

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Klopidogrel Krka 75 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 75 mg klopidogrela v obliki klopidogreljevega klorida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Rožnate, okrogle in rahlo izbočene filmsko obložene tablete.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Sekundarno preprečevanje aterotrombotičnih dogodkov

Klopidogrel je indiciran pri:

- odraslih 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.
- odraslih 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 so primerni za trombolitično zdravljenje.

Preprečevanje aterotrombotičnih in trombemboličnih dogodkov pri atrijski fibrilaciji

Pri odraslih bolnikih z atrijsko fibrilacijo, ki imajo vsaj en dejavnik tveganja za žilne dogodke in ki niso primerni za zdravljenje z antagonisti vitamina K (VKA) ter imajo majhno tveganje za krvavitve, je klopidogrel v kombinaciji z ASA indiciran za preprečevanje aterotrombotičnih in trombemboličnih dogodkov, vključno z možgansko kapjo.

Za dodatne informacije glejte poglavje 5.1.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

- Odrasli in starejši bolniki
Klopidogrel dajemo kot enkratni dnevni odmerek po 75 mg.

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 dnevnem odmerku 75 mg, zdravljenje pa je potrebno začeti s 300 mg udarnim odmerkom 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).

Bolniki z atrijsko fibrilacijo morajo klopidogrel dobivati v enem dnevnem odmerku 75 mg. ASA (75-100 mg na dan) je treba uvesti in nadaljevati v kombinaciji s klopidogrelom (glejte poglavje 5.1).

Če bolnik izpusti odmerek:

- če je zamuda manj kot 12 ur po pravem času: bolnik naj odmerek vzame takoj, potem pa naslednji odmerek ob pravem času.
- če je zamuda več kot 12 ur: bolnik naj naslednji odmerek vzame ob pravem času; odmerka ne sme podvojiti.
- Pediatrična populacija
Klopidogrel naj se pri otrocih ne uporablja iz razlogov, ki zadevajo učinkovitost (glejte poglavje 5.1.).
- 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).

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

Bolnik lahko zdravilo vzame s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 2 ali v poglavju 6.1.
- Huda jetrna okvara.
- Aktivna patološka krvavitev, npr. peptična razjeda ali intrakranialna krvavitev.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Krvavitve in hematološke motnje

Če se med zdravljenjem pojavijo klinični simptomi, ki opozarjajo na možnost krvavitve, moramo zaradi tveganja pojava krvavitve in hematoloških neželenih učinkov pretehtati potrebo po določanju števila krvnih celic in/ali po drugih ustreznih preiskavah (glejte poglavje 4.8).

Tako kot druge antitrombotike tudi klopidogrel previdno uporabljamo pri bolnikih, pri katerih zaradi poškodbe, kirurškega posega ali drugih patoloških stanj obstaja tveganje za povečano krvavitev, in pri bolnikih, ki so na zdravljenju z ASA, s heparinom, z zaviralci glikoproteina IIb/IIIa ali z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAIDs), vključno z zaviralci ciklooksigenaze-2 (COX-2), ali s selektivnimi zaviralci privzema serotonina (SSRI), ali z drugimi zdravili, ki so povezana s tveganjem za krvavitve, kot je pentoksifilin (glejte poglavje 4.5). Bolnike zaradi znakov krvavitve, vključno s prikrito krvavitvijo, skrbno spremljamo, zlasti prve tedne zdravljenja in/ali po invazivnih kardioloških postopkih ali kirurških posegih. Sočasno dajanje klopidogrela in peroralnih antikoagulantov se ne priporoča, ker se lahko okrepi krvavitev (glejte poglavje 4.5).

Če je pri bolniku predviden kirurški poseg in antitrombotični učinek zato ni zaželen, klopidogrel

ukinemo sedem dni pred kirurškim posegom. Pred vsakim načrtovanim kirurškim posegom in preden vzamejo katerokoli novo zdravilo, morajo bolniki zdravnika in zobozdravnika obvestiti, da jemljejo klopidogetrel.

Klopidogetrel podaljša čas krvavitve, zato ga previdno dajemo bolnikom z lezijami, ki so nagnjene h krvavitvam (zlasti gastrointestinalnim in intraokularnim).

Bolnike, ki jemljejo klopidogetrel (samega ali v kombinaciji z ASA), je treba opozoriti, da je lahko čas, ki je potreben za zaustavitev krvavitve, daljši kot ponavadi, in da morajo svojemu zdravniku poročati o kakršnikoli neobičajni krvavitvi (o mestu ali trajanju).

Trombotična trombocitopenična purpura (TTP)

O trombotični trombocitopenični purpuri (TTP) pri bolnikih, ki so jemali klopidogetrel, so poročali zelo redko, včasih po kratkotrajnem jemanju. Zanj sta značilni trombocitopenija in mikroangiopatična hemolitična anemija, ki sta lahko povezani bodisi z nevrološkimi spremembami, motnjo v ledvičnem delovanju ali vročino. TTP je potencialno smrtno stanje in zahteva takojšnje zdravljenje, ki vključuje tudi plazmaferezo.

Pridobljena hemofilija

Po uporabi klopidogetrela je bila opisana pridobljena hemofilija. V primeru potrjenega izoliranega podaljšanja aktiviranega parcialnega trombotoplastičnega časa (aPTČ) s krvavitvami ali brez njih, je treba pomisliti na pridobljeno hemofilijo. Bolnike s potrjeno diagnozo pridobljene hemofilije morajo obravnavati in zdraviti zdravniki specialisti, zdravljenje s klopidogetrelom pa je treba prekiniti.

Nedavna ishemična kap

Zaradi pomanjkanja podatkov se klopidogetrel ne priporoča prvih sedem dni po akutni ishemični kapi.

Citokrom P450 2C19 (CYP2C19)

Farmakogenetika: Pri bolnikih, ki so slabi metabolizatorji CYP2C19, med uporabo priporočenih odmerkov klopidogetrela nastane manj aktivnega presnovka klopidogetrela in ima manjši učinek na delovanje trombocitov. Na voljo so testi za ugotavljanje bolnikovega CYP2C19-genotipa.

Klopidogetrel se v aktivni presnovek deloma presnovi s CYP2C19. Zato je mogoče pričakovati, da uporaba zdravil, ki zavrejo delovanje tega encima, zmanjša koncentracijo aktivnega presnovka klopidogetrela. Klinični pomen te interakcije ni znan. Iz previdnosti naj sočasno ne bi uporabljali močnih ali srednje močnih zaviralcev CYP2C19 (za seznam zaviralcev CYP2C19 glejte poglavje 4.5; glejte tudi poglavje 5.2).

Substrati CYP2C8

Previdnost je potrebna pri bolnikih, ki sočasno jemljejo klopidogetrel in zdravila, ki so substrati CYP2C8 (glejte poglavje 4.5).

Navzkrižne reakcije med tienopiridini

Bolnike je treba oceniti glede na anamnezo preobčutljivosti na tienopiridine (na primer na klopidogetrel, tiklopidin in prasugrel), ker so poročali o navzkrižnih alergijah med tienopiridini (glejte poglavje 4.8). Tienopiridini lahko povzročijo blage do hude alergijske reakcije, na primer izpuščaj, angioedem ali hematološke navzkrižne reakcije, na primer trombocitopenijo in nevtropenijo. Bolniki, ki so kdaj imeli alergijsko in/ali hematološko reakcijo na enega od tienopiridinov, imajo lahko večje tveganje za pojav enake ali druge reakcije na drug tienopiridin. Bolnike z znano alergijo na tienopiridine je priporočljivo kontrolirati glede znakov preobčutljivosti.

Ledvična okvara

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

Jetrna okvara

Izkušenj je malo tudi pri bolnikih z zmerno jetrno boleznijo, ki imajo lahko hemoragično diatezo, zato ga tej skupini bolnikov dajemo previdno (glejte poglavje 4.2).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravila, povezana s tveganjem za krvavitve: Obstaja večje tveganje za krvavitve zaradi možnega aditivnega učinka. V primeru sočasne uporabe zdravil, ki so povezana s tveganjem za krvavitve, je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

Peroralni antikoagulant. Sočasno jemanje klopidogetela in peroralnih antikoagulantov ni priporočljivo, ker lahko poveča intenzivnost krvavitev (glejte poglavje 4.4). Uporaba 75 mg klopidogetela na dan ni spremenila farmakokinetike S-varfarina (substrata CYP2C9) ali internacionalnega normaliziranega razmerja (INR) pri bolnikih, ki so dolgotrajno prejeli varfarin. Vendar pa sočasna uporaba klopidogetela in varfarina poveča tveganje krvavitev zaradi neodvisnih vplivov na hemostazo.

Zaviralci glikoproteina IIb/IIIa. Klopidogetel previdno dajemo bolnikom, ki prejema sočasno zaviralce glikoproteina IIb/IIIa (glejte poglavje 4.4).

Acetilsalicilna kislina (ASA). ASA ni spremenila s klopidogetelom dosežene inhibicije z ADP-jem sprožene agregacije trombocitov, vendar klopidogetel ojača učinek ASA na s kolagenom sproženo agregacijo trombocitov. Vendar pa sočasno jemanje 500 mg ASA dvakrat na dan ni pomembno podaljšalo časa krvavitve, ki jo je povzročilo jemanje klopidogetela. Farmakodinamična interakcija med klopidogetelom in ASA je možna in poveča tveganje za krvavitve, zato moramo biti previdni, ko se odločamo za sočasno jemanje (glejte poglavje 4.4). Vendar pa so klopidogetel in ASA sočasno jemali do eno leto (glejte poglavje 5.1).

Heparin. V klinični študiji na zdravih osebah zaradi jemanja klopidogetela ni bilo treba spremeniti odmerka heparina, pa tudi učinek heparina na koagulacijo se ni spremenil. Sočasno jemanje heparina ni vplivalo na zaviranje agregacije trombocitov, ki jo je sprožil klopidogetel. Farmakodinamična interakcija med klopidogetelom in heparinom je možna in poveča tveganje za krvavitve, zato se za sočasno uporabo odločamo previdno (glejte poglavje 4.4).

Trombolitiki. Varnost sočasnega jemanja klopidogetela, fibrinsko specifičnih ali fibrinsko nespecifičnih trombolitikov in heparinov je bila ovrednotena pri bolnikih z akutnim miokardnim infarktom. Incidenca klinično pomembnih krvavitev je bila podobna tisti, ki so jo opazili pri sočasnem jemanju trombolitikov in heparina ter ASA (glejte poglavje 4.8).

NSAIDs. V klinični študiji, na zdravih prostovoljcih je sočasno jemanje klopidogetela in naproksena povečalo prikrito krvavitve iz prebavil. Vendar pa zaradi pomanjkanja študij o interakcijah z drugimi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili ni jasno, ali vsa povečajo tveganje za gastrointestinalne krvavitve. Zato moramo biti previdni pri sočasni uporabi nesteroidnih protivnetnih zdravil, vključno z zaviralci COX-2 in klopidogetela (glejte poglavje 4.4).

Selektivni zaviralci privzema serotonina (SSRI; Selective serotonin re-uptake inhibitors): Selektivni zaviralci privzema serotonina vplivajo na aktivacijo trombocitov in povečajo nevarnost krvavitve, zato je ob sočasnem jemanju selektivnih zaviralcev privzema serotonina in klopidogetela potrebna previdnost.

Klopidogetel se presnovi v aktivni presnovek deloma s CYP2C19. Zato je mogoče pričakovati, da zdravila, ki zavrejo delovanje tega encima, zmanjšajo koncentracijo aktivnega presnovka klopidogetela. Klinični pomen te interakcije ni znan. Iz previdnosti naj sočasno ne bi uporabljali močnih ali srednje močnih zaviralcev CYP2C19 (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Med zdravila, ki so močni ali zmerni zaviralci CYP2C19, spadajo, na primer; omeprazol in esomeprazol, fluvoksamin, fluoksetin, moklobemid, vorikonazol, flukonazol, tiklopidin, karbamazepin, efavirenz.

Zaviralci protonske črpalke (PPI):

Če sta bila klopidogetel in omeprazol uporabljena skupaj istočasno ali v presledku 12 ur, se je

izpostavljenost aktivnemu presnovku klopidogrela zmanjšala za 45 % (začetni odmerek) oz. 40 % (vzdrževalni odmerek). Povprečno zavrtje agregacije trombocitov se je zmanjšalo za 39 % (začetni odmerek) oz. 21 % (vzdrževalni odmerek). 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).

Manj izrazita zmanjšana izpostavljenost presnovkov je bila opažena pri pantoprazolu ali lansoprazolu. Pri sočasni uporabi 80 mg pantoprazola enkrat dnevno, so se zmanjšale plazemske koncentracije aktivnega presnovka za 20 % (začetni odmerek) in 14 % (vzdrževalni odmerek), z zmanjšanjem zavrtja agregacije trombocitov za 15 % in 11 %. Ti rezultati kažejo, da se klopidogrel lahko uporablja skupaj s pantoprazolom.

Ni dokazov, da druga zdravila za zmanjševanje želodčne kisline, npr. antagonisti histaminskih receptorjev H₂ ali antacidi, ovirajo antitrombotično delovanje klopidogrela.

Druga zdravila

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 ali estrogena.

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

Podatki študije CAPRIE kažejo, da se lahko fenitoin in tolbutamid, ki se presnavljata s CYP2C9, sočasno s klopidogrelom varno uporabljata.

Zdravila, ki so substrati CYP2C8: Klopidogrel pri zdravih prostovoljcih poveča izpostavljenost repaglinidu. Študije *in vitro* so pokazale, da se izpostavljenost repaglinidu poveča zaradi zavrtja CYP2C8, ki ga povzroči glukuronidni presnovek klopidogrela. Zaradi tveganja za povečanje koncentracije v plazmi je potrebna previdnost med sočasno uporabo klopidogrela z zdravili, ki se odstranijo predvsem s presnovo s CYP2C8 (npr. repaglinid, paklitaksel) (glejte poglavje 4.4).

Razen zgoraj navedenih podatkov o specifičnih interakcijah z zdravili, študij o interakcijah klopidogrela 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 klopidogrela, 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

Nosečnost

Kliničnih podatkov o zdravljenju nosečnic s klopidogrelom ni, zato je iz varnostnih razlogov priporočeno, da nosečnice klopidogrela ne jemljejo.

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

Dojenje

Ni znano, ali se klopidogrel pri človeku izloča v materinem mleku. Študije na živalih so pokazale, da se klopidogrel izloča v materinem mleku. Iz varnostnih razlogov naj matere, ki se zdravijo z zdravilom Klopidogrel Krka, ne dojijo.

Plodnost

Študije na živalih niso pokazale, da bi klopidogrel vplival na plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

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

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Varnost klopidogrela so vrednotili pri več kot 44.000 bolnikih, ki so sodelovali v kliničnih študijah, vključno z več kot 12.000 bolniki, ki so se zdravili 1 leto ali več. V celoti je bil klopidogrel v odmerku 75 mg/dan v študiji CAPRIE, primerljiv z ASA v odmerku 325 mg/dan, ne glede na starost, spol ali raso. Klinično pomembni neželeni učinki, zabeleženi v študijah CAPRIE, CURE, CLARITY in COMMIT, so predstavljeni spodaj. Poleg neželenih učinkov v kliničnih študijah so bili neželeni učinki prijavljeni tudi spontano.

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

V CAPRIE je bila pri bolnikih, zdravljenih bodisi s klopidogrelom ali ASA, celokupna incidenca kakršnihkoli krvavitev 9,3 %. Incidenca hujših primerov je bila podobna za klopidogrel in za ASA.

V CURE število velikih krvavitev s klopidogrelom 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. Pri bolnikih, ki so ostali na zdravljenju do 5 dni pred koronarno premostitveno operacijo, je bil delež dogodkov 9,6 % za klopidogrel in ASA in 6,3 % za placebo in ASA.

V študiji CLARITY je v skupini s klopidogrelom in ASA prišlo do splošnega povečanja krvavitev v primerjavi s skupino s placebom in ASA. Incidenca večjih krvavitev je bila v obeh skupinah podobna. To je veljalo tudi za podskupine bolnikov, opredeljene z določenimi izhodiščnimi 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.

V ACTIVE-A je bil delež hujših krvavitev v skupini s klopidogrelom + ASA večji kot v skupini s placebom + ASA (6,7 % v primerjavi s 4,3 %). Hujše krvavitve so bile v obeh skupinah večinoma ekstrakranialne (5,3 % v skupini s klopidogrelom + ASA, 3,5 % v skupini s placebom + ASA), predvsem v prebavilih (3,5 % v prim. z 1,8 %). V skupini s klopidogrelom + ASA je bilo več intrakranialnih krvavitev (1,4 %) kot v skupini s placebom + ASA (0,8 %). Med skupinama ni bilo statistično značilne razlike v deležih krvavitev s smrtnim izidom (1,1 % klopidogrel + ASA, 0,7 % placebo + ASA) in hemoragičnih možganskih kapi (0,8 % v prim. z 0,6 %).

Tabelarični seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki, zabeleženi v kliničnih študijah ali poročani spontano, so naštetih v spodnji tabeli. Njihova pogostnost je navedena po naslednjem dogovoru: pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Pri vsakem organskem sistemu so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki, neznani*
------------------------	----------------	----------------	--------------	-----------------------------

Bolezni krvi in limfatičnega sistema		trombocitopenija, levkopenija, eozinofilija	nevtropenija, vključno s hudo nevtropenijo	trombotična trombocitopenična purpura (TTP) (glejte poglavje 4.4), aplastična anemija, pancitopenija, agranulocitoza, huda trombocitopenija, pridobljena hemofilija A, granulocitopenija, anemija
Srčne bolezni				Kounisov sindrom (vazospastična alergijska angina / alergijski miokardni infarkt) v okviru preobčutljivostne reakcije zaradi klopidogrela*
Bolezni imunskega sistema				serumska bolezen, anafilaktoidne reakcije, navzkrižna preobčutljivost med tienopiridini (kot sta tiklopidin in prasugrel) (glejte poglavje 4.4)*, avtoimuni inzulinski sindrom, ki lahko vodi v resno hipoglikemijo, še posebej pri bolnikih s HLA DRA4 podtipom (pogostejši v japonski populaciji)*
Psihiatrične motnje				halucinacije, zmedenost
Bolezni živčevja		intrakranialna krvavitev (opisani so primeri s smrtnim izidom), glavobol, parestezije, omotica		motnje okusa, agevzija
Očesne bolezni		krvavitve v očesu (veznica, oko, mrežnica)		
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			vertoglavica	
Žilne bolezni	hematom			resne krvavitve,

				krvavitev operacijske rane, vaskulitis, hipotenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	epistaksa			krvavitve v dihalih (hemoptiza, pljučna krvavitve), bronhospazem, intersticijski pnevmonitis, eozinofilna pljučnica
Bolezni prebavil	krvavitev v prebavila, driska, bolečine v trebuhu, dispepsija	želodčna razjeda in razjeda na dvanajstniku, gastritis, bruhanje, navzea, zaprtje, flatulenca	retroperitonealna krvavitve	krvavitev v prebavila in retroperitonealna krvavitve s smrtnim izidom, pankreatitis, kolitis (vključno z ulceroznim ali limfocitnim kolitisom), stomatitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov				akutna odpoved jeter, hepatitis, nenormalni testi jetrne funkcije
Bolezni kože in podkožja	modrice	izpuščaj, srbenje, kožne krvavitve (purpura)		bulozni dermatitis (toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem, akutna generalizirana eksantemska pustuloza (AGEP)), angioedem, z zdravili povzročeni sindrom preobčutljivosti (sindrom DIHS, Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome), kožni izpuščaj z eozinofilijo in sistemskimi simptomi, kot posledica zdravljenja z zdravilom (sindrom DRESS, Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms), eritematozni ali ekfoliativen

				izpuščaj, urtikarija, ekcem, lihen planus
Motnje reprodukcije in dojk			Ginekomastija	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva				mišično-skeletne krvavitve (hemartroza), artritis, artralgijska, mialgija
Bolezni sečil		hematurija		glomerulonefritis, povečana vrednost 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		

* Podatki se nanašajo na klopidogetrel s pogostnostjo "neznani".

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila **na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.**

4.9 Preveliko odmerjanje

Preveliki odmerki klopidogetrela lahko podaljšajo čas krvavitve in posledično povzročijo zaplete s krvavitvijo. Pri krvavitvi je treba zagotoviti ustrezno zdravljenje. Antidot farmakološkemu delovanju klopidogetrela ni znan. Če je potrebno takojšnje korigiranje podaljšane časa krvavitve, lahko transfuzija trombocitov deluje reverzno na učinek klopidogetrela.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Mehanizem delovanja

Klopidogetrel je predzdravilo in eden od njegovih presnovkov zavira agregacijo trombocitov. Encimi CYP₄₅₀ morajo presnoviti klopidogetrel, da nastane aktivni presnovek, ki zavira agregacijo trombocitov. Aktivni presnovek klopidogetrela selektivno zavira vezavo adenzin-difosfata (ADP) na njegov trombocitni receptor P2Y₁₂ in nadaljnjo aktivacijo glikoproteinskega kompleksa GP IIb/IIIa z ADP ter s tem zavre agregacijo trombocitov. Zaradi ireverzibilne vezave se učinek na izpostavljene trombocite ohrani vso njihovo preostalo življenjsko dobo (približno 7–10 dni), normalno delovanje trombocitov pa 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 trombocitne aktivacije, ki jo je povzročil sproščeni ADP.

Ker aktivni presnovek nastane z delovanjem encimov CYP₄₅₀, ki se razlikujejo med seboj po

polimorfizmu ali pa jih lahko zavirajo druga zdravila, se ustrezno zavrtje agregacije trombocitov ne pojavi pri vseh bolnikih.

Farmakodinamični učinki

Večkratni odmerki po 75 mg na dan od prvega dne pomembno zavirajo agregacijo trombocitov, ki jo sprožil ADP. Ta se progresivno povečuje in doseže dinamično ravnovesje (steady state) med 3. in 7. dnevom. V stanju dinamičnega ravnovesja je bila povprečna raven zaviranja z odmerkom 75 mg na dan 40- do 60-odstotna. Agregacija trombocitov in čas krvavitve sta se postopoma vrnila na izhodiščno vrednost, navadno v petih dneh po ukinitvi zdravljenja.

Klinična učinkovitost in varnost

Varnost in učinkovitost klopidogetrela so vrednotili v 5 dvojno slepih študijah, v katere je bilo vključenih več kot 88.000 bolnikov: študija CAPRIE je obsegala primerjavo klopidogetrela in ASA, v študijah CURE, CLARITY, COMMIT in ACTIVE-A pa so primerjali klopidogetrel s placebo; oboje pa so bolniki dobivali v kombinaciji z ASA in drugo standardno terapijo.

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

Študija CAPRIE je vključevala 19.185 bolnikov z aterosklerozo, 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 jemale 75 mg klopidogetrela na dan ali 325 mg ASA na dan, spremljali so jih od 1 leto do 3 leta. V podskupini z MI je večina bolnikov jemala ASA prvih nekaj dni po akutnem MI.

Klopidogetrel je pomembno zmanjšal incidenco novih ishemičnih dogodkov (sestavljeno opazovani dogodek MI, ishemična kap in žilna smrt) v primerjavi z ASA. Pri analizi vključenih bolnikov (*intention to treat analysis*) so v skupini, ki je jemala klopidogetrel, opazili 939 dogodkov, v skupini, ki je jemala ASA, pa 1.020 dogodkov (zmanjšanje relativnega tveganja /RT/: 8,7 %, 95-odstotni interval zaupanja /IZ/: 0,2 do 16,4; $p = 0,045$), kar ustreza preprečevanju pojava 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 klopidogetrelom (5,8 %) in ASA (6 %).

Pri analizi podskupin glede na vključitveni pogoj (MI, ishemična kap in PAD) je bila korist (doseganje statistične značilnosti pri $p = 0,003$) največja pri bolnikih, vključenih zaradi PAD (zlasti pri tistih, ki so doživeli tudi MI) (zmanjšanje RT: =23,7 %; IZ: 8,9 do 36,2), in manjša (ni bila pomembno drugačna kot pri ASA) pri bolnikih s kapjo (zmanjšanje RT: 7,3 %; IZ: -5,7 do 18,7 / $p = 0,258$ /). Pri bolnikih, ki so bili v preizkušanje vključeni samo na podlagi nedavnega MI, je bil klopidogetrel numerično inferioren, vendar se statistično ni razlikoval od ASA (zmanjšanje RT: -4 %; IZ: -22,5 do 11,7 / $p = 0,639$ /). Poleg tega analiza podskupin glede na starost nakazuje, da so koristi od zdravljenja s klopidogetrelom pri bolnikih, starejših od 75 let, manjše od tistih, ki so jih opazili pri bolnikih starih 75 let ali manj.

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 naključne.

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 prsni 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 mesečnimi 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, zdravljeno 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, učinkovinami 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 zamašene arterije (povezane z infarktom) 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 fibrinolitične (fibrinsko specifične: 68,7 %, 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 zasnovjo 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.

Deeskalacija zaviralcev P2Y₁₂ pri AKS

Prehod z močnejšega zaviralca receptorjev P2Y₁₂ na klopidogrel v kombinaciji z acetilsalicilno kislino po akutni fazi AKS so ocenili v dveh randomiziranih, s strani raziskovalcev sponzoriranih študij (ISS – *investigator-sponsored studies*) – TROPIC in TROPICAL-ACS – s podatki o kliničnih izidih.

Klinična korist močnejših zaviralcev P2Y₁₂, tikagrelorja in prasugrela, v njunih ključnih študijah je bila povezana z značilnim zmanjšanjem ponovnih ishemičnih dogodkov (vključno z akutno in subakutno trombozo žilne opornice (ST – *stent thrombosis*), miokardnim infarkt (MI) in nujno revaskularizacijo). Čeprav je bila korist glede ishemije stalna v celotnem prvem letu, so večje zmanjšanje ishemičnih ponovitev po AKS opažali v prvih dneh po začetku zdravljenja. Nasprotno pa so *post hoc* analize pokazale, da je z močnejšimi zaviralci P2Y₁₂ statistično značilno večje tveganje za krvavitve; krvavitve se pojavijo pretežno med fazo vzdrževalnega zdravljenja, po prvem mesecu po AKS. Študiji TOPIC in TROPICAL-ACS sta bili načrtovani za proučitev, kako ublažiti krvavitve in ohraniti učinkovitost.

Študija TOPIC (*Tempiranje zavrtja trombocitov po akutnem koronarnem sindromu*)

To randomizirano, odprto preskušanje je vključilo bolnike z AKS, ki so potrebovali PKI. Bolnike, ki so prejeli acetilsalicilno kislino in močnejši blokator P2Y₁₂ ter so bili po enem mesecu brez neželenih dogodkov, so razvrstili ali na prehod na kombinacijo fiksnih odmerkov acetilsalicilne kisline in klopidogrela (deeskalirano dvotirno antiagregacijsko zdravljenje (DAPT – *de-escalated dual antiplatelet therapy*) ali na nadaljevanje dotedanje sheme zdravljenja (nespremenjeno DAPT).

V celoti so analizirali 645 od 646 bolnikov s STEMI, NSTEMI ali nestabilno angino pectoris (deeskalirano DAPT ($n = 322$), nespremenjeno DAPT ($n = 323$)). Enoletno spremljanje je bilo opravljeno pri 316 bolnikih (98,1 %) v skupini z deeskaliranim DAPT in pri 318 bolnikih (98,5 %) v skupini z nespremenjenim DAPT. Mediano spremljanje je v obeh skupinah trajalo 359 dni. Značilnosti proučevane kohorte so bile v obeh skupinah podobne.

Primarni izid, sestavljeni dogodek srčno-žilne smrti, možganske kapi, nujne revaskularizacije in krvavitve ≥ 2 po BARC (*Bleeding Academic Research Consortium*), se je 1 leto po AKS pojavil pri 43 bolnikih (13,4 %) v skupini z deeskaliranim DAPT in pri 85 bolnikih (26,3 %) v skupini z nespremenjenim DAPT ($p < 0,01$). Ta statistično značilna razlika je bil predvsem posledica manjšega

števila krvavitve, medtem ko razlik v ishemičnih opazovanih dogodkih ni bilo ($p = 0,36$); krvavitve BARC ≥ 2 so bile manj pogoste v skupini z deeskaliranim DAPT (4,0 %) kot v skupini z nespremenjenim DAPT (14,9 %) ($p < 0,01$). Krvavitve, opredeljene kot vsi BARC, so se pojavile pri 30 bolnikih (9,3 %) v skupini z deeskaliranim DAPT in pri 76 bolnikih (23,5 %) v skupini z nespremenjenim DAPT ($p < 0,01$).

TROPICAL-ACS (*Preverjanje odzivnosti na zavrtje trombocitov ob kroničnem antiagregacijskem zdravljenju akutnih koronarnih sindromov*)

To randomizirano, odprto preskušanje je vključilo 2.610 bolnikov z AKS in pozitivnimi biološkimi označevalci po uspešni PKI. Bolnike so randomizirali bodisi na prejetje prasugrela 5 ali 10 mg/dan (od 0. do 14. dne) ($n = 1309$) bodisi na prejetje prasugrela 5 ali 10 mg/dan (od 0. do 7. dne) s poznejšim deeskaliranjem na 75 mg klopidogetrela na dan (od 8. do 14. dne) ($n = 1309$) v kombinaciji z ASA (< 100 mg/dan). Štirinajsti dan so opravili preskušanje funkcije trombocitov (PFT - *platelet function testing*). Bolniki, ki so prejeli le prasugrel, so nadaljevali jemanje prasugrela v obdobju 11,5 meseca.

Bolniki z deeskaliranjem so opravili preskušanje visoke reaktivnosti trombocitov (HPR – *high platelet reactivity*). Če je bil rezultat HPR ≥ 46 enot, je bila izvedena ponovna eskalacija na prasugrel 5 mg ali 10 mg/dan za 11,5 meseca; če je bil rezultat HPR < 46 enot, so bolniki nadaljevali zdravljenje s klopidogetrelom 75 mg/dan v obdobju 11,5 meseca. Zato so bili v skupini z vodeno deeskalacijo tako prejemniki prasugrela (40 %) kot prejemniki klopidogetrela (60 %). Vsi bolniki so še naprej jemali acetilsalicilno kislino in spremljali so jih eno leto.

Primarni opazovani dogodek (kombinirana pojavnost SŽ smrti, MI, možganske kapi in krvavitve ≥ 2 po BARC po 12 mesecih) je bil dosežen in to dokazuje neinferiornost. – Enega od dogodkov je imelo 95 bolnikov (7 %) v skupini z vodeno deeskalacijo in 118 bolnikov (9 %) v kontrolni skupini (p za neinferiornost = 0,0004). Vodena deeskalacija ni povečala ne kombiniranega tveganja za ishemične dogodke (2,5 % v skupini z deeskalacijo in 3,2 % v kontrolni skupini, p za neinferiornost = 0,0115) ne ključnega sekundarnega opazovanega dogodka, krvavitve ≥ 2 po BARC (5 % v skupini z deeskalacijo in 6 % v kontrolni skupini, $p = 0,23$). Kumulativna pojavnost vseh krvavitve (razredi od 1 do 5 po BARC) je bila 9 % (114 dogodkov) v skupini z vodeno deeskalacijo in 11 % (137 dogodkov) v kontrolni skupini ($p = 0,14$).

Atrijska fibrilacija

Študiji ACTIVE-W in ACTIVE-A, ločeni preskušnji v programu ACTIVE, sta vključili bolnike z atrijsko fibrilacijo (AF), ki so imeli vsaj en dejavnik tveganja za žilne dogodke. Na podlagi meril za vključitev so zdravniki bolnike vključili v ACTIVE-W, če so bili kandidati za zdravljenje z antagonistom vitamina K (VKA), npr. z varfarinom. Študija ACTIVE-A pa je vključila bolnike, ki niso mogli prejeti zdravljenja z VKA, ker zanj niso bili primerni ali ga niso želeli.

Študija ACTIVE-W je pokazala, da je bilo zdravljenje z antagonistom vitamina K učinkovitejše kot zdravljenje s klopidogetrelom in ASA.

Študija ACTIVE-A ($n = 7.554$) je bila multicentrična, randomizirana, dvojno slepa, s placebom kontrolirana študija, ki je primerjala klopidogetrel 75 mg/dan + ASA ($n = 3.772$) in placebo + ASA ($n = 3.782$). Priporočeni odmerek ASA je bil od 75 do 100 mg na dan. Bolnike so zdravili do 5 let.

V program ACTIVE so bili randomizirani bolniki, ki so imeli dokumentirano AF, tj. bodisi permanentno AF ali vsaj 2 epizodi intermitentne AF v zadnjih 6 mesecih ter vsaj enega od naslednjih dejavnikov tveganja: starost ≥ 75 let ali starost od 55 do 74 let in bodisi sladkorna bolezen, ki je zahtevala zdravljenje z zdravili, ali dokumentiran predhodni MI ali dokumentirano koronarno bolezen; zdravljenje zaradi sistemske hipertenzije; predhodno možgansko kap, tranzitorno ishemično atako (TIA) ali sistemski embolus (ne v osrednjem živčevju); disfunkcijo levega prekata z iztisnim deležem levega prekata (LVEF) < 45 %; ali dokumentirano bolezen perifernih žil. Povprečna ocena CHADS₂ je bila 2,0 (razpon: od 0 do 6).

Glavna merila za neključitev bolnikov so bila potrjena peptična ulkusna bolezen v preteklih 6 mesecih, predhodna intracerebralna krvavitev, pomembna trombocitopenija (število trombocitov $< 50 \times 10^9/l$), potreba po klopidogetrelu ali peroralnih antikoagulantih ali intoleranca za katero od obeh snovi.

Triinsedemdeset odstotkov (73 %) bolnikov, vključenih v študijo ACTIVE-A, je bilo neprimernih za prejemanje VKA po zdravnikovi oceni, nezmožnosti upoštevanja kontrol INR (internacionalnega normaliziranega razmerja), nagnjenosti k padcem ali poškodbe glave, ali specifičnega tveganja krvavitve; pri 26 % bolnikov je zdravnikova odločitev temeljila na tem, da bolnik ni želel jemati VKA.

V populaciji bolnikov je bilo 41,8 % žensk. Povprečna starost je bila 71 let, 41,6 % bolnikov je bilo starih ≥ 75 let. V celoti je 23,0 % bolnikov prejelo antiaritmike, 52,1 % blokatorje beta, 54,6 % zaviralce ACE in 25,4 % statine.

Primarni opazovani dogodek (čas do prvega pojava možganske kapi, MI, sistemske embolije (ne v osrednjem živčevju) ali žilne smrti) je doseglo v skupini s klopidogetrelom + ASA 832 (22,1 %) bolnikov in v skupini s placebom + ASA 924 (24,4 %) bolnikov (relativno zmanjšanje tveganja 11,1 %, 95 % IZ: od 2,4 % do 19,1 %, $p = 0,013$), predvsem kot posledica velikega zmanjšanja incidence možganskih kap. Možganska kap se je pojavila pri 296 (7,8 %) bolnikih, ki so prejeli klopidogetrel + ASA, in pri 408 (10,8 %) bolnikih, ki so prejeli placebo + ASA (relativno zmanjšanje tveganja 28,4 %, 95 % IZ: od 16,8 % do 38,3 %, $p = 0,00001$).

Pediatrična populacija

V študiji povečevanja odmerka, ki je zajela 86 novorojenčkov ali dojenčkov, starih do 24 mesecev, s tveganjem tromboze (PICOLO), so klopidogetrel ocenili v zaporednih odmerkih 0,01, 0,1 in 0,2 mg/kg pri novorojenčkih in dojenčkih ter 0,15 mg/kg samo pri novorojenčkih. Odmerek 0,2 mg/kg je dosegel povprečno 49,3 % zavrtje (agregacija trombocitov povzročena s 5 μ M ADP), primerljivo kot pri odraslih ob uporabi klopidogetrela v odmerku 75 mg/dan.

Randomizirana dvojno slepa študija vzporednih skupin (CLARINET) je zajela 906 pediatričnih bolnikov (novorojenčkov in dojenčkov) s cianotično prirojeno srčno hibo, paliativno oskrbljeno s sistemsko-pljučnim arterijskim spojem (šantom). Bolnike so randomizirali na prejemanje klopidogetrela 0,2 mg/kg ($n = 467$) ali placeba ($n = 439$) obenem s sočasnim osnovnim zdravljenjem do tedaj, ko je bila opravljena operacija druge stopnje. Povprečni čas med paliativno oskrbo s spojem in prvo uporabo raziskovanega zdravila je bil 20 dni. Približno 88 % bolnikov je sočasno prejelo ASA (v razponu od 1 do 23 mg/kg/dan). Med skupinama ni bilo značilnih razlik v primarnem sestavljenem opazovanem dogodku, ki je obsegal smrt, trombozo spoja ali srčno intervencijo pred starostjo 120 dni po dogodku, za katerega je bilo ocenjeno, da je trombotične narave: v skupini s klopidogetrelom je bilo takšnih 89 (19,1 %) in v skupini s placebom 90 (20,5 %) (glejte poglavje 4.2). Najpogosteje opisani neželeni učinek tako v skupini s klopidogetrelom kot v skupini s placebom je bila krvavitev, vendar se pojavljanje krvavitve med skupinama ni značilno razlikovalo. Med dolgoročnim varnostnim spremljanjem te študije je 26 bolnikov, ki so pri enem letu starosti še vedno imeli spoj, prejelo klopidogetrel do 18. meseca starosti. Med tem dolgoročnim spremljanjem niso ugotovili novih težav ali zadržkov v zvezi z varnostjo.

Preskušnji CLARINET in PICOLO so izvedli z uporabo pripravljene raztopine klopidogetrela. V študiji relativne biološke uporabnosti pri odraslih je imela pripravljena raztopina klopidogetrela podoben obseg in rahlo večjo hitrost absorpcije glavnega krožečega (neaktivnega) presnovka kakor odobrena tableta.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po enkratnem in večkratnih peroralnih odmerkih po 75 mg na dan se klopidogetrel hitro absorbira. Povprečna največja koncentracija nespremenjenega klopidogetrela 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-odstotna, in to zaradi presnovkov klopidogetrela, ki se izločajo z urinom.

Porazdelitev

Klopidogrel in glavni krožeči (neaktivni) presnovek se *in vitro* reverzibilno vežeta na humane plazemske beljakovine (98- oz. 94-odstotno). Pri vezavi *in vitro* ne pride do nasičenosti v širokem koncentracijskem razponu.

Biotransformacija

Klopidogrel se v jetrih izdatno presnovi. Tako *in vitro* kot *in vivo* se presnovi po dveh glavnih presnovnih poteh: ena poteka z esterazami kjer s hidrolizo nastane neaktiven karboksilnokislinski derivat (85 % presnovkov v obtoku), druga pa prek encimov citokroma P450. Klopidogrel se najprej presnovi v 2-oksoklopidogrel, ki se presnavlja naprej do aktivnega presnovka, ki je tiolski derivat klopidogrela. Aktivni presnovek nastane predvsem z delovanjem CYP2C19, k nastanku pa pripomorejo tudi drugi encimi CYP, vključno s CYP1A2, CYP2B6 in CYP3A4. *In vitro* izolirani aktivni tiolski presnovek se hitro in ireverzibilno veže na trombocitne receptorje in tako zavre agregacijo trombocitov.

C_{max} aktivnega presnovka je po enem 300-mg polnilnem odmerku klopidogrela dvakrat večja kot po štirih dneh uporabe vzdrževalnega odmerka 75 mg. C_{max} je dosežena približno 30 do 60 minut po uporabi zdravila.

Izločanje

Po peroralnem odmerku s ^{14}C -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

CYP2C19 je vključen tako v nastajanje aktivnega presnovka kot vmesnega presnovka, 2-oksoklopidogrela. Farmakokinetika aktivnega presnovka klopidogrela in njegovo antitrombotično 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 nista funkcionalna. Na račun alelov CYP2C19*2 in CYP2C19*3 gre večina alelov z zmanjšanim delovanjem pri Kavkazijcih(85%) in pri Azijcih (99 %), ki so slabi metabolizatorji. Drugi aleli, povezani z odsotno ali zmanjšano presnovo, so redkejši in vključujejo CYP2C19*4, *5, *6, *7 in *8. Bolnik, ki je slab metabolizator, ima dva hipofunkcijska alela, kot je pojasnjeno zgoraj. Objavljene pogostnosti genotipa slabega metabolizatorja s CYP2C19 so približno 2% pri Kavkazijcih, 4% pri črncih in 14% pri Kitajcih. Na voljo so testi za določitev bolnikovega CYP2C19-genotipa.

Opravljen je bila navzkrižna študija 40 zdravih preiskovancev, po 10 v vsaki od štirih metabolizatorskih skupin s CYP2C19 (ultrahitri, dobri, srednji, slabi). Študija je ocenila farmakokinetiko in antiagregacijski odziv po uporabi odmerka 300 mg in potem 75 mg/dan ter 600 mg in potem 150 mg/dan, vsako od obeh shem skupaj 5 dni (stanje dinamičnega ravnovesja). Med ultrahitrimi, dobrimi in srednjimi metabolizatorji niso ugotovili bistvenih razlik v izpostavljenosti aktivnemu presnovku in povprečnem zavrtju agregacije trombocitov (IPA). Pri slabih metabolizatorjih je bila izpostavljenost aktivnemu presnovku za 63 do 71 % manjša kot pri dobrih metabolizatorjih. Po odmerni shemi 300 mg/75 mg se je antiagregacijski odziv pri slabih metabolizatorjih zmanjšal: povprečno IPA (5 μ M ADP) je bilo 24 % (24 ur) in 37 % (5. dan) v primerjavi z 39 % (24 ur) in 58 % (5. dni) pri dobrih metabolizatorjih ter 37 % (24 ur) in 60 % (5. dan) pri srednjih metabolizatorjih. Ko so slabi metabolizatorji prejeli shemo 600 mg/150 mg, je bila izpostavljenost aktivnemu presnovku večja kot s shemo 300 mg/75 mg. Poleg tega je bilo IPA 32 % (24 ur) in 61 % (5. dan), kar je več kot pri slabih metabolizatorjih, ki so prejeli shemo 300 mg/75 mg, in podobno kot pri drugih metabolizatorskih skupinah s CYP2C19, ki so prejemale shemo 300 mg/75 mg. Ustrezna odmerna shema za to populacijo bolnikov v kliničnih preskušanjih ni bila ugotovljena.

V skladu z zgornjimi rezultati so izsledki metaanalize, ki je zajela 6 študij, 335 bolnikov, zdravljenih s klopidogrelom in v stanju dinamičnega ravnovesja. Pokazala je, da se je v primerjavi z dobrimi

metabolizatorji izpostavljenost aktivnemu presnovku pri srednjih metabolizatorjih za 28 % zmanjšala, pri slabih metabolizatorjih se je zmanjšala za 72 %, zavrtje agregacije trombocitov (5 µM ADP) pa se je zmanjšalo tako, da je bila razlika IPA v primerjavi z dobrimi metabolizatorji pri prvih 5,9 % in pri drugih 21,4 %.

Vpliv CYP2C19-genotipa na klinične izide pri bolnikih, zdravljenih s klopidogetrelom, ni bil ocenjen v prospektivnih, randomiziranih, kontroliranih preskušanjih. Opravljene pa so bile številne retrospektivne analize za oceno tega učinka pri bolnikih, zdravljenih s klopidogetrelom, za katere so na voljo rezultati genotipizacije: CURE (n = 2721), CHARISMA (n = 2428), CLARITY-TIMI 28 (n = 227), TRITON-TIMI 38 (n = 1477) in ACTIVE-A (n = 601), poleg tega pa tudi številne objavljene kohortne študije.

V TRITON-TIMI 38 in 3 kohortnih študijah (Collet, Sibbing, Giusti) je imela kombinirana skupina bolnikov, ki so bili ali srednji ali slabi metabolizatorji, večji delež kardiovaskularnih dogodkov (smrt, miokardni infarkt, možganska kap) ali trombozo na žilni opornici kot dobri metabolizatorji.

V študiji CHARISMA in eni kohortni študiji (Simon) so večji delež dogodkov ugotovili samo pri slabih metabolizatorjih v primerjavi z dobrimi.

V študijah CURE, CLARITY, ACTIVE-A in eni od kohortnih študij (Trenk) niso odkrili večjega deleža dogodkov glede na metabolizatorsko stanje.

Nobena teh analiz ni imela zadostne velikosti za odkritje razlik v izidu pri slabih metabolizatorjih.

Posebne skupine bolnikov

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

Okvara ledvic

Po večkratnem odmerjanju 75 mg klopidogetrela na dan, je bilo pri osebah s hudo ledvično boleznijo (kreatininski očistek 5 do 15 ml/min) zaviranje z ADP sprožene agregacije trombocitov manjše (za 25 %) od zaviranja pri zdravih osebah. Vendar pa je bilo podaljšanje časa krvavitve podobno tistemu, ki so ga opazili pri zdravih osebah, ki so jemale po 75 mg klopidogetrela na dan. Klinično prenašanje je bilo dobro pri vseh bolnikih.

Okvara jeter

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

Rasa

Prevalenca alelov CYP 2C19, ki povzročijo srednjo ali slabo presnovo s CYP 2C19, se razlikuje glede na rasno/etnično pripadnost (glejte Farmakogenetika). V literaturi je za azijske populacije na voljo malo podatkov za oceno kliničnih posledic genotipizacije tega CYP na dogodka kliničnega izida.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

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

O kancerogenem učinku klopidogetrela v odmerkih do 77 mg/kg na dan (kar predstavlja najmanj 25-krat

večjo izpostavljenost kot pri človeku ob jemanju kliničnega odmerka 75 mg na dan), ki so ga mišim dajali 78 tednov, podganam pa 104 tedne, ni bilo dokazov.

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

Ugotovili pa so, da klopidogrel ne vpliva na plodnost podganjih samcev in samic in da ni teratogen niti za podgane ali kunce. Ko so ga dajali doječim podganam, je povzročil blago zakasnitev razvoja mladičkov. Specifične farmakokinetične študije, izvedene z radioaktivno označenim klopidogrelom, so pokazale, da se izhodna spojina ali njeni presnovki 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:

celuloza, mikrokristalna
brezvodni koloidni silicijev dioksid
krospovidon (vrsta A)
makrogol 6000
hidrogenirano ricinusovo olje

Filmska obloga:

polivinilalkohol
titanov dioksid (E171)
rdeči železov oksid (E172)
rumeni železov oksid (E172)
smukec
makrogol 3000

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago in svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Na voljo so v pretisnih omotih (OPA/Al/PVC-Al) po 7, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112 in 120 filmsko obloženih tablet v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

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

7 filmsko obloženih tablet: EU/1/09/556/001
14 filmsko obloženih tablet: EU/1/09/556/002
28 filmsko obloženih tablet: EU/1/09/556/003
30 filmsko obloženih tablet: EU/1/09/556/004
50 filmsko obloženih tablet: EU/1/09/556/005
56 filmsko obloženih tablet: EU/1/09/556/006
60 filmsko obloženih tablet: EU/1/09/556/010
84 filmsko obloženih tablet: EU/1/09/556/007
90 filmsko obloženih tablet: EU/1/09/556/008
100 filmsko obloženih tablet: EU/1/09/556/009
112 filmsko obloženih tablet: EU/1/09/556/012
120 filmsko obloženih tablet: EU/1/09/556/011

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 23. september 2009
Datum zadnjega podaljšanja: 14. maj 2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

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

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca (izdelovalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovenija

TAD Pharma GmbH
Heinz-Lohmann-Straße 5
27472 Cuxhaven
Nemčija

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Navedba smiselno ni potrebna.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Klopidogrel Krka 75 mg filmsko obložene tablete

klopidogrel

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

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

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

7 filmsko obloženih tablet
14 filmsko obloženih tablet
28 filmsko obloženih tablet
30 filmsko obloženih tablet
50 filmsko obloženih tablet
56 filmsko obloženih tablet
60 filmsko obloženih tablet
84 filmsko obloženih tablet
90 filmsko obloženih tablet
100 filmsko obloženih tablet
112 filmsko obloženih tablet
120 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 POGLEDA 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 originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago in svetlobo.

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

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

7 filmsko obloženih tablet: EU/1/09/556/001
14 filmsko obloženih tablet: EU/1/09/556/002
28 filmsko obloženih tablet: EU/1/09/556/003
30 filmsko obloženih tablet: EU/1/09/556/004
50 filmsko obloženih tablet: EU/1/09/556/005
56 filmsko obloženih tablet: EU/1/09/556/006
60 filmsko obloženih tablet: EU/1/09/556/010
84 filmsko obloženih tablet: EU/1/09/556/007
90 filmsko obloženih tablet: EU/1/09/556/008
100 filmsko obloženih tablet: EU/1/09/556/009
112 filmsko obloženih tablet: EU/1/09/556/012
120 filmsko obloženih tablet: EU/1/09/556/011

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Klopidogrel Krka 75 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

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

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Klopidogrel Krka 75 mg filmsko obložene tablete

klopidogrel

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Klopidogrel Krka 75 mg filmsko obložene tablete klopidogrel

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali 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 opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

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

1. Kaj je zdravilo Klopidogrel Krka in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Klopidogrel Krka vsebuje klopidogrel in spada v skupino zdravil, ki se imenujejo zaviralci agregacije trombocitov. Trombociti so zelo majhne strukture v krvi, in se zlepljajo pri strjevanju krvi. Zaviralci agregacije trombocitov preprečujejo to zlepljanje in s tem zmanjšajo možnost za nastanek krvnih strdkov (proces se imenuje tromboza).

Zdravilo Klopidogrel Krka jemljejo odrasli za preprečevanje nastanka krvnih strdkov (trombov) v odtelih krvnih žilah (arterijah). Proces je znan kot aterotromboza in lahko povzroči aterotrombotične dogodke (kot so kap, srčni napad ali smrt).

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

- imate otrdele arterije (znano tudi kot ateroskleroza) in
- ste predhodno doživeli srčni napad, kap ali imeli stanje, ki je znano kot periferna arterijska bolezen 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).
- imate neredno bitje srca, motnjo, imenovano "atrijska fibrilacija", in ne morete prejemati zdravil, imenovanih "peroralni antikoagulantni" (antagonisti vitamina K), ki preprečujejo nastajanje novih krvnih strdkov in preprečujejo rast obstoječih krvnih strdkov. Povedati so vam morali, da so "peroralni antikoagulantni" pri tej motnji učinkovitejši kot acetilsalicilna kislina ali kombinirana uporaba zdravila Klopidogrel Krka in acetilsalicilne kisline. Zdravnik naj bi vam predpisal zdravilo Klopidogrel Krka skupaj z acetilsalicilno kislino, če ne morete prejemati "peroralnih antikoagulantov", ali če nimate tveganja za večjo krvavitev.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Klopidogrel Krka

Ne jemljite zdravila Klopidogrel Krka:

- če ste alergični na klopidogrel ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če imate zdravstveno stanje, ki trenutno povzroča krvavitev, npr. rana na želodcu ali možganska krvavitev.
- 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 vzamete zdravilo Klopidogrel Krka.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Če katerokoli od spodaj navedenih stanj velja za vas, morate o tem obvestiti svojega zdravnika, preden boste vzeli zdravilo Klopidogrel Krka:

- če pri vas obstaja tveganje za krvavitev, kot je:
 - zdravstveno stanje s tveganjem za notranjo krvavitev (rana na želodcu),
 - krvna motnja, zaradi katere ste bolj nagnjeni k notranji krvavitvi (krvavitev v tkivih, organih ali sklepih vašega telesa),
 - nedavna huda poškodba,
 - nedavni kirurški poseg (tudi na zobeh),
 - načrtovan kirurški poseg (tudi na zobeh) v naslednjih sedmih dneh;
- če ste imeli strdek v možganski arteriji (ishemična kap), ki se je pojavil v zadnjih sedmih dneh,
- če imate ledvične ali jetrne bolezni,
- če ste imeli alergijo ali alergijsko reakcijo na katero koli zdravilo, ki ste ga jemali.

Ko jemljete zdravilo Klopidogrel Krka:

- morate zdravniku povedati, če imate predvideno kakšno operacijo (tudi zobozdravstveni poseg).
- 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 delovanjem zdravila, saj preprečuje strjevanje krvi. Pri manjših urezninah ali poškodbah, npr. 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 krvne preiskave.

Otroci in mladostniki

Ne dajajte tega zdravila otrokom ali mladostnikom, ker ne deluje.

Druga zdravila in zdravilo Klopidogrel Krka

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Nekatera druga zdravila lahko vplivajo na jemanje zdravila Klopidogrel Krka in obratno.

Še posebej pomembno je, da obvestite svojega zdravnika, če jemljete

- zdravila, ki lahko povečajo tveganje za krvavitve, kot so:
 - o peroralni antikoagulant, zdravila, ki preprečujejo nastanek krvnih strdkov,
 - o nesteroidna protivnetna zdravila, ki se običajno uporabljajo za lajšanje bolečine in/ali vnetja mišic ali sklepov,
 - o heparin, ali katerokoli drugo zdravilo v obliki injekcij, ki se uporablja za zmanjševanje strjevanja krvi,
 - o tiklopidin, druga antiagregacijska zdravila,
 - o selektivni zaviralci privzema serotonina (vključno a ne omejeno na fluoksetin ali fluvoksamin), zdravila, ki se običajno uporabljajo za zdravljenje depresije,
- omeprazol ali esomeprazol, zdravila za zdravljenje težav z želodcem,
- flukonazol ali vorikonazol, zdravila za zdravljenje glivičnih okužb,
- efavirenz, zdravilo za zdravljenje infekcij z virusom HIV (virus humane imunske pomanjkljivosti),

- karbamazepin, zdravilo za zdravljenje nekaterih oblik epilepsije,
- moklobemid, zdravila za zdravljenje depresije,
- repaglinid, zdravilo za zdravljenje sladkorne bolezni,
- paklitaksel, zdravilo za zdravljenje raka.

Če ste doživeli hudo bolečino v prsih (nestabilna angina pectoris ali srčni napad), so vam morda predpisali zdravilo Klopido[®]gel Krka 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 1000 mg v kateremkoli 24-urnem obdobju) na splošno ne bi smelo povzročati težav, vendar pa se morate o daljši uporabi v drugih okoliščinah posvetovati s svojim zdravnikom.

Zdravilo Klopido[®]gel Krka skupaj s hrano in pijačo

Zdravilo Klopido[®]gel Krka lahko jemljete s hrano ali brez nje.

Nosečnost in dojenje

Priporočljivo je, da tega zdravila ne jemljejo nosečnice.

Če ste noseči ali mislite, da ste noseči, morate o tem obvestiti svojega zdravnika ali farmacevta, preden vzamete zdravilo Klopido[®]gel Krka. Če med zdravljenjem z zdravilom Klopido[®]gel Krka zanosite, se takoj posvetujte s svojim zdravnikom, saj jemanje klopido[®]gela med nosečnostjo ni priporočljivo.

Med jemanjem tega zdravila ne smete dojiti.

Če dojite ali nameravate dojiti, se pred jemanjem tega zdravila posvetujte z zdravnikom.

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

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni verjetno, da bi zdravilo Klopido[®]gel Krka vplivalo na vašo sposobnost za vožnjo ali upravljanje strojev.

3. Kako jemati zdravilo Klopido[®]gel Krka

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerek, vključno za bolnike, ki imajo bolezensko stanje, imenovano "atrijska fibrilacija" (nepravilen srčni utrip), je ena 75 mg tableta zdravila Klopido[®]gel Krka na dan, ki jo lahko vzamete s hrano ali brez nje; odmerek morate jemati vsak dan ob istem času.

Če ste imeli hudo bolečino v prsih (nestabilna angina pectoris ali srčna kap), vam lahko zdravnik na začetku zdravljenja da enkrat 300 mg zdravila Klopido[®]gel Krka (štiri 75-mg tablete). Nato je priporočeni odmerek ena 75-mg tableta zdravila Klopido[®]gel Krka na dan, kot je opisano zgoraj.

Zdravilo Klopido[®]gel Krka morate jemati, dokler vam ga vaš zdravnik predpisuje.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Klopido[®]gel Krka, kot bi smeli

Zaradi povečanega tveganja za krvavitev se posvetujte s svojim zdravnikom ali z medicinskim osebjem na najbližjem bolnišničnem oddelku za nujno zdravniško pomoč.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Klopido[®]gel Krka

Če ste pozabili vzeti odmerek in od tega ni minilo več kot 12 ur, ga vzemite takoj, ko se spomnite. Vzemite naslednji odmerek kot običajno.

Če na odmerek pozabite za več kot 12 ur, izpustite pozabljeni odmerek in vzemite naslednji odmerek kot običajno.

Ne jemljite dvojnega odmerka, da bi nadomestili posamezno izpuščeno tableto.

Če ste prenehali jemati zdravilo Klopidogrel Krka

Ne prekinite zdravljenja **razen, če tako odloči zdravnik**. Preden prekinete zdravljenje, se posvetujte se s svojim zdravnikom ali farmacevtom.

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

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo 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, kar so znaki redkega zmanjšanja števila določenih krvnih celic;
- znaki jetrnih težav, npr. porumenelost kože in/ali oči (zlatenica), ki so lahko povezani s krvavitvijo, ki se pojavi pod kožo kot drobne rdeče pike, in/ali zmedenostjo (glejte poglavje 2 "Opozorila in previdnostni ukrepi");
- otekanje ust ali bolezni kože, kot so izpuščaji, srbenje in mehurji na koži, kar so lahko znaki alergijske reakcije.

Najpogostejši neželeni učinek, o katerem so poročali med zdravljenjem z zdravilom Klopidogrel Krka, je krvavitev.

Krvavitve se lahko pojavijo kot krvavitev iz želodca ali črevesja, modrice, hematomi (neobičajne krvavitve ali modrice pod kožo), krvavitev iz nosu, kri v seču. V redkih primerih so poročali tudi o očesnih krvavitvah, krvavitvah v glavi, pljučih ali sklepih.

Če doživite podaljšanje krvavitve v času jemanja zdravila Klopidogrel Krka

Če se urežete ali poškodujete, lahko traja dlje kot običajno, da se krvavitev ustavi. To je povezano z delovanjem zdravila, saj preprečuje strjevanje krvi. Pri manjših vrezninah ali poškodbah, npr. če se urežete ali brijete, navadno ni razloga za skrb, če pa ste glede krvavitve v kakršnihkoli dvomih, se morate takoj posvetovati s svojim zdravnikom, (glejte poglavje 2 "Opozorila in previdnostni ukrepi").

Drugi neželeni učinki vključujejo:

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

Driska, bolečina v trebuhu, slaba prebava ali zgaga.

Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

Glavobol, razjeda na želodcu, bruhanje, slabost, zaprtost, preveč plinov v želodcu ali črevesju, izpuščaji, srbenje, omotica, občutek mravljinčenja in omrtvelosti.

Redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov):

Vrtoglavica, povečanje prsi pri moških.

Zelo redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov):

Zlatenica, huda bolečina v trebuhu z bolečino v hrbtu ali brez nje, zvišana telesna temperatura, težave pri dihanju, ki so včasih povezane s kašljem, splošne alergijske reakcije (na primer, splošni občutek toplote z nenadnim nelagodjem do nezavesti), oteklina v ustih, mehurji na koži, kožna alergija, vnetje v ustih (stomatitis), znižanje krvnega tlaka, zmedenost, halucinacije, bolečine v sklepih, bolečine v mišicah, motnje v okušanju ali izguba okusa hrane.

Neželeni učinki z neznano pogostostjo (pogostosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti):

Preobčutljivostne reakcije z bolečinami v prsih ali trebuhu, vztrajajoči znaki nizke vrednosti sladkorja v krvi.

Poleg tega lahko zdravnik ugotovi spremenjene izvide preiskav krvi ali seča.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Klopidogrel Krka

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago in svetobo.

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

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Klopidogrel Krka

- Učinkovina je klopidogrel. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 75 mg klopidogrela v obliki klopidogrelijevega klorida.
- Druge sestavine zdravila so mikrokristalna celuloza, brezvodni koloidni silicijev dioksid, krospovidon (vrsta A), makrogol 6000 in hidrogenirano ricinusovo olje v jedru tablete ter polivinilalkohol, titanov dioksid (E171), rdeči železov oksid (E172), rumeni železov oksid (E172), smukec ter makrogol 3000 v filmski oblogi.

Izgled zdravila Klopidogrel Krka in vsebina pakiranja

Filmsko obložente tablete so rožnate, okrogle in rahlo izbočene.

Na voljo so v pretisnih omotih po 7, 13, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112 in 120 filmsko obloženih tablet v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

Izdovalec

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija
TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Nemčija

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

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.
Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

Lietuva

UAB KRKA Lietuva
Tel: + 370 5 236 27 40

България

КРКА България ЕООД
Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.
Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

Danmark

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Deutschland

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0)6 671 658

Ελλάδα

QUALIA PHARMA S.A.

Τηλ.: + 30 210 6256177

España

KRKA Farmacéutica S.L.

Tel: + 34 911 61 03 81

France

KRKA France Eurl

Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Hrvatska

KRKA – FARMA d.o.o.

Tel: + 385 1 6312 100

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Tel: + 353 1 293 91 80

Ísland

LYFIS ehf.

Sími: + 354 534 3500

Italia

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.

Tel: + 39 02 3300 8841

Κύπρος

Kipa Pharmacal Ltd.

Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA Latvija SIA

Tel: + 371 6 733 86 10

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 361 (0) 355 8490

Malta

E. J. Busuttil Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

Nederland

KRKA Belgium, SA.

Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Norge

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

Portugal

KRKA Farmacéutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest

Tel: + 4 021 310 66 05

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto

Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Slovenská republika

KRKA Slovensko, s.r.o.

Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland

KRKA Finland Oy

Puh/Tel: + 358 20 754 5330

Sverige

KRKA Sverige AB

Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

United Kingdom

KRKA UK Ltd.

Tel: + 44 (0) 207 400 3352

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

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