. Dodatno je bilo klinično prenašanje dobro pri vseh bolnikih.

Farmakokinetika in farmakodinamika klopidogrela sta bili ocenjeni v študiji enkratnega in večkratnega odmerka tako pri zdravih osebah kot pri tistih s cirozo (Child-Pugh klasifikacija A ali B). Dnevno odmerjanje 75 mg/dan, 10 dni, je bilo varno in so ga bolniki dobro prenašali. C_{max} klopidogrela, tako pri enkratnem odmerku kot v stanju dinamičnega ravnovesja pri bolnikih s cirozo, je bila nekajkrat višja kot pri zdravih osebah. Vendar pa je bila plazemska raven glavnega krožečega metabolita skupaj z učinkom klopidogrela na z ADP sproženo agregacijo trombocitov in čas krvavitve primerljiva med obema skupinama.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Absorpcija

Po enkratnem in večkratnih peroralnih odmerkih 75 mg na dan se klopidogrel hitro absorbira. Povprečna največja koncentracija nespremenjenega klopidogrela v plazmi (približno 2,2–2,5 ng/ml po enem 75-mg peroralnem odmerku) se je pojavila približno 45 minut po odmerjanju. Absorpcija je najmanj 50 %, na podlagi metabolitov klopidrogela, izločenih z urinom.

Distribucija

Klopidogrel in glavni krožeči (neaktivni) metabolit se *in vitro* reverzibilno vežeta na humane plazemske proteine (98 % oziroma 94 %). Pri vezavi *in vitro* ni nasičenja v širokem koncentracijskem razponu.

Presnova

Klopidogrel se v jetrih izdatno presnovi. Klopidogrel se *in vitro* in *in vivo* presnovi po dveh glavnih presnovnih poteh: ena poteka z esterazami in povzroči hidrolizo v neaktiven karboksilokislinski derivat (85 % presnovkov v obtoku), druga pa z več encimi citokroma P450. Klopidogrel se najprej presnovi v 2-oksoklopidogrel, ki je vmesen presnovek. Nadaljnja presnova vmesnega presnovka 2-oksoklopidogrela povzroči nastanek aktivnega presnovka, ki je tiolski derivat klopidogrela. *In vitro* poteka ta presnovna pot s CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 in CYP2B6. *In vitro* izolirani aktivni tiolski presnovek se hitro in ireverzibilno veže na trombocitne receptorje in tako zavre agregacijo trombocitov.

Eliminacija

Po peroralnem odmerku s ¹⁴C-označenega klopidogrela pri človeku, se ga je približno 50 % izločilo z urinom in približno 46 % z blatom v 120 urnem intervalu po odmerjanju. Po enem peroralnem odmerku 75 mg je razpolovni čas klopidogrela približno 6 ur. Razpolovni čas izločanja glavnega (neaktivnega) krožečega metabolita je bil 8 ur po enkratnem in večkratnem dajanju.

Farmakogenetika

Klopidogrel aktivira več polimorfnih encimov CYP450. CYP2C19 je vključen tako v nastajanje aktivnega presnovka kot vmesnega presnovka, 2-oksoklopidogrela. Farmakokinetika aktivnega presnovka klopidogrela in njegovo anti-trombocitno delovanje, merjeno s preskusi agregacije trombocitov *ex vivo*, se razlikuje glede na genotip CYP2C19. Alel CYP2C19*1 ustreza polno funkcionalni presnovi, medtem ko alela CYP2C19*2 in CYP2C19*3 ustrezata zmanjšani presnovi. Na račun alelov CYP2C19*2 in CYP2C19*3 gre 85 % alelov z zmanjšanim delovanjem pri belcih in 99 % pri Azijcih. Med drugimi aleli, povezanimi z zmanjšano presnovo, so CYP2C19*4, *5, *6, *7 in *8, ki pa so v splošni populaciji redkejši. Objavljene pogostnosti pogostih fenotipov in genotipov CYP2C19 so navedene v spodnji preglednici.

Pogostnost fenotipov in genotipov CYP2C19

	Pogostnost (%)		
	Belci (n = 1356)	Črnci (n = 966)	Kitajci (n = 573)
Obsežna presnova: CYP2C19*1/*1	74	66	38
Srednja presnova: CYP2C19*1/*2 ali *1/*3	26	29	50
Slaba presnova: CYP2C19*2/*2, *2/*3 ali *3/*3	2	4	14

Doslej so vpliv genotipa CYP2C19 na farmakokinetiko aktivnega presnovka klopidogrela ocenili pri 227 preiskovancih v 7 opisanih študijah. Zmanjšana presnova s CYP2C19 pri srednjih in slabih presnavljalcih je po 300- ali 600-mg polnilnem odmerku in 75-mg vzdrževalnem odmerku zmanjšala

C_{max} in AUC aktivnega presnovka za 30 do 50 %. Manjša izpostavljenost aktivnemu presnovku povzroči manjše zavrtje trombocitov ali večjo rezidualno reaktivnost trombocitov. Doslej so zmanjšane antitrombocitne odzive na klopidogetrel opisali pri srednjih in slabih presnavljalcih v 21 opisanih študijah, ki so zajele 4.520 bolnikov. Relativna razlika antitrombocitnega odziva med genotipskima skupinama se med študijami razlikuje glede na metodo, uporabljeno za oceno odziva, a je praviloma večja od 30 %.

Povezavo med genotipom CYP2C19 in izidom zdravljenja s klopidogetrelom so ocenili v 2 *post hoc* analizah kliničnih preskušanj (podštudiji CLARITY [n = 465] in TRITON-TIMI 38 [n = 1.477]) ter 5 kohortnih študijah (celotni n = 6.489). V CLARITY in eni od kohortnih študij (n = 765; Trenk) se deleži kardiovaskularnih dogodkov po genotipu niso bistveno razlikovali. V TRITON-TIMI 38 in 3 kohortnih študijah (n = 3.516; Collet, Sibbing, Giusti) so imeli bolniki s statusom nezadostnega presnavjalca (srednji in slabi presnavljalci skupaj) večji delež kardiovaskularnih dogodkov (smrt, miokardni infarkt, možganska kap) ali tromboze na opornici kot močni metabolizatorji. V peti kohortni študiji (n = 2.208; Simon) so večji delež dogodkov ugotovili samo pri slabih presnavljalcih.

Farmakogenetsko testiranje lahko odkrije genotipe, povezane z variabilnostjo aktivnosti CYP2C19.

Mogoče je, da obstajajo tudi genetske različice drugih encimov CYP450, ki vplivajo na zmožnost tvorbe aktivnega presnovka klopidogetrela.

Posebne skupine bolnikov

Farmakokinetika aktivnega presnovka klopidogetrela v teh posebnih skupinah bolnikov ni znana.

Okvara ledvic

Po večkratnih odmerkih 75 mg klopidogetrela na dan, je bila pri osebah s hudo ledvično boleznijo (očistek kreatinina 5 do 15 ml/min) inhibicija z ADP sprožene agregacije trombocitov manjša (25 %) od tiste, opažene pri zdravih osebah. Vendar je bilo podaljšanje časa krvavitve podobno tistemu, ki so ga opazili pri zdravih osebah, ki so prejemale 75 mg klopidogetrela na dan. Dodatno je bilo klinično prenašanje dobro pri vseh bolnikih.

Okvara jeter

Po večkratnem odmerjanju 75 mg klopidogetrela na dan 10 dni pri bolnikih s hudo okvaro jeter je bilo zavrtje z ADP izzvane agregacije trombocitov podobno kot pri zdravih preiskovancih. Tudi povprečno podaljšanje časa krvavitve je bilo v obeh skupinah podobno.

Rasa

Prevalenca alelov CYP2C19, ki povzročijo srednjo ali slabo presnovo s CYP2C19, se razlikuje glede na raso/etnično pripadnost (glejte Farmakogenetika). V literaturi je za azijske populacije na voljo malo podatkov za oceno kliničnih posledic genotipizacije tega CYP na dogodke kliničnega izida.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V predkliničnih študijah na podganah in pavijanih, so bile jetrne spremembe najpogosteje opaženi učinek. Pojavile so se pri odmerkih, ki predstavljajo najmanj 25-kratno izpostavljenost kot pri človeku ob prejemanju kliničnega odmerka 75 mg/dan in so bile posledica učinka na jetrne presnovne encime. Nobenega učinka na presnovne encime niso opazili pri ljudeh ob prejemanju terapevtskih odmerkov.

Pri zelo visokih odmerkih so pri podganah in pavijanih poročali tudi o slabem želodčnem prenašanju (gastritis, želodčne erozije in/ali bruhanje).

Ni bilo dokazov o kancerogenem učinku pri dajanju klopidogetrela mišim 78 tednov in podganam 104 tedne v odmerkih do 77 mg/kg na dan (kar predstavlja najmanj 25-krat višjo izpostavljenost kot pri človeku ob prejemanju kliničnega odmerka 75 mg/dan).

Klopidogrel so preizkušali v številnih *in vitro* ter *in vivo* študijah genotoksičnosti in ni pokazal nobenega genotoksičnega učinka.

Ugotovili so, da klopidogrel nima vpliva na plodnost podganjih samcev in samic in ni teratogen niti za podgane ali kunce. Ko so ga dajali doječim podganam, je klopidogrel povzročil blago zakasnitev razvoja mladičkov. Specifične farmakokinetične študije, izvedene z radioaktivno označenim klopidogrelom, so pokazale, da se izhodna spojina ali njeni metaboliti izločajo v mleko. Posledično ni mogoče izključiti neposrednega učinka (blaga toksičnost) ali posrednega učinka (neprijetnost).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

jedro tablete:

makrogol 6000
mikrokristalna celuloza (E460)
krospovidon (vrsta A)
hidrogenirano ricinusovo olje

filmska obloga:

makrogol 6000
etilceluloza (E462)
titanov dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalnih pretisnih oмотih za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Alu/Alu pretisni oмотi, ki vsebujejo 14, 28, 30, 50, 84, 90 in 100 filmsko obloženih tablet v kartonskih škatlah.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Acino Pharma GmbH
Am Windfeld 35
83714 Miesbach
Nemčija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/09/542/001 – 007

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

28.07.2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

DODATEK II

- A. IMETNIK DOVOLJENJA ZA IZDELAVO ZDRAVILA,
ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJE**
- B. POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

A. IMETNIK DOVOLJENJA ZA IZDELAVO ZDRAVILA, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJE

Ime in naslov izdelovalcev, odgovornih za sproščanje serije

Acino AG
Am Windfeld 35
83714 Miesbach
Nemčija

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

B. POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE, PREDPISANI IMETNIKU DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Izdaja zdravila je le na recept.

- **POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

Navedba smiselno ni potrebna.

- **DRUGI POGOJI**

Sistem farmakovigilance

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da je sistem farmakovigilance, kot je opisan v različici 3,0, predstavljeni v modulu 1.8.1. vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, vzpostavljen in deluje, preden da zdravilo v promet in toliko časa, kolikor bo zdravilo v prometu.

Načrt za obvladovanje tveganja

Navedba smiselno ni potrebna.

Vloga temelji na referenčnem zdravilu, za katerega niso bila ugotovljena varnostna vprašanja, ki bi zahtevala dodatne aktivnosti za zmanjšanje tveganja.

Redna posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

PSUR morajo biti predloženi v skladu s časovnim razporedom za predložitev PSUR za referenčno zdravilo.

DODATEK III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA s 14, 28, 30, 50, 84, 90 ali 100 filmsko obloženimi tabletami

1. IME ZDRAVILA

Klopidogrel 1A Pharma 75 mg filmsko obložene tablete
klopidogrel

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 75 mg klopidogrela v obliki klopidogrelijevega besilata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi hidrogenirano ricinusovo olje. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

14 filmsko obloženih tablet
28 filmsko obloženih tablet
30 filmsko obloženih tablet
50 filmsko obloženih tablet
84 filmsko obloženih tablet
90 filmsko obloženih tablet
100 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLED A OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalnem pretisnem omotu za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Acino Pharma GmbH
Am Windfeld 35
84714 Miesbach
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/09/542/001
EU/1/09/542/002
EU/1/09/542/003
EU/1/09/542/004
EU/1/09/542/005
EU/1/09/542/006
EU/1/09/542/007

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Klopidogrel 1A Pharma 75 mg

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT ~~s po 14, 28, 30, 50, 84, 90 ali 100 filmsko obloženimi tabletami~~

1. IME ZDRAVILA

Klopidogrel 1A Pharma 75 mg filmsko obložene tablete
klopidogrel

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Acino Pharma GmbH

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

5. DRUGI PODATKI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

B. NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

NAVODILO ZA UPORABO

Klopidogrel 1A Pharma 75 mg filmsko obložene tablete klopidogrel

Pred začetkom jemanja natančno preberite navodilo!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Navodilo vsebuje:

1. Kaj je zdravilo Klopidogrel 1A Pharma in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Klopidogrel 1A Pharma
3. Kako jemati zdravilo Klopidogrel 1A Pharma
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Klopidogrel 1A Pharma
6. Dodatne informacije

1. KAJ JE ZDRAVILO KLOPIDOGREL 1A PHARMA IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

Klopidogrel 1A Pharma vsebuje zdravilno učinkovino klopidogrel, ki spada v skupino zdravil, ki se imenujejo zaviralci agregacije trombocitov. Trombociti so zelo majhne strukture, ki se zlepljajo pri strjevanju krvi. S preprečevanjem tega zlepljanja, zaviralci agregacije trombocitov zmanjšajo možnost nastanka krvnih strdkov (proces se imenuje tromboza).

Zdravilo Klopidogrel 1A Pharma se jemlje za preprečevanje nastanka krvnih strdkov (trombov) v otdelih krvnih žilah (arterijah), proces je znan kot aterotromboza in lahko vodi do aterotrombotičnih dogodkov (kot so kap, srčni napad ali smrt).

Zdravilo Klopidogrel 1A Pharma vam je predpisano za pomoč pri preprečevanju nastajanja krvnih strdkov in za zmanjšanje tveganja teh hudih dogodkov, ker:

- imate stanje otdelih arterij (znano tudi kot ateroskleroza), in
- ste predhodno doživeli srčni napad, kap ali imeli stanje, ki je znano kot periferna arterijska bolezen (moten krvni pretok v rokah ali nogah, ki ga povzroči zapora žil) ali
- ste doživeli hudo obliko bolečine v prsih, znano kot "nestabilna angina" ali "miokardni infarkt" (srčni napad). Pri zdravljenju tega stanja vam je zdravnik v zamašeno ali zoženo arterijo morda moral vstaviti stent (žično opornico), da bi žilo tako razširil in obnovil pretok krvi. Zdravnik vam bo moral predpisati tudi acetilsalicilno kislino (učinkovina, ki je prisotna v številnih zdravilih proti bolečinam in za zniževanje zvišane telesne temperature, kakor tudi za preprečevanje strjevanja krvi).

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE VZELI ZDRAVILO KLOPIDOGREL 1A PHARMA

Ne jemljite zdravila Klopidogrel 1A Pharma:

- če ste alergični **na** (preobčutljivi) ~~na~~ **za** klopidogrel ali katerikoli sestavino zdravila Klopidogrel 1A Pharma;
- če imate zdravstveno stanje, ki trenutno povzroča krvavitev, kot je rana na želodcu ali krvavitev v možganih;
- če imate hudo jetrno obolenje.

Če menite, da se karkoli od navedenega nanaša na vas, ali če ste kakorkoli v dvomih, se posvetujte s svojim zdravnikom, preden boste vzeli Klopido~~g~~rel 1A Pharma.

Bodite posebno pozorni pri jemanju zdravila Klopido~~g~~rel 1A Pharma:

Če katerokoli od spodaj navedenih stanj velja za vas, morate o tem obvestiti svojega zdravnika, preden boste vzeli zdravilo Klopido~~g~~rel 1A Pharma:

- če imate tveganje za krvavitev, kot je:
 - zdravstveno stanje s tveganjem za notranjo krvavitev (kot je rana na želodcu)
 - krvna motnja, zaradi katere ste bolj nagnjeni k notranji krvavitvi (krvavitev v tkivih, organih ali sklepih vašega telesa).
 - nedavna huda poškodba
 - nedaven kirurški poseg (vključno na zobeh)
 - načrtovan kirurški poseg (vključno na zobeh) v naslednjih 7 dneh
- če ste imeli strdek v možganski arteriji (ishemična kap), ki se je pojavil v zadnjih sedmih dneh
- ~~če jemljete druge vrste zdravil (glejte "Jemanje drugih zdravil")~~
- če imate ledvične ali jetrne bolezni

Ko jemljete zdravilo Klopido~~g~~rel 1A Pharma:

- morate povedati zdravniku, če imate predvideno kakšno operacijo (vključno z zobozdravstvenim posegom).
- morate takoj povedati zdravniku, če razvijete bolezensko stanje (**znano tudi kot trombotična trombocitopenična purpura ali TTP**) z zvišano telesno temperaturo in modricami pod kožo, ki se lahko pojavijo kot drobne rdeče pike, z ali brez nerazložljive hude utrujenosti, zmedenosti, porumenele kože ali oči (zlatenica) (glejte poglavje 4 »MOŽNI NEŽELENI UČINKI«).
- se lahko krvavitev ustavi počasneje kot ponavadi, če se urežete ali poškodujete. To je povezano z načinom delovanja zdravila, saj le to preprečuje strjevanje krvi. Pri manjših urezninah ali poškodbah, npr. če se urežete pri britju, navadno ni razloga za skrb. Če pa vas glede krvavitve skrbi, se nemudoma posvetujte z zdravnikom (glejte poglavje 4 »MOŽNI NEŽELENI UČINKI«).
- lahko vaš zdravnik naroči preiskave krvi.
- ~~obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v poglavju MOŽNI NEŽELENI UČINKI tega navodila za uporabo.~~

Otroci in mladostniki

Zdravilo Klopido~~g~~rel 1A Pharma ni namenjeno za uporabo pri otrocih ali mladostnikih.

Jemanje drugih zdravil

~~Nekatera druga zdravila lahko vplivajo na uporabo zdravila Klopido~~g~~rel 1A Pharma in obratno.~~

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Nekatera druga zdravila lahko vplivajo na uporabo zdravila Klopido~~g~~rel 1A Pharma in obratno.

~~Uporaba peroralnih antikoagulantov (zdravil, ki se uporabljajo za zmanjševanje strjevanja krvi) z zdravilom Klopido~~g~~rel 1A Pharma ni priporočljiva.~~

~~Podrobno morate obvestiti~~ **Še posebej pomembno je, da obvestite** svojega zdravnika, če jemljete

- **peroralne antikoagulate, zdravila, ki preprečujejo nastanek krvnih strdkov,**
- **-nesteroidna protivnetna zdravila, ki se običajno uporabljajo za lajšanje bolečine in/ali vnetja mišic ali sklepov,**
- **ali če jemljete** heparin, **ali katerokoli** drugo zdravilo, ki se uporablja za zmanjševanje strjevanja krvi,
- **ali če jemljete kakšen** zaviralec protonske črpalke (npr. omeprazol) zaradi težav z želodcem,

- flukonazol, vorikonazol, ciprofloksacin ali klorampfenikol, zdravila za zdravljenje bakterijskih in glivičnih okužb,
- cimetidin, zdravilo za zdravljenje težav z želodcem,
- fluoksetin, fluvoksamin ali moklobemid, zdravila za zdravljenje depresije,
- karbamazepin ali oksakarbazepin, zdravila za zdravljenje nekaterih oblik epilepsije,
- tiklopidin, druga antiagregacijska zdravila.

Če ste doživeli hudo bolečino v prsih (nestabilna angina pectoris ali srčni napad), so vam morda predpisali zdravilo Klopidogrel 1A Pharma v kombinaciji z acetilsalicilno kislino, učinkovino, ki je prisotna v številnih zdravilih, ki se uporabljajo za lajšanje bolečine in zniževanje zvišane telesne temperature. Priložnostna uporaba acetilsalicilne kisline (ne več kot 1.000 mg v kateremkoli 24 urnem obdobju) na splošno ne bi smela povzročati težav, vendar pa se morate o daljši uporabi v drugih okoliščinah posvetovati s svojim zdravnikom.

Jemanje zdravila Klopidogrel 1A Pharma skupaj s hrano in pijačo

~~Hrana/obroki nimajo vpliva.~~ Zdravilo Klopidogrel 1A Pharma lahko jemljete s hrano ali brez nje.

Nosečnost in dojenje

Priporočljivo je, da se tega zdravila v nosečnosti in med dojenjem ne uporablja.

Če ste noseči ali mislite, da ste noseči, morate o tem obvestiti svojega zdravnika ali farmacevta, preden vzamete zdravilo Klopidogrel 1A Pharma. Če med zdravljenjem z zdravilom Klopidogrel 1A Pharma zanosite, se takoj posvetujte s svojim zdravnikom, saj jemanje klopidogrela med nosečnostjo ni priporočljivo.

Med jemanjem zdravila Klopidogrel 1A Pharma se o dojenju posvetujte z zdravnikom.

Posvetujte se z zdravnikom ali s farmacevtom, preden vzamete katerokoli zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni verjetno, da bi zdravilo Klopidogrel 1A Pharma vplivalo na vašo sposobnost za vožnjo ali upravljanje strojev.

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Klopidogrel 1A Pharma

Zdravilo Klopidogrel 1A Pharma vsebuje hidrogenirano ricinusovo olje:

~~Hidrogenirano ricinusovo olje, ki lahko draži želodec in~~ povzroči **želodčne motnje ali drisko**.

3. KAKO JEMATI ZDRAVILO KLOPIDOGREL 1A PHARMA

Pri jemanju zdravila Klopidogrel 1A Pharma natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Če ste imeli hudo bolečino v prsih (nestabilna angina pectoris ali srčna kap), vam lahko zdravnik na začetku zdravljenja da 300 mg zdravila Klopidogrel 1A Pharma v enkratnem odmerku (štiri 75-mg tablete). Nato je običajni odmerek ena 75-mg tableta zdravila Klopidogrel 1A Pharma na dan, ki jo lahko vzamete s hrano ali brez nje; odmerek morate jemati vsak dan ob istem času.

Zdravilo Klopidogrel 1A Pharma morate jemati, vse dokler vam ga vaš zdravnik predpisuje.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Klopidogrel 1A Pharma, kot bi smeli

Zaradi povečanega tveganja krvavitve se posvetujte s svojim zdravnikom ali oddelkom najbližje **bolnišnične** nujne zdravniške pomoči.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Klopidogrel 1A Pharma

Če pozabite vzeti odmerek zdravila Klopidogrel 1A Pharma in se nanj spomnite do 12 ur po ustaljenem času, takoj vzemite tableto in nato vzemite naslednjo tableto spet ob ustaljenem času

jemanja. Če pozabite za več kot 12 ur, preprosto vzemite naslednji enkratni odmerek ob ustaljenem času. Ne jemljite dvojnega odmerka, da bi nadomestili posamezne izpuščene odmerke.

Če ste prenehali jemati zdravilo Klopidogrel 1A Pharma

Ne prekinite zdravljenja. Posvetujte se s svojim zdravnikom ali farmacevtom, preden prekinete zdravljenje.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo Klopidogrel 1A Pharma neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nemudoma se posvetujte s svojim zdravnikom, če se pri vas pojavijo:

- zvišana telesna temperatura, znaki okužbe ali huda utrujenost. To so lahko znaki redkega zmanjšanja števila določenih krvnih celic,
- znaki jetrnih težav, kot je porumenelost kože in/ali oči (zlatenica), ki so lahko, ali pa ne, povezani s krvavitvijo, ki se pojavi pod kožo kot drobne rdeče pike in/ali zmedenostjo (glejte [poglavje 2](#) »Bodite posebno pozorni pri jemanju zdravila Klopidogrel 1A Pharma«).
- otekanje ust ali bolezni kože, kot so izpuščaji, srbenje in mehurji na koži. To so lahko znaki alergijske reakcije.

Najpogostejši neželeni učinek (pojavi se pri 1 do 10 od 100 bolnikov), o katerem so poročali s klopidogrelom, je krvavitev. Krvavitve se lahko pojavijo kot krvavitve iz želodca ali črevesja, kot modrice, hematomi (neobičajne krvavitve ali modrice pod kožo), krvavitev iz nosu, kri v urinu. V majhnem številu primerov so poročali tudi o očesnih krvavitvah, krvavitvah v glavi, pljučih ali sklepih.

Če doživite podaljšanje krvavitve v času jemanja zdravila Klopidogrel 1A Pharma. Če se urežete ali poškodujete, lahko traja dlje kot običajno, da se vam krvavitev ustavi. To je povezano z načinom delovanja zdravila, saj preprečuje strjevanje krvi. Pri manjših vrezninah ali poškodbah, npr. če se urežete ali brijete, to navadno ni zaskrbljujoče. Vendar pa se morate takoj posvetovati s svojim zdravnikom, če ste glede krvavitve v kakršnihkoli dvomih (glejte [poglavje 2](#) »Bodite posebno pozorni pri jemanju zdravila Klopidogrel 1A Pharma«).

Neželeni učinki se pojavljajo s pogostnostjo, ki je opredeljena kot sledi:

- zelo pogosti: pojavijo se pri več kot 1 od 10 bolnikov
- pogosti: pojavijo se pri 1 do 10 od 100 bolnikov
- občasni: pojavijo se pri 1 do 10 od 1.000 bolnikov
- redki: pojavijo se pri 1 do 10 od 10.000 bolnikov
- zelo redki: pojavijo se pri manj kot 1 od 10.000 bolnikov
- neznan: pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov

Drugi neželeni učinki, o katerih so poročali s klopidogrelom, so:

- Pogosti neželeni učinki:
driska, bolečina v trebuhu, slaba prebava ali zgaga.
- Občasni neželeni učinki:
glavobol, razjeda na želodcu, bruhanje, slabost, zaprtost, preveč plinov v želodcu ali črevesju, izpuščaji, srbenje, omotica, [občutek mravljinčenja in omrtvelosti](#).

- Redki neželeni učinki:
vrtoglavica.
- Zelo redki neželeni učinki:
zlatenica, huda bolečina v trebuhu z ali brez bolečine v hrbtu, zvišana telesna temperatura, težave pri dihanju, ki so včasih povezane s kašljem, splošne alergijske reakcije, oteklina v ustih, mehurji na koži, kožna alergija, vnetje v ustih (stomatitis), znižanje krvnega tlaka, zmedenost, halucinacije, bolečine v sklepih, bolečine v mišicah, motnje okusa.
Poleg tega lahko zdravnik ugotovi spremenjene izvide preiskav krvi ali urina.

Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA KLOPIDOGREL 1A PHARMA

Shranjujte v originalnem pretisnem omotu za zagotovitev zaščite pred vlago.

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravila Klopido~~g~~rel 1A Pharma ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pretisnem omotu po oznaki EXP. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Navodila za shranjevanje zdravila so na škatli.

~~Shranjujte v originalnem pretisnem omotu za zagotovitev zaščite pred vlago.~~

Ne uporabljajte zdravila Klopido~~g~~rel 1A Pharma, če ste opazili vidne znake poškodovanja pretisnega omota ali filmsko obloženih tablet.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. DODATNE INFORMACIJE

Kaj vsebuje zdravilo Klopido~~g~~rel 1A Pharma

Zdravilna učinkovina je klopido~~g~~rel. Ena tableta vsebuje 75 mg klopido~~g~~rela v obliki klopido~~g~~relijevega besilata.

Pomožne snovi so:

jedro tablete:

makrogol 6000
mikrokristalna celuloza (E460)
krospovidon (vrsta A)
hidrogenirano ricinusovo olje

filmska obloga:

makrogol 6000
etilceluloza (E462)
titanov dioksid (E171)

Izgled zdravila Klopido~~g~~rel 1A Pharma in vsebina pakiranja

Klopidogrel 1A Pharma 75 mg tablete so bele do belkaste, marmorirane, okrogle, bikonveksne filmsko obložene tablete. Na voljo so v škatlah, ki vsebujejo 14, 28, 30, 50, 84, 90 in 100 tablet v pretisnih oмотih iz aluminija. Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Acino Pharma GmbH
Am Windfeld 35
83714 Miesbach
Nemčija

Izdelovalec

Acino AG
Am Windfeld 35
83714 Miesbach
Nemčija

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Allemagne/Duitsland
Tél/Tel: + 49 89 6138825 – 0

Luxembourg/Luxemburg

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Allemagne/Deutschland
Tél/Tel: + 49 89 6138825 - 0

България

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Германия
Тел.: + 49 89 6138825 – 0

Magyarország

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Németország
Tel.: + 49 89 6138825 - 0

Česká republika

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Německo
Tel: + 49 89 6138825 – 0

Malta

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Il-Ġermanja
Tel: + 49 89 6138825 - 0

Danmark

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

Nederland

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Duitsland
Tel: + 49 89 6138825 – 0

Deutschland

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Tel: + 49 89 6138825 - 0
medwiss@1apharma.com

Eesti

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Saksamaa
Tel: + 49 89 6138825 - 0

Ελλάδα

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Γερμανία
Τηλ: + 49 89 6138825 - 0

España

ACOST Comercial Generic Pharma, S.L
C/ Ferraz 10, 1º izdq
E-28008 Madrid
Tel.: + 34 91 548 84 04

France

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Allemagne
Tél: + 49 89 6138825 - 0

Ireland

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Germany
Tel: + 49 89 6138825 - 0

Ísland

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Þýskaland
Sími: + 49 89 6138825 - 0

Italia

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Germania
Tel: + 49 89 6138825 - 0

Norge

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Tyskland
Tlf: + 49 89 6138825 - 0

Österreich

1A Pharma GmbH
Eduard-Kittenberger-Gasse 56
A-1235 Wien
Tel: + 43 (0)1 480 56 03

Polska

1A Pharma GmbH Sp. Z.o.o.
ul. Grojecka 22/24 lok. 49/50
02-021 Warszawa
Tel: + 48 22 213 11 45

Portugal

1Apharma – Produtos Farmacêuticos S.A
Alameda da Beloura
Edifício 1, 2º andar - Escritório 15
P-2710-693 Sintra
Tel: + 351 21 924 19 19

România

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Germania
Tel: + 49 89 6138825 - 0

Slovenija

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Nemčija
Tel: + 49 89 6138825 - 0

Slovenská republika

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Nemecko
Tel: + 49 89 6138825 - 0

Suomi/Finland

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Saksa
Puh/Tel: + 49 89 6138825 - 0

Κύπρος

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Γερμανία
Τηλ: + 49 89 6138825 - 0

Latvija

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Vācija
Tel: + 49 89 6138825 - 0

Lietuva

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Vokietija
Tel: + 49 89 6138825 - 0

Navodilo je bilo odobreno

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>.

Sverige

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Tyskland
Tel: + 49 89 6138825 - 0

United Kingdom

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Germany
Tel: + 49 89 6138825 - 0

Zdravilo nima več dovoljenja za promet