

**DODATAK I**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## 1. NAZIV LIJEKA

Clpidogrel Taw Pharma 75 mg filmom obložene tablete

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 75 mg klopidogrela (u obliku klopidogrel hidroklorida).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

jedna filmom obložena tableta sadrži 13 mg hidrogeniziranog ricinusovog ulja.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Ružičaste, okrugle i bikonveksne filmom obložene tablete.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

*Sekundarna prevencija aterotrombotičkih događaja*

Klopidogrel je indiciran u:

- Odraslih bolesnika koji su pretrpjeli infarkt miokarda (u rasponu od nekoliko do najviše 35 dana), ishemijski moždani udar (u rasponu od 7 dana do najviše 6 mjeseci) ili imaju utvrđenu bolest perifernih arterija.
- Odraslih bolesnika s akutnim koronarnim sindromom:
  - Akutnim koronarnim sindromom bez elevacije ST segmenta (nestabilna angina ili infarkt miokarda bez Q-valova), uključujući bolesnike podvrgnute postavljanju stenta nakon perkutane koronarne intervencije, u kombinaciji s acetilsalicilnom kiselinom (ASA).
  - Akutnim infarktom miokarda s elevacijom ST segmenta u kombinaciji s acetilsalicilnom kiselinom u liječenih bolesnika koji mogu primiti trombolitičku terapiju.

*U bolesnika s umjerenim do visokorizičnim prolaznim ishemijskim napadajem (engl. Transient Ischaemic Attack, TIA) ili manjim ishemijskim moždanim udarom (engl. Ischaemic Stroke, IS)*

Klopidogrel je indiciran u kombinaciji s ASK u:

- odraslih bolesnika s umjerenim do visokorizičnim prolaznim ishemijskim napadajem (vrijednost ABCD<sub>2</sub><sup>1</sup> ≥4) ili manjim ishemijskim moždanim udarom (NIHSS<sup>2</sup> ≤3) unutar 24 sata od pojave ili prolaznog ishemijskog napadaja ili ishemijskog moždanog udara.

*Prevenција aterotromboze i tromboembolije prilikom atrijske fibrilacije*

U odraslih bolesnika s atrijskom fibrilacijom i najmanje jednim faktorom rizika za vaskularne događaje koji se ne mogu liječiti antagonistima vitamina K te s malim rizikom od krvarenja indiciran je klopidogrel u kombinaciji s acetilsalicilnom kiselinom radi prevencije aterotromboze i tromboembolije, uključujući moždani udar.

Za dodatne informacije vidjeti dio 5.1.

---

<sup>1</sup> Dob, krvni tlak, kliničke značajke, trajanje i dijagnoza šećerne bolesti

<sup>2</sup> Ljestvica za moždani udar Nacionalnog instituta za zdravlje

## 4.2 Doziranje i način primjene

### Doziranje

- Odrasli i starije osobe  
Klopidogrel se daje u jednokratnoj dnevnoj dozi od 75 mg.

Bolesnici s akutnim koronarnim sindromom:

- Akutni koronarni sindrom bez elevacije ST segmenta (nestabilna angina ili infarkt miokarda bez Q-valova): liječenje klopidogrelom valja započeti jednom udarnom dozom od 300 mg ili 600 mg. Udarana doza od 600 mg može se razmotriti u bolesnika u dobi < 75 godina kada je planirana perkutana koronarna intervencija (vidjeti dio 4.4). Liječenje klopidogrelom treba nastaviti primjenom 75 mg jednom dnevno (uz acetilsalicilnu kiselinu (ASA) u dozi od 75 mg – 325 mg jednom dnevno). Budući da su veće doze acetilsalicilne kiseline povezane s većim rizikom od krvarenja, ne preporučuju se doze acetilsalicilne kiseline veće od 100 mg. Optimalno trajanje liječenja nije službeno utvrđeno. Prema podacima dobivenima kliničkim ispitivanjima preporučuje se korištenje u trajanju do 12 mjeseci, a najveći je učinak primijećen nakon 3 mjeseca (vidjeti dio 5.1).
- Akutni infarkt miokarda s elevacijom ST segmenta: klopidogrel se primjenjuje u dozama od 75 mg jednom dnevno uz početnu udarnu dozu od 300 mg u kombinaciji s acetilsalicilnom kiselinom i uz trombolitike ili bez njih. Za liječene bolesnike starije od 75 godina terapiju klopidogrelom valja započeti bez udarne doze. Kombiniranu terapiju treba započeti što prije nakon pojave simptoma te nastaviti tijekom najmanje četiri tjedna. Koristi kombinacije klopidogrela i acetilsalicilne kiseline nakon četiri tjedna u tim okolnostima nisu ispitane (vidjeti dio 5.1).

Odrasli bolesnici s umjerenim do visokorizičnim prolaznim ishemijskim napadajem ili manjim (minor) ishemijskim moždanim udarom:

Odraslim bolesnicima s umjerenim do visokorizičnim prolaznim ishemijskim napadajem (vrijednost ABCD2  $\geq 4$ ) ili manjim ishemijskim moždanim udarom (NIHSS  $\leq 3$ ) treba se dati udarna doza klopidogrela od 300 mg, a nakon toga 75 mg klopidogrela jednom dnevno i ASK (75 mg do 100 mg jednom dnevno). Potrebno je započeti liječenje klopidogrelom i ASK unutar 24 sata od događaja i nastaviti kroz 21 dan (dvojna antitrombotična terapija), a nakon toga slijedi jednostruka antitrombotična terapija.

U bolesnika s atrijskom fibrilacijom klopidogrel se primjenjuje u dozi od 75 mg jednom dnevno. U kombinaciji s klopidogrelom potrebno je započeti i nastaviti doziranje acetilsalicilne kiseline (75 – 100 mg dnevno) (vidjeti dio 5.1).

Propuštena doza:

- Ako je prošlo manje od 12 sati nakon uobičajenog termina uzimanja lijeka: bolesnik treba odmah uzeti dozu, a sljedeću dozu treba uzeti prema uobičajenom rasporedu.
  - Ako je prošlo više od 12 sati: bolesnik treba sljedeću dozu uzeti prema uobičajenom rasporedu i ne smije uzeti dvostruku dozu.
- *Pedijatrijska populacija*  
Klopidogrel se ne primjenjuje u djece zbog nedovoljnih podataka o djelotvornosti (vidjeti dio 5.1).
  - *Oštećenje funkcije bubrega*  
Terapijsko iskustvo u bolesnika s narušenom funkcijom bubrega je ograničeno (vidjeti dio 4.4).
  - *Oštećenje funkcije jetre*  
Terapijsko iskustvo u bolesnika s umjerenom narušenom funkcijom jetre koji mogu imati hemoragijsku dijatezu je ograničeno (vidjeti dio 4.4).

### Način primjene

Za primjenu kroz usta.

Može se uzimati uz obrok ili bez obroka.

### **4.3 Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Teško oštećenje funkcije jetre.
- Aktivno patološko krvarenje, poput peptičkog ulkusa ili intrakranijalnog krvarenja.

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### *Krvarenje i hematološki poremećaji*

Zbog opasnosti od krvarenja i hematoloških nuspojava, potrebno je odmah provjeriti krvnu sliku i/ili druge relevantne nalaze kad god se tijekom liječenja pojave klinički znakovi koji ukazuju na krvarenje (vidjeti dio 4.8). Kao i u slučaju drugih antitrombotičnih lijekova, klopidogrel s oprezom treba davati bolesnicima koji su izloženi povećanom riziku od krvarenja zbog povrede, kirurških zahvata ili drugih patoloških stanja te bolesnicima koji se liječe s ASK, heparinom, inhibitorima glikoproteina IIb/IIIa ili nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAIL), uključujući Cox-2 inhibitore ili selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina (SSRI), ili jake CYP2C19 induktore ili druge lijekove povezane s rizikom od krvarenja kao što je pentoksifilin (vidjeti dio 4.5). Bolesnike treba pomno nadzirati radi bilo kakvih znakova krvarenja, uključujući okultno krvarenje, poglavito tijekom prvih tjedana liječenja i/ili nakon invazivnih kardioloških postupaka ili kirurških zahvata. Ne preporučuje se istodobna primjena klopidogrela i drugih oralnih antikoagulanasa, jer to može pojačati intenzitet krvarenja (vidjeti dio 4.5).

Ako se bolesnik planira podvrgnuti elektivnom kirurškom zahvatu, pa antitrombotični učinak trenutno nije poželjan, davanje klopidogrela treba prekinuti 7 dana prije zahvata. Bolesnici moraju obavijestiti liječnika i stomatologa o uzimanju klopidogrela prije nego se planira bilo kakav kirurški zahvat i prije nego se započne uzimati bilo koji novi lijek. Klopidogrel produljuje vrijeme krvarenja i mora se davati s oprezom bolesnicima koji imaju lezije s mogućnošću krvarenja (osobito gastrointestinalne i intraokularne).

Bolesnicima koji uzimaju klopidogrel (kao monoterapiju ili u kombinaciji s ASK) potrebno je objasniti da će krvarenje možda trajati dulje nego obično i da moraju obavijestiti liječnika o bilo kakvom neočekivanom krvarenju (s obzirom na mjesto i trajanje krvarenja).

Primjena udarne doze klopidogrela od 600 mg ne preporuča se u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom bez elevacije ST-segmenta i u dobi  $\geq 75$  godina zbog povećanog rizika od krvarenja u toj skupini bolesnika.

#### *Trombotična trombocitopenična purpura (TTP)*

Trombotična trombocitopenična purpura (TTP) zabilježena je vrlo rijetko nakon primjene klopidogrela, katkad nakon kratke izloženosti lijeku. Karakteriziraju je trombocitopenija i mikroangiopatska hemolitička anemija kojoj mogu biti pridruženi neurološki ispadi, disfunkcija bubrega ili vrućica. TTP je potencijalno fatalno stanje koje zahtijeva hitno liječenje uključujući i plazmaferezu.

#### *Stečena hemofilija*

Uz upotrebu klopidogrela prijavljena je stečena hemofilija. Potrebno je razmotriti dijagnozu stečene hemofilije u slučajevima potvrđenog izoliranog, aktiviranog parcijalno tromboplastinskog vremena (aPTT) s krvarenjem ili bez njega. Bolesnike s potvrđenom dijagnozom stečene hemofilije trebaju liječiti i tretirati specijalisti, a primjenu klopidogrela treba prekinuti.

### *Nedavni ishemijski moždani udar*

- *Inicijalno liječenje*
  - U bolesnika s akutnim manjim ishemijskim moždanim udarom ili umjerenim do visokorizičnim prolaznim ishemijskim napadajem, potrebno je započeti s dvojnog antitrombocitnom terapijom (klopidogrel i ASK) najkasnije 24 sata nakon događaja.
  - Nema podataka o koristi i riziku kratkoročne dvojne antitrombocitne terapije u bolesnika s akutnim manjim ishemijskim moždanim udarom ili umjerenim do visokorizičnim prolaznim ishemijskim napadajem s (netraumatskim) intrakranijalnim krvarenjem u povijesti bolesti.
  - U bolesnika s *non-minor* ishemijskim moždanim udarom, monoterapija klopidogrela treba se započeti tek nakon prvih 7 dana od događaja.
- *Bolesnici s non-minor ishemijskim moždanim udarom (NIHSS >4)*

S obzirom da nema podataka, ne preporučuje se primjena dvojne antitrombocitne terapije (vidjeti dio 4.1).
- *Nedavni manji ishemijski moždani udar ili umjereni do visokorizični prolazni ishemijski napadaj u bolesnika kod kojih je intervencija indicirana ili planirana*

Nema podataka koji podupiru primjenu dvojne antitrombocitne terapije u bolesnika kod kojih je indicirano liječenje karotidnom endarterektomijom ili intravaskularnom trombektomijom, kao niti u bolesnika kod kojih je planirana tromboliza ili antikoagulantna terapija. Ne preporučuje se dvojnog antitrombocitna terapija u ovim situacijama.

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

Farmakogenetika: u bolesnika koji su slabi CYP2C19 metabolizatori, kod preporučenih doza klopidogrela stvara se manja količina aktivnog metabolita te ima manji učinak na funkciju trombocita. Dostupni su testovi za određivanje CYP2C19 genotipa bolesnika.

S obzirom da se klopidogrel djelomično metabolizira do svog aktivnog metabolita pomoću enzima CYP2C19, očekuje se da će primjena lijekova koji inhibiraju aktivnost ovog enzima rezultirati smanjenom koncentracijom aktivnog metabolita klopidogrela. Klinički značaj ove interakcije nije jasan. Kao mjera opreza, ne preporučuje se istodobna primjena lijekova koji su jaki ili umjereni inhibitori CYP2C19 nije preporučena (za popis inhibitora CYP2C19 vidjeti dio 4.5, također vidjeti dio 5.2).

Očekuje se da će primjena lijekova koji induciraju aktivnost CYP2C19 rezultirati povećanom koncentracijom aktivnog metabolita klopidogrela i da će možda pojačati rizik od krvarenja. Kao mjera opreza, ne preporučuje se istodobna primjena s lijekovima koji su jaki induktori CYP2C19 (vidjeti dio 4.5).

### *Supstrati CYP2C8*

Potreban je oprez u bolesnika koji se istodobno liječe klopidogrelom i lijekovima koji su supstrati CYP2C8 (vidjeti dio 4.5).

### *Križne reakcije među tienopiridinima*

U bolesnika je potrebno provjeriti anamnezu preosjetljivosti na tienopiridine (kao što su klopidogrel, tiklopidin, prasugrel) jer je zabilježena križna reaktivnost među tienopiridinima (vidjeti dio 4.8). Tienopiridini mogu izazvati blage do teških alergijskih reakcija, kao što su osip, angioedem, ili hematološke križne reakcije, kao što su trombocitopenija i neutropenija. U bolesnika u kojih se prethodno razvila alergijska reakcija i/ili hematološka reakcija na jedan tienopiridin moguć je veći rizik od jednake ili drugačije reakcije na drugi tienopiridin. Preporučuje se praćenje eventualne pojave preosjetljivosti u bolesnika u kojih je zabilježena alergija na tienopiridine.

### *Oštećenje funkcije bubrega*

Terapijsko iskustvo s klopidogrelom u bolesnika s narušenom funkcijom bubrega je ograničeno. Stoga se tim bolesnicima klopidogrel mora davati s oprezom (vidjeti dio 4.2).

### *Oštećenje funkcije jetre*

Ograničeno je iskustvo u bolesnika s umjereno narušenom funkcijom jetre koji bi mogli imati hemoragičnu dijatezu. Klopidoogrel se u toj skupini bolesnika mora primjenjivati s oprezom (vidjeti dio 4.2).

### *Pomoćne tvari*

Ovaj lijek sadrži hidrogenirano ricinusovo ulje koje može uzrokovati probavne tegobe i proljev.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

*Lijekovi povezani s rizikom od krvarenja:* povećan je rizik od krvarenja zbog mogućeg aditivnog učinka. Potreban je oprez pri istodobnoj primjeni lijekova povezanih s rizikom od krvarenja (vidjeti dio 4.4).

*Oralni antikoagulansi:* istodobna primjena klopidoogrela i oralnih antikoagulansa se ne preporučuje, jer se može povećati intenzitet krvarenja (vidjeti dio 4.4). Iako primjena klopidoogrela u dozi od 75 mg dnevno nije utjecala na farmakokinetiku S-varfarina ili INR (engl. *International Normalised Ratio*) u bolesnika koji primaju dugotrajnu terapiju varfarinom, istodobna primjena klopidoogrela s varfarinom povećava rizik od krvarenja zbog nezavisnih učinaka na hemostazu.

*Inhibitori glikoproteina IIb/IIIa:* klopidoogrel se s oprezom mora davati bolesnicima koji istodobno primaju inhibitore glikoproteina IIb/IIIa (vidjeti dio 4.4).

*Acetilsalicilatna kiselina (ASK):* ASK nije utjecala na promjenu klopidoogrelom posredovane inhibicije ADP-om inducirane agregacije trombocita, ali je klopidoogrel potencirao učinak ASK na agregaciju trombocita posredovanu kolagenom. Međutim, istodobna primjena 500 mg ASK dva puta dnevno tijekom jednog dana nije značajno produljila vrijeme krvarenja već produljeno uzimanjem klopidoogrela. Farmakodinamička interakcija između klopidoogrela i acetilsalicilatne kiseline moguća je i ona može povećati rizik od krvarenja. Zbog toga, kod istodobne uporabe potreban je oprez (vidjeti dio 4.4). Međutim, klopidoogrel i ASK su se istodobno primjenjivali u trajanju do jedne godine (vidjeti dio 5.1).

*Heparin:* u jednoj kliničkoj studiji provedenoj na zdravim ispitanicima, primjena klopidoogrela nije iziskivala promjenu doze heparina, niti je mijenjala učinak heparina na koagulaciju. Istodobna primjena heparina nije imala učinak na inhibiciju agregacije trombocita induciranu klopidoogrelom. Farmakodinamička interakcija između klopidoogrela i heparina je moguća i može povećati rizik od krvarenja. Zbog toga je pri istodobnoj primjeni potreban oprez (vidjeti dio 4.4).

*Trombolitici:* sigurnost istodobne primjene klopidoogrela, fibrinskih ili afibrinskih specifičnih trombolitika i heparina procjenjivala se u bolesnika s akutnim infarktom miokarda. Incidencija klinički značajnog krvarenja bila je slična onoj zamijećenoj pri istodobnoj uporabi trombolitika i heparina s ASK (vidjeti dio 4.8).

*Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL):* u jednoj kliničkoj studiji provedenoj na zdravim dobrovoljcima, istodobna primjena klopidoogrela i naproksena povećala je gubitak krvi okultnim krvarenjem iz probavnog trakta. Međutim, zbog nepostojanja studija u kojima se prati interakcija s drugim lijekovima iz skupine NSAIL za sada nije jasno odnosi li se povećani rizik od gastrointestinalnog krvarenja na sve nesteroidne protuupalne lijekove. Stoga je potreban oprez pri istodobnoj primjeni NSAIL, uključujući Cox-2 inhibitore, i klopidoogrela (vidjeti dio 4.4).

Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (*SSRI*): budući da SSRI utječu na aktivaciju trombocita i povećavaju rizik od krvarenja, kod istodobne upotrebe SSRI i klopidoogrela potreban je oprez.

*Ostala istodobna terapija:*

#### Induktori CYP2C19

S obzirom da se klopidogrel do svog aktivnog metabolita djelomično metabolizira enzimom CYP2C19, očekuje se da će primjena lijekova koji induciraju aktivnost ovog enzima rezultirati povećanim razinama aktivnog metabolita klopidogrela.

Rifampicin snažno inducira CYP2C19 što dovodi i do povećane razine aktivnog metabolita klopidogrela i do inhibicije trombocita, a što posebno može pojačati rizik od krvarenja. Kao mjera opreza, ne preporučuje se istodobna primjena s lijekovima koji su jaki induktori CYP2C19 (vidjeti dio 4.4).

#### Inhibitori CYP2C19

S obzirom da se klopidogrel do svog aktivnog metabolita djelomično metabolizira enzimom CYP2C19, očekuje se da će primjena lijekova koji inhibiraju aktivnost ovog enzima rezultirati smanjenim razinama aktivnog metabolita klopidogrela. Klinički značaj ove interakcije nije jasan. Kao mjera opreza, ne preporučuje se istodobna primjena klopidogrela i lijekova koji su jaki ili umjereni inhibitori CYP2C19 nije preporučena (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Lijekovi koji su jaki ili umjereni inhibitori CYP2C19 uključuju, primjerice, omeprazol i esomeprazol, fluvoksamin, fluoksetin, moklobemid, vorikonazol, flukonazol, tiklopidin, karbamazepin i efavirenz.

#### *Inhibitori protonske pumpe (IPP):*

Omeprazol primjenjen u dozi od 80 mg dnevno, istodobno s klopidogrelom ili s razmakom od 12 sati od primjene dvaju lijekova, smanjio je koncentraciju aktivnog metabolita klopidogrela za 45% (udarna doza) i 40% (doza održavanja). Smanjenje je bilo povezano s oslabljenom inhibicijom agregacije trombocita od 39% (udarna doza) i 21% (doza održavanja). Za esomeprazol se očekuje da ima sličnu interakciju s klopidogrelom.

Prijavljeni podaci iz opservacijskih i kliničkih studija o kliničkim implikacijama ove farmakokinetičke (PK)/farmakodinamičke (PD) interakcije u smislu značajnih kardiovaskularnih događaja su nekonzistentni. Kao mjera opreza, ne preporučuje se istodobna primjena s omeprazolom i esomeprozolom (vidjeti dio 4.4).

Manje izraženo smanjenje izloženosti aktivnom metabolitu klopidogrela opaženo je kod pantoprazola i lanzoprazola.

Koncentracija aktivnog metabolita u plazmi bila je smanjena za 20% (udarna doza) i 14% (doza održavanja) tijekom istodobne terapije pantoprazolom u dozi od 80 mg jednom dnevno. To je bilo povezano sa smanjenjem prosječne vrijednosti inhibicije agregacije trombocita od 15% odnosno 11%. Ovi rezultati upućuju na to da se klopidogrel može primjenjivati istodobno s pantoprazolom.

Nema dokaza da drugi lijekovi koji smanjuju lučenje želučane kiseline, poput H<sub>2</sub> blokatora ili antacida, utječu na antitrombocitnu aktivnost klopidogrela.

#### *Pojačana antiretrovirusna terapija (engl. anti-retroviral therapy, ART):*

Bolesnici s HIV infekcijom liječeni pojačanom antiretrovirusnom terapijom (ART) su u visokom riziku od krvožilnih događaja.

Značajno smanjena inhibicija trombocita zabilježena je u nekih bolesnika s HIV infekcijom liječenih ritonaviro-ili-kobicistatom-pojačanom ART. Iako klinički značaj ovih nalaza nije siguran, zabilježeni su spontano prijavljeni slučajevi bolesnika zaraženih HIV-om, liječenih s ritonaviro- pojačanom ART, kod kojih je došlo do ponovnih okluzivnih događaja nakon uklanjanja opstrukcije ili do nastanka trombotskih događaja za vrijeme uvođenja liječenja udarnom dozom klopidogrela. Prosječna inhibicija trombocita može biti smanjena kod istodobne primjene klopidogrela i ritonavira. Stoga je istodobnu primjenu klopidogrela s pojačanim ART-om potrebno obeshrabrati.

Ostali lijekovi: Određeni broj ostalih kliničkih studija provodio se s klopidogrelom i nekim drugim istodobno primjenjivanim lijekovima kako bi se ispitala mogućnost farmakodinamičkih i farmakokinetičkih interakcija. Nisu primijećene klinički značajne farmakodinamičke interakcije pri istodobnoj primjeni klopidogrela i atenolola, odnosno nifedipina, ili klopidogrela i ta dva lijeka zajedno. Nadalje, na farmakodinamičku aktivnost klopidogrela nije značajno utjecala primjena fenobarbitala ili estrogena.

Farmakokinetika digoksina ili teofilina nije se mijenjala pri istodobnoj primjeni klopidogrela. Antacidi nisu utjecali na opseg apsorpcije klopidogrela.

Podaci iz studije CAPRIE pokazuju da se fenitoin i tolbutamid, koji se metaboliziraju pomoću CYP2C9, mogu sigurno primjenjivati istodobno s klopidogrelom.

Lijekovi koji su supstrati CYP2C8: pokazalo se da klopidogel povećava izloženost repaglinidu u zdravih dobrovoljaca. *In vitro* ispitivanja pokazala su da je povećanje izloženosti repaglinidu uzrokovano inhibicijom CYP2C8 putem metabolita, klopidogrel glukuronida. Zbog rizika od povećanja koncentracija u plazmi, potreban je oprez pri istodobnoj primjeni klopidogrela i lijekova koji se primarno metaboliziraju putem CYP2C8 (npr. repaglinid, paklitaksel) (vidjeti dio 4.4).

Osim gore opisanih interakcija specifičnih lijekova, nisu provedena ispitivanja interakcija klopidogrela s nekim lijekovima koji se obično propisuju bolesnicima s aterotrombotskom bolesti. Međutim, bolesnici koji su sudjelovali u kliničkim ispitivanjima s klopidogrelom istodobno su primali niz lijekova, među kojima su bili diuretici, beta blokatori, ACE inhibitori, antagonisti kalcija, lijekovi za snižavanje kolesterola, koronarni vazodilatatori, antidijabetici (uključujući inzulin), antiepileptici te antagonisti glikoproteina IIb/IIIa, bez znakova klinički značajnih štetnih interakcija.

Kao i kod drugih oralnih P2Y<sub>12</sub> inhibitora, istodobna primjena agonista opioida može potencijalno odgoditi i smanjiti apsorpciju klopidogrela, pretpostavlja se zbog usporenog želučanog pražnjenja. Klinički značaj je nepoznat. Potrebno je razmotriti primjenu parenteralnog antitrombotičnog lijeka u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom kod kojih se mora istodobno primijeniti morfin ili drugi agonisti opioida.

#### *Rosuvastatin:*

Pokazalo se da klopidogrel povećava izloženost bolesnika rosuvastatinu za 2 puta (AUC) i 1,3 puta (C<sub>max</sub>) nakon primjene klopidogrela u dozi od 300 mg te za 1,4 puta (AUC) bez učinka na C<sub>max</sub> nakon ponovljene primjene klopidogrela u dozi od 75 mg.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### *Trudnoća*

S obzirom na to da nema dovoljno podataka o primjeni klopidogrela u trudnica, preporučljivo je, kao mjera opreza, ne koristiti klopidogrel za vrijeme trudnoće.

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke vezane za trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3).

### *Dojenje*

Nije poznato izlučuje li se klopidogrel u majčino mlijeko. Ispitivanja na životinjama pokazala su da se klopidogrel izlučuje u mlijeko. Kao mjera opreza, treba prestati s dojenjem za vrijeme liječenja lijekom Clopidogrel Taw Pharma.

### *Plodnost*

U ispitivanjima na životinjama, klopidogrel nije imao utjecaj na plodnost.

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Klopidogrel ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.



## 4.8 Nuspojave

### *Sažetak profila sigurnosti primjene*

Sigurnost primjene klopidogrela ispitana je na više od 44.000 bolesnika koji su sudjelovali u kliničkim ispitivanjima, uključujući više od 12.000 bolesnika koji su lijek primali godinu ili više dana.

Sveukupno su, u studiji CAPRIE, podaci za klopidogrel u dozi od 75 mg/dan bili slični podacima za ASK u dozi od 325 mg/dan, bez obzira na dob, spol ili rasu. Klinički značajne nuspojave opažene u studijama CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT i ACTIVE-A opisane su u daljnjem tekstu. Uz iskustvo iz kliničkih ispitivanja, nuspojave su se prijavljivale i spontano.

Najčešće prijavljena nuspojava u kliničkim ispitivanjima i praćenju nakon stavljanja lijeka u promet je krvarenje, a zabilježeno je najčešće tijekom prvog mjeseca liječenja.

U studiji CAPRIE, u bolesnika koji su se liječili klopidogrelom ili ASK, ukupna incidencija bilo kakvog krvarenja iznosila je 9,3%. Incidencija teških slučajeva bila je slična za klopidogrel i ASK.

U studiji CURE s klopidogrelom uz ASK nije bilo povećanja broja velikih krvarenja tijekom 7 dana nakon ugrađivanja srčane prenosnice u bolesnika koji su lijekove prestali uzimati više od pet dana prije kirurškog zahvata. U bolesnika koji su terapiju nastavili primiti i unutar 5 dana do ugrađivanja prenosnice, stopa krvarenja bila je 9,6% za klopidogrel uz ASK, odnosno 6,3% za placebo uz ASK.

U studiji CLARITY, uočeno je ukupno povećanje krvarenja u grupi klopidogrel uz ASK u odnosu na skupinu koja je uzimala placebo uz ASK. Incidencija velikih krvarenja bila je slična u obje skupine. Sukladni podaci dobiveni su i u podskupinama bolesnika definiranim prema početnim karakteristikama i tipu terapije fibrinolitikima ili heparinom.

U studiji COMMIT, ukupna stopa necerebralnog velikog krvarenja ili cerebralnog krvarenja bila je niska i slična u obje skupine.

Tijekom kliničkog ispitivanja ACTIVE-A u skupini koja je primala klopidogrel + ASA zabilježena je veća stopa jakog krvarenja nego u skupini koja je primala placebo + ASA (6,7% u odnosu na 4,3%). Jako krvarenje u većini je slučajeva u obje skupine bilo ekstrakranijalnog podrijetla (5,3% u skupini koja je primala klopidogrel + ASA, 3,5% u skupini koja je primala placebo + ASA), i to najčešće u gastrointestinalnom traktu (3,5% u odnosu na 1,8%). U skupini koja je primala klopidogrel + ASA bila je veća pojavnost intrakranijalnog krvarenja nego u skupini koja je primala placebo + ASA (1,4% u odnosu na 0,8%). U stopama krvarenja sa smrtnim posljedicama (1,1% u skupini koja je primala klopidogrel + ASA odnosno 0,7% u skupini koja je primala placebo + ASA) i hemoragijskog moždanog udara (0,8% odnosno 0,6%) nije bilo statistički bitne razlike među grupama.

### *Tabelarni popis nuspojava*

Nuspojave prikupljene u kliničkim studijama kao i nuspojave prijavljene spontano, nabrojene su u tablici. Njihova je učestalost definirana na sljedeći način: česte ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); manje česte ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); rijetke ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ); vrlo rijetke ( $< 1/10\ 000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svakog organskog sustava nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

| <b>Klasifikacija organskih sustava</b> | <b>Često</b> | <b>Manje često</b>                                                                                             | <b>Rijetko</b>                               | <b>Vrlo rijetko, nepoznato</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|----------------------------------------|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Poremećaji krvi i limfnog sustava      |              | trombocitopenija, leukopenija, eozinofilija                                                                    | neutropenija, uključujući tešku neutropeniju | trombotična trombocitopenična purpura (TTP) (vidjeti dio 4.4), aplastična anemija, panciopenija, agranulocitoza, teška trombocitopenija, stečena hemofilija A, granulocitopenija, anemija                                                                                                                               |
| Srčani poremećaji                      |              |                                                                                                                |                                              | Kounisov sindrom (alergijska vazospastična angina / alergijski infarkt miokarda) u kontekstu reakcije preosjetljivosti na klopido­grel*                                                                                                                                                                                 |
| Poremećaji imunološkog sustava         |              |                                                                                                                |                                              | serumska bolest, anafilaktoidne reakcije, križno reaktivna preosjetljivost na lijekove iz skupine tienopiridinima (kao što su tiklopidin, prasugrel) (vidjeti dio 4.4)*, autoimuni inzulinski sindrom koji može dovesti do teške hipoglikemije, osobito u bolesnika s podtipom HLA DRA4 (češći u japanskoj populaciji)* |
| Psihijatrijski poremećaji              |              |                                                                                                                |                                              | halucinacije, konfuznost                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Poremećaji živčanog sustava            |              | intrakranijalno krvarenje (prijavljeni su neki slučajevi s fatalnim ishodom) glavobolja, parestezija, omaglica |                                              | poremećaj okusa, ageuzija                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Poremećaji oka                         |              | krvarenje u oku (spojnica, unutrašnjost oka, mrežnica)                                                         |                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Poremećaji uha i labirinta             |              |                                                                                                                | vrto­glavica                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

| <b>Klasifikacija organskih sustava</b>               | <b>Često</b>                                                     | <b>Manje često</b>                                                                     | <b>Rijetko</b>              | <b>Vrlo rijetko, nepoznato</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Krvožilni poremećaji                                 | hematomi                                                         |                                                                                        |                             | ozbiljno krvarenje, krvarenje kirurške rane, vaskulitis, hipotenzija                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta      | epistaksa                                                        |                                                                                        |                             | krvarenje u dišnom sustavu (hemoptiza, krvarenje u plućima), bronhospazam, intersticijski pneumonitis, eozinofilna pneumonija                                                                                                                                                                                                                                         |
| Poremećaji probavnog sustava                         | gastro-intestinalno krvarenje, proljev, bol u trbuhu, dispepsija | ulkus želuca i dvanaesnika, gastritis, povraćanje, mučnina, konstipacija, flatulencija | retroperitonealno krvarenje | gastrointestinalno i retroperitonealno krvarenje s fatalnim ishodom, pankreatitis, kolitis (uključujući ulcerozni ili limfocitni kolitis), stomatitis                                                                                                                                                                                                                 |
| Hepatobilijarni poremećaji                           |                                                                  |                                                                                        |                             | akutno zatajenje jetre, hepatitis, abnormalni nalazi jetrene funkcije                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva                    | modrice                                                          | osip, svrbež, krvarenja na koži (purpura)                                              |                             | bulozni dermatitis (toksična epidermalna nekroliza, Stevens Johnsonov sindrom, erythema multiforme, akutna generalizirana egzantematозна pustuloza (AGEP)), angioedem, sindrom preosjetljivosti izazvane lijekom, osip uzrokovan lijekom s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. DRESS), eritematozni ili ekfolijativni osip, urtikarija, ekcem, lichen planus |
| Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki            |                                                                  |                                                                                        | ginekomastija               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva |                                                                  |                                                                                        |                             | mišićnokoštano krvarenje (hemartroza), artritis, artralgiya, mijalgija                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava               |                                                                  | hematurija                                                                             |                             | glomerulonefritis, povećanje kreatinina u krvi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

| Klasifikacija organskih sustava               | Često                        | Manje često                                                                      | Rijetko | Vrlo rijetko, nepoznato |
|-----------------------------------------------|------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|---------|-------------------------|
| Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene | krvarenje na mjestu punkcije |                                                                                  |         | vrućica                 |
| Pretrage                                      |                              | produljeno vrijeme krvarenja, smanjeni broj neutrofila, smanjeni broj trombocita |         |                         |

\* Podaci se odnose na klopido<sup>g</sup>rel s učestalosti „nepoznato“.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem: nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u [Dodatku V](#).

## 4.9 Predoziranje

Predoziranje klopido<sup>g</sup>relom može izazvati produljenje vremena krvarenja i posljedičnog krvarenja kao komplikacije. Ako se primijeti krvarenje, treba razmotriti primjerenu terapiju. Nije pronađen antidot za farmakološku aktivnost klopido<sup>g</sup>rela. Ako je hitno potrebno korigirati produljeno vrijeme krvarenja, transfuzija trombocita može smanjiti učinak klopido<sup>g</sup>rela.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antitrombocitni agensi, inhibitori agregacije trombocita izuzev heparina, ATK oznaka: B01AC-04.

#### *Mehanizam djelovanja*

Klopido<sup>g</sup>rel je predlijek, čiji je jedan metabolit inhibitor agregacije trombocita. Da bi nastao taj aktivni metabolit koji inhibira agregaciju trombocita, klopido<sup>g</sup>rel se mora metabolizirati pomoću enzima CYP450. Aktivni metabolit klopido<sup>g</sup>rela selektivno inhibira vezanje adeno<sup>z</sup>in difosfata (ADP) za njegov receptor P2Y<sub>12</sub> na trombocitima te posljedično ADP-om posredovano aktiviranje kompleksa GPIIb/IIIa, inhibirajući tako agregaciju trombocita. Zbog ireverzibilnog vezanja, izloženi trombociti zahvaćeni su ovim učinkom do kraja svog životnog vijeka (oko 7-10 dana), a povrat normalne funkcije trombocita događa se brzinom koja odgovara brzini stvaranja novih trombocita. Klopido<sup>g</sup>rel, također, inhibira agregaciju trombocita induciranu drugim agonistima, pored ADP-a i to blokiranjem pojačavanja aktivacije trombocita oslobođenim ADP-om.

Budući da se aktivni metabolit klopido<sup>g</sup>rela stvara pomoću enzima CYP450, od kojih su neki polimorfni ili podložni inhibiciji od strane lijekova, svi bolesnici neće imati adekvatnu inhibiciju trombocita.

#### *Farmakodinamički učinci*

Ponovljene doze klopido<sup>g</sup>rela od 75 mg dnevno uzrokuju snažnu inhibiciju ADP-om posredovane agregacije trombocita od prvoga dana; to se progresivno pojačava i dostiže stanje dinamičke ravnoteže između dana 3 i dana 7. U stanju dinamičke ravnoteže prosječna opažena razina inhibicije, uz dozu od

75 mg dnevno, iznosi između 40% i 60%. Agregacija trombocita i vrijeme krvarenja postupno se vraćaju na početne vrijednosti, obično unutar 5 dana nakon prekida uzimanja lijeka.

#### *Klinička djelotvornost i sigurnost primjene*

Sigurnost i djelotvornost klopidogrela procijenjene su tijekom 7 dvostruko slijepih ispitivanja u kojima je sudjelovalo više od 110 000 bolesnika: u ispitivanju CAPRIE, usporedbi klopidogrela s ASA-om, te u ispitivanjima CURE, CLARITY, COMMIT, CHANCE, POINT i ACTIVE-A u kojima je klopidogrel uspoređivan s placebom, a oba su lijeka davana u kombinaciji s ASA-om i drugom standardnom terapijom.

#### *Nedavni infarkt miokarda (IM), nedavni moždani udar ili utvrđena bolest perifernih arterija*

Studija CAPRIE uključivala je 19 185 bolesnika s aterotrombozom koja se manifestirala kao nedavni infarkt miokarda (< 35 dana), nedavni ishemijski moždani udar (između 7 dana i 6 mjeseci) ili utvrđena bolest perifernih arterija (BPA). Bolesnici su randomizirani u skupine koje su dnevno primale 75 mg klopidogrela ili 325 mg acetilsalicilatne kiseline te su praćeni od 1 do 3 godine. U podskupini s infarktom miokarda većina je bolesnika prvih nekoliko dana nakon akutnog infarkta miokarda primala ASK.

Pri usporedbi s ASK, klopidogrel je značajno smanjio incidenciju novih ishemijskih događaja (kombinirani ishod infarkta miokarda, ishemijskog moždanog udara i vaskularne smrti). U analizi ITT (engl. 'intention to treat') zabilježeno je 939 slučajeva u skupini koja je primala klopidogrel, a 1020 u skupini koja je primala ASK (relativno smanjenje rizika, RRR – engl. relative risk reduction = 8,7% [95% CI: 0,2 do 16,4];  $p = 0,045$ ) što, odgovara broju od dodatnih 10 bolesnika kojima je spriječen novi ishemijski događaj, na svakih 1.000 bolesnika liječenih 2 godine [CI: 0 do 20]. Analiza ukupne smrtnosti, sekundarnog ishoda studije, nije pokazala značajnu razliku između klopidogrela (5,8%) i ASK (6,0%).

U analizi podskupina sačinjenih prema stanju (infarkt miokarda, ishemijski moždani udar, BPA) najveću su korist od liječenja (postignuta statistička značajnost pri  $p = 0,003$ ) imali bolesnici s bolešću perifernih arterija (BPA), posebno oni koji su u anamnezi imali infarkt miokarda (RRR = 23,7%; CI: 8,9 do 36,2), a manja korist (ne značajno različita od učinka ASK) uočena je u bolesnika s moždanim udarom (RRR = 7,3%; CI: -5,7 do 18,7 [ $p = 0,258$ ]). U bolesnika koji su u studiju uključeni samo zbog nedavnog infarkta miokarda, klopidogrel je bio brojčano slabiji, ali se statistički nije razlikovao od ASK (RRR = -4,0%; CI: -22,5 do 11,7 [ $p = 0,639$ ]). Dodatno, analiza podskupina prema dobi ukazuje da je korist od liječenja klopidogrelom manja u bolesnika iznad 75 godina nego u onih  $\leq 75$  godina.

Kako kliničko ispitivanje CAPRIE nije za cilj imalo procijeniti djelotvornost u pojedinačnim podskupinama, nije jasno jesu li razlike relativnog smanjenja rizika unutar podskupina stvarne ili su slučajaj rezultat.

#### *Akutni koronarni sindrom*

Ispitivanje CURE provedeno je na 12.562 bolesnika s akutnim koronarnim sindromom bez elevacije ST segmenta (nestabilnom anginom ili infarktom miokarda bez Q-valova) primljenima u roku od 24 sata od početka zadnje epizode bolova u prsima ili simptoma koji upućuju na ishemiju. Da bi bili uključeni u ispitivanje, bolesnici su morali imati promjene EKG-a sukladne s novom ishemijom ili razine srčanih enzima ili troponima I ili T najmanje dvostruko više od normalnih. Bolesnici su slučajnim odabirom raspoređeni u skupinu koja prima klopidogrel (udarnu dozu od 300 mg te dnevne doze od 75 mg,  $N = 6,259$ ) ili placebo ( $N = 6,303$ ), a oboje u kombinaciji s ASA-om (75 – 325 mg jednom na dan) i drugim standardnim terapijama. Bolesnici su lijek primali u razdoblju do jedne godine. Tijekom ispitivanja CURE, 823 (6,6%) bolesnika primala su istodobnu terapiju antagonistima GPIIb/IIIa receptorima. U više od 90% bolesnika primjenjivani su heparini, a istodobna terapija heparinima nije bitno utjecala na relativnu stopu razlike u krvarenju između skupine koja je primala klopidogrel i ona koja je primala placebo:

Broj bolesnika u kojih je došlo do primarne krajnje točke ispitivanja [smrt uzrokovana kardiovaskularnim događajem, infarkt miokarda ili moždani udar] u grupi liječenoj klopidogetrelom bio je 582 (9,3%), a u grupi liječenoj placeboom 719 (11,4%), uz 20-postotno smanjenje relativnog rizika (95-postotni interval pouzdanosti 10% – 28%;  $p = 0,00009$ ) u skupini liječenoj klopidogetrelom (17-postotno smanjenje relativnog rizika prilikom konzervativnog liječenja bolesnika, 29-postotno smanjenje u bolesnika podvrgnutih perkutanoj transluminalnoj koronarnoj angioplastici s ugradnjom stenta ili bez njega te 10-postotno u bolesnika podvrgnutih ugradnji prenosnice na koronarnoj arteriji). Spriječeni su novi kardiovaskularni događaji (primarne krajnje točke) uz smanjenja relativnog rizika od 22% (interval pouzdanosti: 8,6, 33,4), 32% (interval pouzdanosti: 12,8, 46,4), 4% (interval pouzdanosti: -26,9, 26,7), 6% (interval pouzdanosti: -33,5, 34,3) i 14% (interval pouzdanosti: -31,6, 44,2) tijekom ispitivanja u intervalima od 0 – 1, 1 – 3, 3 – 6, 6 – 9 odnosno 9 – 12 mjeseci. To pokazuje da se koristi zabilježene u skupini koja je primala klopidogetrel + ASA nisu povećavale nakon tri mjeseca liječenja, a opasnost od krvarenja ostala je ista (vidjeti dio 4.4).

Primjena klopidogetrela tijekom ispitivanja CURE povezana je sa smanjenom potrebom za trombolitičkom terapijom (smanjenje relativnog rizika = 43,3%; interval pouzdanosti: 24,3%, 57,5%) i GPIIb/IIIa inhibitorima (smanjenje relativnog rizika = 18,2%; interval pouzdanosti: 6.5%, 28.3%). Broj bolesnika u kojih je došlo do primarne krajnje točke (smrti uzrokovane kardiovaskularnim događajem, moždanog udara ili refraktorne ishemije) bio je 1035 (16,5%) u skupini liječenoj klopidogetrelom te 1187 (18,8%) u skupini liječenoj placeboom, uz 14-postotno smanjenje relativnog rizika (95-postotni interval pouzdanosti od 6% – 21%,  $p = 0,0005$ ) u skupini liječenoj klopidogetrelom. Korist je ponajprije zamijećena u statistički bitnom smanjenju broja infarkta miokarda [287 (4,6%) u skupini liječenoj klopidogetrelom te 363 (5,8%) u skupini liječenoj placeboom]. Nije primijećen učinak na stopu ponovne hospitalizacije zbog nestabilne angine.

Rezultati dobiveni u populacijama različitih karakteristika (npr. nestabilna angina ili infarkt miokarda bez Q-valova, niska ili visoka razina rizika, dijabetes, potreba za revaskularizacijom, dob, spol i dr.) sukladni su rezultatima primarne analize. Konkretno, podaci dobiveni tijekom post-hoc analize 2172 bolesnika (17% ukupne populacije ispitivanja CURE) podvrgnutih ugradnji stenta (Stent-CURE) pokazali su da je klopidogetrel u odnosu na placebo znatno smanjio relativni rizik od prve primarne krajnje točke (smrti uzrokovane kardiovaskularnim događajem, infarkta miokarda, moždanog udara) za 26,2% te za 23,9% od druge primarne krajnje točke (smrti uzrokovane kardiovaskularnim događajem, infarkta miokarda, moždanog udara ili refraktorne ishemije). Sigurnosni profil klopidogetrela u toj podskupini bolesnika nije dao konkretne razloge za zabrinutost. Stoga su rezultati u toj podskupini bolesnika u skladu s ukupnih rezultatima ispitivanja.

Koristi zabilježene primjenom klopidogetrela nisu ovisile o drugim akutnim i dugoročnim kardiovaskularnim terapijama (kao što su heparin/heparin niske molekularne mase, antagonisti GPIIb/IIIa, lijekovi za sniženje lipida, beta blokatori i ACE-inhibitori). Djelotvornost klopidogetrela zabilježena je neovisno o dozi ASA-a (75 – 325 mg jednom dnevno).

Sigurnost i djelotvornost klopidogetrela u bolesnika s infarktomiokarda uz akutnu elevaciju ST segmenta procijenjene su tijekom dva randomizirana dvostruko slijepa ispitivanja kontrolirana placeboom: CLARITY i COMMIT.

U ispitivanju CLARITY sudjelovao je 3491 bolesnik primljen u roku od 12 sati od početka infarkta miokarda uz elevaciju ST segmenta uz planiranu trombolitičku terapiju. Bolesnici su primali klopidogetrel (udarnu dozu od 300 mg, a zatim 75 mg na dan,  $n = 1752$ ) ili placebo ( $n = 1739$ ) u kombinaciji s ASA-om (udarnu dozu od 150 do 325 mg, a zatim 75 do 162 mg na dan), fibrinolitički agens i, ako je bilo potrebno, heparin. Bolesnici su praćeni tijekom 30 dana. Primarna krajnja točka bila je pojava okluzije arterije odgovorne za razvoj infarkta na angiogramu prije otpuštanja ili smrt ili ponovni infarkt miokarda prije koronarne angiografije. Krajnja točka za bolesnike koji nisu podvrgnuti angiografiju bila je smrt ili ponovna pojava infarkta miokarda do osmog dana ili do otpuštanja iz bolnice. Populacija bolesnika obuhvaćala je 19,7% žena i 29,2% bolesnika  $\geq 65$  godina. Ukupno je 99,7% bolesnika primalo fibrinolitičke (fibrin-specifične: 68,7%, fibrin-nespecifične: 31,1%), 89,5% primalo je heparin, 78,7% beta blokere, 54,7% inhibitore ACE te 63% statine.

U petnaest posto (15,0%) bolesnika iz skupine koja je primala klopidogrel te 21,7% bolesnika iz skupine koja je primala placebo došlo je do krajnje točke, što predstavlja apsolutno smanjenje od 6,7% te smanjenje izgleda od 36% uzrokovano klopidogrelom (95-postotni interval pouzdanosti: 24, 47%;  $p < 0,001$ ), uglavnom povezano sa smanjenjem broja okluzija arterija odgovornih za razvoj infarkta. Korist je bila konzistentna u svim unaprijed određenim podskupinama, uključujući one određene prema dobi i spolu bolesnika, mjestu infarkta te vrsti primjenjivanih fibrinolitika ili heparina.

Ispitivanje COMMIT faktorskog dizajna 2x2 obuhvaćalo je 45.852 bolesnika primljenih u roku od 24 sata od pojave simptoma suspektnog infarkta miokarda uz popratne abnormalnosti EKG-a (tj. elevaciju ST segmenta, depresiju ST segmenta ili blok lijevog ogranka). Bolesnici su tijekom 28 dana ili do otpuštanja iz bolnice primali klopidogrel (75 mg na dan,  $n = 22.961$ ) ili placebo ( $n = 22.891$ ) u kombinaciji s ASA-om (162 mg/dan). Primarne krajnje točke bile su smrt zbog bilo kojeg uzroka te prva pojava ponovnog infarkta, moždanog udara ili smrti. Populacija je obuhvaćala 27,8% žena, 58,4% bolesnika  $\geq 60$  godina (26%  $\geq 70$  godina) te 54,5% bolesnika koji su primali fibrinolitike.

Klopidogrel je znatno smanjio relativni rizik od smrt zbog bilo kojeg uzroka za 7% ( $p = 0,029$ ) te relativni rizik kombinacije ponovnog infarkta, moždanog udara ili smrti za 9% ( $p = 0,002$ ), uz apsolutno smanjenje od 0,5% odnosno 0,9%. Djelotvornost je bila konzistentna bez obzira na dob, spol i primjenu fibrinolitika te je zabilježena već za 24 sata.

#### De-eskalacija P2Y<sub>12</sub> inhibitora (prelazak sa potentnijeg na slabiji P2Y<sub>12</sub> inhibitor) kod akutnog koronarnog sindroma

Prelazak s potentnijeg inhibitora P2Y<sub>12</sub> receptora na klopidogrel u kombinaciji s acetilsalicilatnom kiselinom nakon akutne faze akutnog koronarnog sindroma (ACS) ispitan je u dva randomizirana ispitivanja sponzorirana od strane ispitivača (engl. *investigator-sponsored studies*, ISS) TOPIC i TROPICAL-ACS, s podacima o kliničkim ishodima.

Klinička korist koju su u pivotalnim ispitivanjima pokazali potentniji inhibitori P2Y<sub>12</sub>, tikagrelor i prasugrel, povezana je sa značajnim smanjenjem rekurentnih ishemijskih događaja (uključujući akutnu i subakutnu trombozu stenta, infarkt miokarda i hitnu revaskularizaciju). Iako je korist s obzirom na ishemiju bila konzistentna tijekom prve godine liječenja, veće smanjenje u pogledu ponovne pojave ishemije nakon akutnog koronarnog sindroma uočeno je tijekom prvih dana nakon započinjanja liječenja. Međutim, *post-hoc* analize pokazale su statistički značajno povećanje rizika od krvarenja kod potentnijih inhibitora P2Y<sub>12</sub>, koji se javlja pretežno tijekom faze održavanja, nakon prvog mjeseca od pojave akutnog koronarnog sindroma. TOPIC i TROPICAL-ACS dizajnirane su da ispituju kako smanjiti događaje krvarenja, a istovremeno zadržati djelotvornost lijeka.

#### **TOPIC** (engl. *Timing of Platelet Inhibition after Acute Coronary Syndrome*)

Ovo randomizirano, otvoreno ispitivanje uključivalo je bolesnike s akutnim koronarnim sindromom u kojih je bila potrebna perkutana koronarna intervencija (PCI). Bolesnicima koji su primali acetilsalicilatnu kiselinu i potentniji blokator P2Y<sub>12</sub> te koji nisu imali štetne događaje prvih mjesec dana dodijeljen je ili prelazak na fiksnu dozu acetilsalicilatne kiseline i klopidogrela (de-eskalirana dvojna antitrombotična terapija – engl. *Dual Antiplatelet Therapy*, DAPT) ili nastavak postojećeg režima liječenja (nepromijenjen DAPT).

Sveukupno je ispitano 645 od 646 bolesnika s infarktomiokarda sa ST elevacijom (STEMI), infarktomiokarda bez ST elevacije (NSTEMI) i nestabilnom anginom (smanjeni DAPT ( $n=322$ ); nepromijenjen DAPT ( $n=323$ )). Nakon godine dana provedeno je praćenje 316 bolesnika (98,1%) u skupini sa de-eskaliranim DAPT-om i 318 bolesnika (98,5%) u skupini sa nepromijenjenim DAPT-om. Medijan praćenja u obje skupine je bio 359 dana. Značajke ispitivane kohorte bile su slične u obje skupine.

Primarni ishod, koji se sastojao od kardiovaskularne smrti, moždanog udara, hitne revaskularizacije i BARC (od engl. *Bleeding Academic Research Consortium*) stupnja krvarenja  $\geq 2$  u prvoj godini nakon akutnog koronarnog sindroma dogodio se u 43 bolesnika (13,4%) u skupini sa de-eskaliranim DAPT-om i u 85 bolesnika (26,3%) u skupini s nepromijenjenim DAPT-om. Ova statistički značajna

razlika uglavnom je posljedica manjeg broja događaja krvarenja, bez prijavljene razlike u ishemijskim mjerama ishoda ( $p=0,36$ ), dok se BARC stupanj krvarenja  $\geq 2$  javljao rjeđe u skupini s de-eskaliranim DAPT-om (4,0%) u odnosu na skupinu sa nepromijenjenim DAPT-om ( $p < 0,01$ ). Događaji krvarenja definirani kao svi BARC stupnjevi dogodili su se u 30 bolesnika (9,3%) u skupini s de-eskaliranim DAPT-om i u 76 bolesnika (23,5%) u skupini sa nepromijenjenim DAPT-om ( $p < 0,01$ ).

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

Ukupno 2 610 bolesnika s akutnim koronarnim sindromom s pozitivnim biomarkerima bilo je uključeno u randomizirano, otvoreno ispitivanje nakon uspješne perkutane koronarne intervencije. Bolesnici su bili randomizirani tako da primaju prasugrel u dozi od 5 ili 10 mg/dan (dan 0-14) ( $n=1306$ ) ili prasugrel u dozi od 5 ili 10 mg/dan (dan 0-7) nakon čega su prebačeni na de-eskaliranu terapiju - klopidogrel u dozi od 75 mg/dan (dan 8-14) ( $n=1304$ ) u kombinaciji s acetilsalicilatnom kiselinom ( $< 100$  mg/dan). Na dan 14 provedeno je ispitivanje funkcije trombocita. Bolesnici koji su primali samo prasugrel nastavili su primati prasugrel još 11,5 mjeseci.

Bolesnici na de-eskaliranoj terapiji bili su podvrgnuti ispitivanju visoke reaktivnosti trombocita (engl. *High Platelet Reactivity*, HPR). Ako je HPR bio  $\geq 46$  jedinica, bolesnici su vraćeni na liječenje prasugrelom u dozi od 5 ili 10 mg/dan još 11,5 mjeseci. Ako je HPR bio  $< 46$  jedinica bolesnici su nastavili liječenje klopidogrelom u dozi od 75 mg/dan još 11,5 mjeseci. Dakle, u skupini s de-eskalacijom vođenom na temelju vrijednosti HPR-a, bolesnici su primali ili prasugrel (40%) ili klopidogrel (60%). Svi bolesnici su nastavili primati acetilsalicilatnu kiselinu i bili su praćeni godinu dana.

Primarna mjera ishoda (kombinirana incidencija kardiovaskularne smrti, infarkta miokarda, moždanog udara i BARC stupnja krvarenja  $\geq 2$  u 12 mjeseci) je ostvarena te je pokazala neinferiornost. 95 bolesnika (7%) u skupini s vođenom de-eskalacijom i 118 bolesnika (9%) u kontrolnoj skupini ( $p$  neinferiornosti=0,0004) imalo je događaj. Vođena de-eskalacija nije rezultirala povećanjem u kombiniranom riziku od ishemijskih događaja (2,5 % u skupini sa vođenom de-eskalacijom u odnosu na 3,2% u kontrolnoj skupini;  $p$  neinferiornosti=0,0115) niti u ključnoj sekundarnoj mjeri ishoda BARC stupnja krvarenja  $\geq 2$  (5%) u skupini s vođenom de-eskalacijom nasuprot 6% u kontrolnoj skupini ( $p=0,23$ ). Kumulativna incidencija svih događaja krvarenja (BARC stupanj krvarenja od 1 do 5) bila je 9% (114 događaja) u skupini s vođenom de-eskalacijom u odnosu na 11% (137 događaja) u kontrolnoj skupini ( $p=0,14$ ).

#### Dvojna antitrombotična terapija u akutnom manjem ishemijskom moždanom udaru ili umjerenom do visokorizičnom prolaznom ishemijskom napadaju

Dvojna antitrombotična terapija s kombinacijom klopidogrela i ASK kao liječenje za prevenciju moždanog udara nakon akutnog manjeg ishemijskog moždanog udara ili umjerenog do visokorizičnog prolaznog ishemijskog napadaja ispitana je u dva randomizirana ispitivanja sponzorirana od strane ispitivača CHANCE i POINT, s podacima o kliničkoj sigurnosti i djelotvornosti.

#### **CHANCE** (engl. *Clopidogrel in High-risk patients with Acute Non-disabling Cerebrovascular Events*)

Randomizirano, dvostruko slijepo, multicentrično, placebo kontrolirano kliničko ispitivanje uključilo je 5170 bolesnika kineskog porijekla s akutnim prolaznim ishemijskim napadajem (vrijednost ABCD2  $\geq 4$ ) ili akutnim manjim ishemijskim moždanim udarom (NIHSS  $\leq 3$ ). Bolesnici su u obje skupine primili ASK 1. dan (s dozom u rasponu od 75 do 300 mg, prema odluci liječnika). Bolesnici koji su nasumično raspoređeni u skupinu koja je primala klopidogrel i ASK, primili su udarnu dozu klopidogrela od 300 mg 1. dan, nakon čega je slijedila doza klopidogrela od 75 mg dnevno od 2. do 90. dana, i ASK u dozi od 75 mg dnevno od 2. do 21. dana. Bolesnici koji su nasumično raspoređeni u skupinu koja je primala samo ASK, primili su placebo oblik klopidogrela od 1. do 90. dana i ASK u dozi od 75 mg dnevno od 2. do 90. dana.

Primarni ishod djelotvornosti bio je svaki novi slučaj moždanog udara (ishemijskog ili hemoragijskog) u prvih 90 dana nakon akutnog manjeg ishemijskog moždanog udara ili visokorizičnog prolaznog



ishemijskog napadaja. To se javilo u 212 bolesnika (8,2%) u skupini koja je primala klopidogrel i ASK u usporedbi s 303 bolesnika (11,7%) u skupini koja je primala samo ASK (omjer hazarda [HR], 0,68; 95% CI; 0,57 do 0,81; P<0,001). Ishemijski moždani udar javio se u 204 bolesnika (7,9%) u skupini koja je primala klopidogrel i ASK u usporedbi s 295 (11,4%) u skupini koja je primala samo ASK (HR; 0,67; 95% CI; 0,56 do 0,81; P<0,001). Hemoragijski moždani udar javio se u 8 bolesnika u obje ispitivane skupine (0,3% svake skupine). Umjereno ili teško krvarenje javilo se u sedam bolesnika (0,3%) u skupini koja je primala klopidogrel i ASK te u osam bolesnika (0,3%) u skupini koja je primala samo ASK (P=0,73). Učestalost bilo kojeg slučaja krvarenja iznosila je 2,3% u skupini koja je primala klopidogrel i ASK u usporedbi s 1,6% u skupini koja je primala samo ASK (HR; 1,41%; 95% CI; 0,95 do 2,10; P=0,09).

**POINT** (engl. *Platelet-Oriented Inhibition in New TIA and Minor Ischemic Stroke*)

Randomizirano, dvostruko slijepo, multicentrično, placebo kontrolirano kliničko ispitivanje uključilo je 4881 bolesnika iz različitih država s akutnim prolaznim ishemijskim napadajem (vrijednost ABCD2  $\geq$ 4) ili manjim moždanim udarom (NIHSS  $\leq$ 3). Svi bolesnici iz obje skupine primili su ASK od 1. do 90. dana (50-325 mg ovisno o odluci liječnika). Bolesnici koji su nasumično raspoređeni u skupinu koja je primala klopidogrel, primili su udarnu dozu klopidogrela od 600 mg 1. dan, nakon čega je slijedila doza klopidogrela od 75 mg dnevno od 2. do 90. dana. Bolesnici koji su nasumično raspoređeni u skupinu koja je primala placebo, primili su placebo oblik klopidogrela od 1. do 90. dana.

Primarni ishod djelotvornosti bio je kompozitni i sastojao se od velikih ishemijskih događaja (ishemijski moždani udar, infarkt miokarda ili smrt zbog ishemijskog vaskularnog događaja) na dan 90. Ovo se javilo u 121 bolesnika (5,0%) koji su primali klopidogrel i ASK u usporedbi sa 160 bolesnika (6,5%) koji su primali samo ASK (HR; 0,75; 95% CI; 0,59 do 0,95; P = 0,02). Sekundarni ishod ishemijskog moždanog udara javio se u 112 bolesnika (4,6%) koji su primali klopidogrel i ASK u usporedbi sa 155 bolesnika (6,3%) koji su primali samo ASK (HR; 0,72; 95% CI; 0,56 do 0,92; P = 0,01). Primarni sigurnosni ishod velikog krvarenja javio se u 23 od 2432 bolesnika (0,9%) koji su primali klopidogrel i ASK te u 10 od 2449 bolesnika (0,4%) koji su primali samo ASK (HR 2,32; 95% CI, 1,10 do 4,87; P = 0,02). Manje krvarenje pojavilo se u 40 bolesnika (1,6%) koji su dobivali klopidogrel i ASK te u 13 bolesnika (0,5%) koji su dobivali samo ASK (HR; 3,12; 95% CI; 1,67 do 5,83; P < 0,001).

Analiza vremenske raspodjele u ispitivanjima CHANCE i POINT

Nastavljanje dvojne antitrombotične terapije dulje od 21 dan nije pokazalo korist u pogledu djelotvornosti. Vremenska raspodjela velikih ishemijskih događaja i velikog krvarenja prema uvedenom liječenju napravljena je kako bi se analizirao učinak kratkoročne vremenske raspodjele dvojne antitrombotične terapije.

**Tablica 1- Vremenska raspodjela velikih ishemijskih događaja i velikog krvarenja prema uvedenom liječenju u ispitivanjima CHANCE i POINT**

| Ishodi u ispitivanjima CHANCE i POINT | Uvedeno liječenje       | Broj događaja |          |          |          |
|---------------------------------------|-------------------------|---------------|----------|----------|----------|
|                                       |                         | Ukupno        | 1.tjedan | 2.tjedan | 3.tjedan |
| Veliki ishemijski događaji            | ASK (n=5035)            | 458           | 330      | 36       | 21       |
|                                       | Klopidogrel+ASK(n=5016) | 328           | 217      | 30       | 14       |
|                                       | Razlika                 | 130           | 113      | 6        | 7        |
| Veliko krvarenje                      | ASK (n=5035)            | 18            | 4        | 2        | 1        |
|                                       | Klopidogrel+ASK(n=5016) | 30            | 10       | 4        | 2        |
|                                       | Razlika                 | -12           | -6       | -2       | -1       |

## *Atrijska fibrilacija*

Ispitivanja ACTIVE-W i ACTIVE-A, dva zasebna ispitivanja u sklopu programa ACTIVE, obuhvaćala su bolesnike s atrijskom fibrilacijom s najmanje jednim faktorom rizika za vaskularne incidente. Liječnici su na temelju kriterija uključivanja prijavljivali bolesnike za ispitivanje ACTIVE-W ako su bili kandidati za terapiju antagonistima vitamina K (kao što je varfarin). U ispitivanju ACTIVE-A sudjelovali su bolesnici koji nisu mogli ili nisu željeli primati terapiju antagonistima vitamina K.

Ispitivanje ACTIVE-W pokazalo je da je antikoagulantna terapija djelotvornija pomoću antagonista vitamina K nego pomoću klopidogetrela i ASA-e.

U randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju ACTIVE-A (N = 7554) u više centara i kontroliranom placebo uspoređivala se primjena klopidogetrela u dozi od 75 mg na dan + ASA-e (N = 3772) s primjenom placebo + ASA-a (N = 3782). Preporučena je doza ASA-e bila 75 do 100 mg na dan. Bolesnici su lijek primali u razdoblju do pet godina.

Bolesnici randomizirani u programu ACTIVE primljeni su uz dokumentiranu atrijsku fibrilaciju, tj. trajnu atrijsku fibrilaciju ili uz najmanje dvije epizode povremene atrijske fibrilacije tijekom zadnjih 6 mjeseci, te uz najmanje jedan od sljedećih faktora rizika: dob  $\geq 75$  godina ili dob od 55 do 74 godine uz dijabetes mellitus koji je potrebno tretirati lijekovima ili dokumentirani prethodni infarkt miokarda ili dokumentiranu bolest koronarnih arterija; liječeni zbog sistemske hipertenzija; prethodni moždani udar; tranzitorna ishemijska ataka ili sistemska embolija koja nije vezana uz središnji živčani sustav, disfunkcija lijeve klijetke uz izlaznu frakciju lijeve klijetke  $< 45\%$ ; dokumentirana periferna vaskularna bolest. Srednji CHADS2 bio je 2,0 (raspon od 0 do 6).

Glavni kriteriji za isključivanje bolesnika bili su dokumentirani peptični ulkus tijekom prethodnih 6 mjeseci, prethodno intracerebralno krvarenje, ozbiljna trombocitopenija (broj trombocita  $< 50 \times 10^9/l$ ), potreba za klopidogetrelom ili oralnim antikoagulantima ili preosjetljivost na neku od dvije tvari.

Sedamdeset i tri posto (73%) bolesnika uključenih u ispitivanje ACTIVE-A nije moglo uzimati antagonist vitamina K prema procjeni liječnika, zbog nemogućnosti ispunjavanja obaveze praćenja međunarodnog normaliziranog omjera, predispozicije za padove ili ozljede glave ili zbog specifičnog rizika od krvarenja. U 26% bolesnika odluka liječnika utemeljena je na bolesnikovu odbijanju uzimanja antagonista vitamina K.

Populacija bolesnika obuhvaćala je 41,8% žena. Srednja je dob bila 71 godinu, 41,6% bolesnika bilo je  $\geq 75$  godina. Ukupno je 23,0% bolesnika primalo antiaritmike, 52,1% beta blokere, 54,6% inhibitore ACE te 25,4% statine.

Broj bolesnika u kojih je došlo do primarne krajnje točke (vrijeme do prve pojave moždanog udara, infarkt miokarda, sistemska embolija koja nije vezana uz središnji živčani sustav, smrt uzrokovana vaskularnim događajem) bio je 832 (22,1%) u skupini liječenoj klopidogetrelom + ASA-om te 924 (24,4%) u skupini liječenoj placebo + ASA-om (smanjenje relativnog rizika od 11,1%; 95-postotni interval pouzdanosti od 2,4% do 19,1%;  $p = 0,013$ ), prvenstveno zbog velikog smanjenje pojave moždanog udara. Do moždanog udara došlo je u 296 (7,8%) bolesnika koji su primali klopidogetrel + ASA te u 408 (10,8%) bolesnika koji su primali placebo + ASA (smanjenje relativnog rizika od 28,4%; 95-postotni interval pouzdanosti, 16,8% do 38,3%;  $p = 0,00001$ ).

## *Pedijatrijska populacija*

U studiji s postupnim povećanjem doze na 86 novorođenčadi ili dojenčadi u dobi do najviše 24 mjeseca te s rizikom od tromboze (PICOLO), procijenjen je učinak klopidogetrela u konsektivnim dozama od 0,01, 0,1 i 0,2 mg/kg u novorođenčadi i dojenčadi te u dozi od 0,15 mg/kg samo u novorođenčadi. S dozom od 0,2 mg/kg postignut je prosječni postotak inhibicije od 49,3% (5  $\mu$ M ADP-om inducirane agregacije trombocita), što je usporedivo s postotkom u odraslih koji uzimaju klopidogetrela u dozi od 75 mg/dnevno.

U randomiziranoj, dvostrukoslijepoj studiji s paralelnim skupinama (CLARINET), 906 pedijatrijskih bolesnika (novorođenčad i dojenčad) s cijanotičnom kongenitalnom bolešću srca ublaženom sistemsko-plućnim arterijskim šantom, bilo je randomizirano da primaju klopidogrel u dozi od 0,2 mg/kg (n = 467) ili placebo (n = 439) zajedno s istodobnom popratnom terapijom sve do drugog operativnog zahvata. Prosječno vrijeme između ugradnje šanta te prve primjene lijeka iz studije bilo je 20 dana. Približno 88% bolesnika istodobno je primalo ASK (u rasponu od 1 do 23 mg/kg/dnevno). Nije bilo značajne razlike među skupinama u primarnom kompozitnom ishodu koji se odnosi na smrt, trombozu šanta ili kardiološku intervenciju prije 120-og dana starosti nakon događaja za koji se smatra da je trombološke prirode (89 [19,1%] za klopidogrel skupinu i 90 [20,5%] za placebo skupinu) (vidjeti dio 4.2). Krvarenje je bilo najčešće prijavljena nuspojava u klopidogrel i placebo skupini, međutim, nije bilo značajne razlike u učestalosti krvarenja među skupinama. U dugotrajnoj nastavnoj studiji o sigurnosti primjene, 26 bolesnika koji su još uvijek imali šant nakon godinu dana starosti, primali su klopidogrel do 18 mjeseci starosti. Nisu primijećeni problemi vezani uz sigurnost primjene lijeka tijekom ove dugotrajne nastavne studije.

Studije CLARINET i PICOLO bile su provedene korištenjem konstituirane otopine klopidogrela. U relativnoj studiji biodostupnosti lijeka u odraslih, konstituirana otopina klopidogrela pokazala je sličan raspon i neznatno veću brzinu apsorpcije glavnog cirkulirajućeg (inaktivnog) metabolita, u usporedbi s tabletom.

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

### *Apsorpcija*

Nakon jednokratne i ponovljene oralne doze od 75 mg dnevno, klopidogrel se brzo apsorbira. Srednje vršne razine nepromijenjenog klopidogrela u plazmi (oko 2,2 - 2,5 ng/ml nakon jednokratne oralne doze od 75 mg), postiže se otprilike 45 minuta nakon uzimanja lijeka. Apsorpcija iznosi najmanje 50%, na temelju izlučivanja metabolita klopidogrela putem mokraće.

### *Distribucija*

Klopidogrel i glavni cirkulirajući (neaktivni) metabolit reverzibilno se *in vitro* vežu za proteine u ljudskoj plazmi (98% odnosno 94%). Vežanje nije zasićeno *in vitro* u širokom rasponu koncentracije.

### *Biotransformacija*

Klopidogrel se najvećim dijelom metabolizira u jetri. *In vitro* i *in vivo*, klopidogrel se metabolizira kroz dva glavna metabolička puta: jednim posredovanim esterazom, koji dovodi do hidrolize u neaktivni derivat karboksilne kiseline (koji čini 85% cirkulirajućih metabolita) i drugim posredovanim višestrukim enzimima skupine citokrom P450. Klopidogrel se prvo metabolizira u intermedijarni metabolit 2-okso-klopidogrel. Naknadni metabolizam 2-okso-klopidogrela rezultira nastajanjem aktivnog metabolita, tiolnog derivata klopidogrela. Aktivni metabolit nastaje većinom putem CYP2C19 uz sudjelovanje nekoliko drugih CYP enzima, uključujući CYP1A2, CYP2B6 i CYP3A4. Aktivni tiolni metabolit, koji je izoliran *in vitro*, brzo se i ireverzibilno veže na receptore na trombocitima i time inhibira agregaciju trombocita.

$C_{max}$  aktivnog metabolita je dvostruko veći nakon jednokratne udarne doze od 300 mg klopidogrela, nego nakon uzimanja doze održavanja od 75 mg tijekom četiri dana.  $C_{max}$  postiže se otprilike 30 do 60 minuta nakon doziranja.

### *Eliminacija*

Nakon oralne doze klopidogrela obilježenog s  $^{14}C$  u ljudi, približno 50% doze izlučilo se u mokraću, a približno 46% u stolicu u intervalu od 120 sati nakon doziranja. Nakon jednokratne oralne primjene klopidogrela u dozi od 75 mg, poluvijek klopidogrela iznosio je otprilike 6 sati. Poluvijek eliminacije glavnog cirkulirajućeg (neaktivnog) metabolita iznosio je 8 sati nakon jednokratne i ponovljene primjene.

### *Farmakogenetika*

CYP2C19 je uključen u formiranje aktivnog metabolita i 2-okso-klopidogrel intermedijarnog metabolita. Farmakokinetika i antitrombotični učinak aktivnog metabolita klopidogrela, mjereni u *ex vivo* testovima agregacije trombocita, razlikuju se ovisno o genotipu CYP2C19.

CYP2C19\*1 alel odgovara potpuno funkcionalnom metabolizmu, dok su CYP2C19\*2 i CYP2C19\*3 aleli nefunkcionalni. CYP2C19\*2 i CYP2C19\*3 aleli čine većinu alela sa smanjenom funkcijom u slabih metabolizatora u bijelaca (85%) i Azijata (99%). Ostali aleli povezani sa smanjenim metabolizmom uključuju CYP2C19\*4, \*5, \*6, \*7 i \*8, ali oni su manje zastupljeni. Bolesnici sa statusom slabih metabolizatora imaju 2 nefunkcionalna alela kako je definirano gore. Učestalost genotipova slabih CYP2C19 metabolizatora prema objavljenim podacima iznosi otprilike 2% za bijelce, 4% za crnce i 14% za Kineze. Dostupni su testovi za određivanje CYP2C19 genotipa bolesnika.

U križnoj studiji na 40 zdravih osoba, po 10 iz svake skupine CYP2C19 metabolizatora (ultrabrz, brzi, umjereni i slabi), procijenjen je farmakokinetički i antitrombotični odgovor upotrebom doze od 300 mg, nakon čega je slijedila doza od 75 mg/dan te doze od 600 mg, nakon čega je slijedila doza od 150 mg/dan, u trajanju od ukupno 5 dana (stanje dinamičke ravnoteže). Nisu opažene značajne razlike u izloženosti aktivnom metabolitu i prosječnoj vrijednosti inhibicije agregacije trombocita (IPA) među ultrabrzim, brzim i umjerenim metabolizatorima. U slabih metabolizatora, izloženost aktivnom metabolitu bila je smanjena za 63-71% u usporedbi s brzim metabolizatorima. Nakon režima doziranja od 300 mg/75 mg, antitrombotični odgovor bio je smanjen u slabih metabolizatora sa srednjom vrijednosti IPA (5  $\mu$ M ADP) od 24% (nakon 24 sata) te 37% (na dan 5), u usporedbi s vrijednostima IPA-e od 39% (24 sata) i 58% (dan 5) za brze metabolizatore te 37% (24 sata) i 60% (dan 5) za umjerene metabolizatore. Kad su slabi metabolizatori primili dozu od 600 mg/150 mg, izloženost aktivnom metabolitu bila je veća nego kod režima doziranja od 300 mg/75 mg. Dodatno, vrijednost IPA iznosila je 32% (24 sata) i 61% (dan 5), što je više nego u slabih metabolizatora koji su primali režim doziranja od 300 mg/75 mg i slično je ostalim skupinama CYP2C19 metabolizatora koje su primale doze od 300 mg/75 mg. U kliničkim studijama nije utvrđen odgovarajući režim doziranja za ovu populaciju bolesnika.

U skladu s gore navedenim rezultatima, u meta analizi koja je uključivala 6 studija sa 335 osoba liječenih klopidogrelom u stanju dinamičke ravnoteže, pokazano je da je izloženost aktivnom metabolitu smanjena za 28% za umjerene metabolizatore te 72% za slabe metabolizatore, dok je inhibicija agregacije trombocita (5  $\mu$ M ADP) smanjena s razlikama za vrijednosti IPA-e od 5,9%, odnosno 21,4%, u usporedbi s brzim metabolizatorima.

Utjecaj CYP2C19 genotipa na kliničke ishode u bolesnika liječenih klopidogrelom nije procijenjen u prospektivnim, randomiziranim, kontroliranim ispitivanjima. Međutim, postoji veći broj retrospektivnih analiza za procjenu ovog učinka u bolesnika liječenih klopidogrelom za koje postoje rezultati genotipizacije: CURE (n = 2721), CHARISMA (n = 2428), CLARITY-TIMI 28 (n = 227), TRITON-TIMI 38 (n = 1477) te ACTIVE-A (n = 601), kao i određeni broj objavljenih kohortnih kliničkih studija.

U studiji TRITON-TIMI 38 i 3 kohortne studije (Collet, Sibbing, Giusti), kombinirana skupina bolesnika sa statusom umjerenih ili slabih metabolizatora, imala je veću stopu kardiovaskularnih događaja (smrt, infarkt miokarda, i moždani udar) ili tromboze stenta, u usporedbi s brzim metabolizatorima.

U studiji CHARISMA i jednoj kohortnoj studiji (Simon), povećana stopa događaja bila je zapažena samo u slabih metabolizatora, u usporedbi s brzim metabolizatorima.

U studijama CURE, CLARITY i jednoj od kohortnih studija (Trenk), nije uočena povećana stopa događaja temeljena na metabolizatorskom statusu.

U studijama CURE, CLARITY, ACTIVE-A i jednoj kohortnih studija s (Trenk) nije uočena povećana stopa događaja temeljena na metabolizatorskom statusu..

Niti jedna od ovih analiza nije bila odgovarajuće veličine za otkrivanje razlika u ishodu za slabe metabolizatore.

### Posebne populacije

Farmakokinetika aktivnog metabolita klopidogrela nije poznata za sljedeće posebne skupine bolesnika.

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Nakon ponovljenih doza od 75 mg klopidogrela dnevno, inhibicija ADP-om inducirane agregacije trombocita bila je niža (25%) u ispitanika s teško narušenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina od 5 do 15 ml/min), u usporedbi sa zdravim ispitanicima, iako je produljenje vremena krvarenja bilo slično onom zabilježenom u zdravih bolesnika koji su primali 75 mg klopidogrela dnevno. Osim toga, klinička podnošljivost bila je dobra u svih bolesnika.

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Nakon ponovljenih dnevnih doza klopidogrela od 75 mg tijekom deset dana, u bolesnika s teško oštećenom funkcijom jetre, inhibicija ADP-om inducirane agregacije trombocita bila je slična u usporedbi sa zdravim ispitanicima. Srednje produljenje vremena krvarenja također je bilo slično u obje skupine.

#### *Rasa*

Prevalencija CYP2C19 alela koji rezultiraju umjerenim i slabim CYP2C19 metabolizmom razlikuje se prema rasi/etničkoj skupini (vidjeti dio "Farmakogenetika"). U literaturi su dostupni ograničeni podaci za procjenu kliničke implikacije genotipizacije ovog CYP enzima na ishode kliničkih događaja u azijskoj populaciji.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Tijekom nekliničkih ispitivanja na štakorima i babunima, najčešće zabilježeni učinci bile su promjene na jetri. One su se javljale pri dozama koje su bile barem 25 puta veće od izloženosti u bolesnika koji su primali kliničku dozu od 75 mg klopidogrela na dan i bile su posljedice učinka na jetrene metaboličke enzime. Učinak na jetrene metaboličke enzime nije primijećen u ljudi koji su primali terapijske doze klopidogrela.

Pri vrlo visokim dozama, također je zabilježena slaba želučana podnošljivost klopidogrela (gastritis, erozije želuca i/ili povraćanje) u štakora i babuna.

Nije bilo dokaza o karcinogenim učincima kad se klopidogrel davao miševima 78 tjedana i štakorima 104 tjedna u dozama do 77 mg/kg dnevno (što predstavlja barem 25 puta veću izloženost nego u ljudi koji primaju kliničku dozu od 75 mg/dan).

Klopidogrel je testiran u mnogim genotoksičnim studijama *in vivo* i *in vitro* i nije pokazao genotoksičnu aktivnost.

Klopidogrel nije imao štetnih učinaka na fertilitet muških i ženskih štakora i nije pokazao teratogene učinke na štakorima i kunićima. Kad se davao ženama štakora u vrijeme dojenja, klopidogrel je izazivao neznatno kašnjenje u razvitku mladunčadi. Specifične farmakokinetičke studije provedene s radioaktivno označenim klopidogrelom pokazale su da se izvorna tvar ili njezini metaboliti izlučuju u mlijeko. Stoga, ne može se isključiti izravni (slaba toksičnost) ili neizravni (loš okus) učinak.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Jezgra:

mikrokristalinična celuloza  
Koloidni bezvodni silicijev dioksidkrospovidon (tip A)  
makrogol 6000  
ricinusovo ulje, hidrogenirano

#### Ovojnica:

polivinilni alkohol  
titanijev dioksid (E171)  
željezov oksid, crveni (E172)  
žuti željezov oksid (E172)  
talk  
Makrogol 3000 (polietilenglikol)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

3 godine

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage i svjetlosti.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Blister od OPA/Al/PVC-Al koji sadrži 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90 i 100 filmom obloženih tableta u kutiji.

Blister od OPA/Al/PVC-Al koji sadrži 7, 14, 28, 56 i 84 filmom obloženih tableta u kutiji.

Perforirani blister s jediničnom dozom od OPA/Al/PVC-Al koji sadrži 30x1 i 50x1 filmom obloženih tableta u kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Taw Pharma (Ireland) Limited  
104 Lower Baggot Street  
Dublin 2  
Irska

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/09/559/001-016

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 21. rujna 2009.

Datum posljednje obnove: 22. svibnja 2014

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu/>

## **DODATAK II**

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN (ODGOVORNI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**



## **A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN (ODGOVORNI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv i adresa proizvođača odgovornog (odgovornih) za puštanje serije lijeka u promet

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

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANA UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na recept.

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

- **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Nositelj odobrenja će periodička izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek podnositi u skladu s referentnim popisom datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107(c) stavkom 7 Direktive 2001/83/EZ i objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANA UZ SIGURNU I DJELOTVORNU PRIMJENU LIJEKA**

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nije primjenjivo.

**DODATAK III**  
**OZNAČAVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČAVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**VANJSKO PAKIRANJE**

**1. NAZIV LIJEKA**

Clopidogrel Taw Pharma 75 mg filmom obložene tablete

klopidogrel

**2. NAVODENJE DJELATNE/IH TVARI**

Jedna filmom obložena tableta sadrži 75 mg klopidogrela (u obliku klopidogrel hidroklorida).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži i hidrogenizirano ricinusovo ulje.  
Dodatne informacije potražite u uputi o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

7 filmom obloženih tableta  
14 filmom obloženih tableta  
28 filmom obloženih tableta  
30 filmom obloženih tableta  
30x1 filmom obloženih tableta  
50 filmom obloženih tableta  
50x1 filmom obloženih tableta  
56 filmom obloženih tableta  
84 filmom obloženih tableta  
90 filmom obloženih tableta  
100 filmom obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitati Uputu o lijeku.  
Za primjenu kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan dohvata pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage i svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Taw Pharma (Ireland) Limited  
104 Lower Baggot Street  
Dublin 2  
Irska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

7 filmom obloženih tableta: EU/1/09/559/001  
14 filmom obloženih tableta: EU/1/09/559/002  
28 filmom obloženih tableta: EU/1/09/559/003  
30 filmom obloženih tableta: EU/1/09/559/004  
50 filmom obloženih tableta: EU/1/09/559/005  
56 filmom obloženih tableta: EU/1/09/559/006  
84 filmom obloženih tableta: EU/1/09/559/007  
90 filmom obloženih tableta: EU/1/09/559/008  
100 filmom obloženih tableta: EU/1/09/559/009  
30x1 filmom obloženih tableta EU/1/09/559/010  
50x1 filmom obloženih tableta EU/1/09/559/011  
7 filmom obloženih tableta - blister s kalendarom: EU/1/09/559/012  
14 filmom obloženih tableta - blister s kalendarom: EU/1/09/559/013  
28 filmom obloženih tableta - blister s kalendarom: EU/1/09/559/014  
56 filmom obloženih tableta - blister s kalendarom: EU/1/09/559/015  
84 filmom obloženih tableta - blister s kalendarom: EU/1/09/559/016

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLOVOM PISMU**

Clopidogrel Taw Pharma 75 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER**

**BLISTER (kutije s 7, 14, 28, 30, 30x1, 50, 50x1, 56, 84, 90 i 100 tableta)**

**1. NAZIV LIJEKA**

Clopidogrel Taw Pharma 75 mg filmom obložene tablete

klopidogrel

**2. IME NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Taw Pharma (Ireland) Limited

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTER S KALENDAROM (kutije sa 7, 14, 28, 56 ili 84 tablete)**

**1. NAZIV LIJEKA**

Clopidogrel Taw Pharma 75 mg filmom obložene tablete

klopidogrel

**2. IME NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Taw Pharma (Ireland) Limited

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

Pon  
Uto  
Sri  
Čet  
Pet  
Sub  
Ned

tjedan 1

tjedan 2 (za kutije s 14, 28, 56 i 84 tableta)

tjedan 3 (za kutije s 28, 56 i 84 tableta)

tjedan 4 (za kutije s 28, 56 i 84 tableta)



## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacija za korisnika

### Clopidogrel Taw Pharma 75 mg filmom obložene tablete klopidogrel

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Clopidogrel Taw Pharma i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Clopidogrel Taw Pharma
3. Kako uzimati Clopidogrel Taw Pharma
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Clopidogrel Taw Pharma
6. Sadržaj pakiranja i dodatne informacije

#### 1. Što je Clopidogrel Taw Pharma i za što se koristi

Clopidogrel Taw Pharma sadrži klopidogrel i pripada skupini lijekova koji se nazivaju antitrombocitni lijekovi. Trombociti su vrlo mala krvna tjelešca, tzv. krvne pločice, koje se nakupljaju tijekom zgrušavanja krvi. Sprječavanjem tog nakupljanja, antitrombocitni lijekovi smanjuju mogućnost stvaranja krvnih ugrušaka (proces zvan tromboza).

Clopidogrel Taw Pharma uzimaju odrasli za sprječavanje stvaranja krvnih ugrušaka (tromba) u otvrdnutim krvnim žilama (arterijama), a taj poremećaj zove se aterotromboza i može dovesti do aterotrombotičkih događaja (kao što su moždani udar, srčani udar ili smrt).

Clopidogrel Taw Pharma Vam je propisan za sprječavanje stvaranja krvnih ugrušaka i smanjivanje opasnosti od ovih ozbiljnih događaja jer:

- imate otvrdnuće arterija (koje se još zove ateroskleroza) te
- ste već imali srčani udar, moždani udar ili imate stanje koje se zove bolest perifernih arterija ili
- osjećate jake bolove u prsima koji se nazivaju "nestabilnom anginom" ili "infarktom miokarda" (srčanim udarom). Liječnik vam je zbog toga možda ugradio stent u blokiranu ili suženu arteriju zbog ponovne uspostave djelotvornog protoka krvi. Liječnik Vam može propisati i acetilsalicilnu kiselinu (tvar koja se nalazi u brojnim lijekovima za ublažavanje bolova i snižavanje tjelesne temperature te za sprječavanje stvaranja krvnih ugrušaka)
- ste imali simptome moždanog udara koji nestaju u kratkom vremenskom razdoblju (što se još zove prolazni ishemijski napadaj) ili ishemijski moždani udar blage težine. Liječnik Vam može propisati i acetilsalicilatnu kiselinu počevši unutar prvih 24 sata.
- imate nepravilne otkucaje srca, što se naziva "atrijskom fibrilacijom", i ne možete uzimati lijekove koji se nazivaju "oralnim antikoagulansima" (antagoniste vitamina K), koji sprječavaju stvaranje novih ugrušaka te rast postojećih ugrušaka. Morali ste biti upozoreni da su "oralni antikoagulansi" učinkovitiji za tu bolest od acetilsalicilne kiseline ili kombinacije lijeka Clopidogrel Taw Pharma i acetilsalicilne kiseline. Liječnik vam je Clopidogrel Taw Pharma i acetilsalicilnu kiselinu smio propisati ako ne možete uzimati "oralne antikoagulanse" i u vas ne postoji rizik od jakog krvarenja.

## 2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Clopidogrel Taw Pharma

### Nemojte uzimati Clopidogrel Taw Pharma:

- ako ste alergični na klopidoogrel ili neki drugi sastojak ovog lijeka (navedenu u dijelu 6.).
- ako imate poremećaj koji izaziva krvarenje, kao što je, primjerice, želučani čir ili krvarenje u mozgu.
- ako patite od teške bolesti jetre.

Ako se bilo što od navedenog odnosi na Vas, ili niste sigurni, obratite se svom liječniku prije uzimanja lijeka Clopidogrel Taw Pharma.

### Upozorenja i mjere opreza:

Obratite se svojem liječniku prije nego što uzmete Clopidogrel Taw Pharma ako se na Vas odnosi bilo koje od dolje navedenih stanja:

- Ako postoji opasnost od krvarenja poput
  - medicinskih stanja kod kojih postoji opasnost od unutrašnjeg krvarenja (kao što je želučani čir),
  - poremećaja krvi zbog čega ste skloni unutrašnjim krvarenjima (krvarenje u tkivima, organima ili zglobovima),
  - nedavne teške ozljede,
  - nedavnog kirurškog zahvata (uključujući stomatološke zahvate),
  - planiranog kirurškog zahvata (uključujući stomatološke zahvate) u sljedećih sedam dana.
- Ako ste imali krvni ugrušak u arteriji u mozgu (ishemijski moždani udar) koji se pojavio unutar posljednjih sedam dana.
- Ako imate bolest bubrega ili jetre
- Ako ste imali alergiju ili reakciju na bilo koji lijek koji ste koristili za liječenje Vaše bolesti.
- Ako ste imali netraumatsko krvarenje u mozgu u povijesti bolesti.

Dok uzimate Clopidogrel Taw Pharma:

- Obavijestite svog liječnika ako planirate kirurški zahvat (uključujući stomatološke zahvate).
- Također, odmah obavijestite svog liječnika ukoliko se pojavi medicinsko stanje (koje se naziva "trombotična trombocitopenična purpura" ili "TTP") sa simptomima koji uključuju vrućicu i potkožne modrice koji se mogu pojaviti kao crvene točkice, sa ili bez neobjašnjivog teškog umora, zbunjenosti i žute boje kože ili očiju (žutica) (vidjeti dio 4. "Moguće nuspojave").
- Ako se porežete ili ozlijedite, možda će biti potrebno više vremena da se krvarenje zaustavi. To je povezano s načinom na koji lijek djeluje, jer sprječava mogućnost stvaranja krvnih ugrušaka. Za male posjekotine ili ozljede, kao što su, primjerice, porezotine nastale tijekom brijanja, ne treba se zabrinjavati. Ukoliko ste ipak zabrinuti zbog krvarenja, odmah obavijestite svog liječnika (vidjeti dio 4. "Moguće nuspojave").
- Vaš liječnik će možda odrediti da Vam se naprave pretrage krvi.

### Djeca i adolescenti

Ako ste imali alergiju ili reakciju na bilo koji lijek koji ste koristili za liječenje Vaše bolesti.

### Drugi lijekovi i Clopidogrel Taw Pharma

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući i one koje ste nabavili bez recepta.

Neki lijekovi mogu utjecati na djelovanje Clopidogrela Taw Pharma i obratno.

Posebno je važno obavijestiti liječnika ako uzimate

- lijekove koji mogu povećati rizik od krvarenja, na primjer:
  - o oralni antikoagulansi, lijekovi koji smanjuju zgrušavanje krvi,
  - o nesteroidni protuupalni lijekovi, koji se obično primjenjuju za liječenje bolnih i/ili upalnih stanja mišića ili zglobova,
  - o heparin ili bilo koji drugi lijek koji se daje putem injekcije za smanjivanje zgrušavanja krvi,
  - o tiklopidin, drugi antitrombotični lijek,

- selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina (uključujući, ali ne ograničeno na fluoksetin ili fluvoxamin), lijekove koji se obično koriste za liječenje depresije,
- rifampicin (koristi se za liječenje teških infekcija)
- omeprazol ili esomeprazol, lijekovi za smanjenje želučanih tegoba,
- flukonazol ili vorikonazol, lijekovi koji se primjenjuju za liječenje gljivičnih infekcija,
- efavirenz ili druge antiretrovirusne lijekove (primjenjuju se za liječenje HIV infekcije),
- karbamazepin, lijek koji se primjenjuje za liječenje nekih oblika epilepsije,
- moklobemid, lijek koji se primjenjuje za liječenje depresije,
- repaglinid, lijek za liječenje dijabetesa,
- paklitaksel, lijek za liječenje raka,
- opioide: dok se liječite klopidogrelom, potrebno je o tome obavijestiti svog liječnika prije nego što Vam propiše bilo koje opioide (koriste se za liječenje jake boli),
- rosuvastatin (koristi se za snižavanje razine kolesterola).

Ako osjećate jake bolove u prsima (zbog nestabilne angine ili srčanog udara), prolazni ishemijski napadaj ili ishemijski moždani udar blage težine, može vam biti propisan Clopidogrel Taw Pharma u kombinaciji s acetilsalicilnom kiselinom supstancom koja je prisutna u brojnim lijekovima za ublažavanje bolesti i snižavanje tjelesne temperature. Povremeno uzimanje acetilsalicilatne kiseline (ne više od 1.000 mg u 24 sata), općenito ne izaziva probleme, ali o produljenom uzimanju u drugim okolnostima morate razgovarati s liječnikom.

### **Clopidogrel Taw Pharma s hranom i pićem**

Clopidogrel Taw Pharma se može uzimati s obrokom ili bez obroka

### **Trudnoća i dojenje**

Ne preporučuje se uzimanje ovog lijeka tijekom trudnoće.

Ako ste trudni ili sumnjate na trudnoću, obavjestite svog liječnika ili ljekarnika prije nego što uzmete Clopidogrel Taw Pharma. Ako zatrudnite za vrijeme uzimanja lijeka Clopidogrel Taw Pharma, odmah se posavjetujte s liječnikom, jer nije preporučeno uzimati klopidogrel za vrijeme trudnoće.

Ovaj lijek se ne bi trebao primjenjivati tijekom dojenja.

Ako dojite ili planirate dojiti, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete bilo koji lijek.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Clopidogrel Taw Pharma ne bi trebao utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima ili strojevima.

### **Clopidogrel Taw Pharma sadrži laktozu**

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere (npr. laktozu), kontaktirajte Vašeg liječnika prije uzimanja ovog lijeka.

### **Clopidogrel Taw Pharma sadrži i hidrogenirano ricinusovo ulje**

To može uzrokovati želučane tegobe i proljev.

## **3. Kako uzimati Clopidogrel Taw Pharma**

Uvijek uzmete ovaj lijek točno onako kako su Vam rekli liječnik ili ljekarnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena je doza, uključujući za bolesnike s atrijskom fibrilacijom (nepravilni otkucaji srca), jedna tableta od 75 mg lijeka Clopidogrel Taw Pharma na dan oralno uz hranu ili bez nje, i to svakog dana u isto vrijeme.

Ako ste imali jake bolove u prsištu (nestabilna angina ili srčani udar), liječnik Vam u početku liječenja može jednokratno dati 300 mg ili 600 mg Clopidogrel Taw Pharma (4 ili 8 tableta od po 75 mg).

Nakon toga, preporučena doza Clopidogrel Taw Pharma je jedna tableta od 75 mg dnevno, kao što je prethodno opisano.

Ako ste imali simptome moždanog udara koji nestaju u kratkom vremenskom razdoblju (što se još zove prolazni ishemijski napadaj) ili ishemijski moždani udar blage težine, liječnik Vam u početku liječenja može jednokratno dati 300 mg lijeka Clopidogrel Taw Pharma (4 tablete od po 75 mg). Nakon toga, preporučena doza lijeka Clopidogrel Taw Pharma je jedna tableta od 75 mg dnevno, kao što je opisano iznad, s acetilsalicilatnom kiselinom tijekom 3 tjedna. Nakon toga, liječnik će propisati ili samo Clopidogrel Taw Pharma ili samo acetilsalicilatnu kiselinu.

Clopidogrel Taw Pharma trebate uzimati sve dok Vam ga liječnik propisuje.

**Ako uzmete više lijeka Clopidogrel Taw Pharma nego što ste trebali:**

Odmah morate kontaktirati liječnika ili najbliži odjel hitne medicinske pomoći zbog povećanog rizika od krvarenja.

**Ako ste zaboravili uzeti Clopidogrel Taw Pharma:**

Ako zaboravite uzeti jednu dozu lijeka Clopidogrel Taw Pharma, ali se toga sjetite u roku od 12 sati, odmah uzmite tabletu, a sljedeću tabletu uzmite u uobičajeno vrijeme.

Ukoliko se ne sjetite propuštene doze u roku od 12 sati, uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu tabletu.

Kod pakiranja od 7, 14, 28, 56 i 84 tablete (blister s kalendarom) možete provjeriti dan kad ste zadnji put uzeli tabletu lijeka Clopidogrel Taw Pharma tako da provjerite kalendar otisnut na blisteru.

**Ako prestanete uzimati Clopidogrel Taw Pharma:**

**Ne prekidajte liječenje osim ako Vam to ne savjetuje liječnik.** Prije prekida terapije kontaktirajte svog liječnika ili ljekarnika.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

#### **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi drugi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

**Odmah kontaktirajte svog liječnika ako primijetite:**

- vrućicu, znakove infekcije ili teškog umora; ti simptomi mogu biti posljedica rijetkog smanjenja broja nekih krvnih stanica;
- znakove oštećenja funkcije jetre kao što su žuta boja kože ili očiju (žutica), bez obzira jesu li povezani s krvarenjem koje se pojavljuje kao crvene točkice ispod kože i/ili zbunjenošću (vidjeti dio 2 "Upozorenja i mjere opreza");
- oticanje u ustima ili kožni poremećaji kao što su osip i svrbež te mjehurići na koži; ovi simptomi mogu biti znakovi alergijske reakcije.

**Najčešća prijavljena nuspojava lijeka Clopidogrel Taw Pharma jest krvarenje.** Krvarenje se može pojaviti u obliku krvarenja u želucu ili crijevima, modrica, hematoma (neobičajeno krvarenje ili modrica ispod kože), krvarenja iz nosa, krvi u mokraći. U malom broju slučajeva, također su zabilježena krvarenja u oku, glavi, plućima ili zglobovima.

**Ako pri uzimanju lijeka Clopidogrel Taw Pharma imate produljeno krvarenje**

Ako se porežete ili ozlijedite, može trajati dulje nego obično da krvarenje prestane. To je povezano s načinom na koji djeluje Vaš lijek, jer sprječava mogućnost stvaranja krvnih ugrušaka. Za manje posjekotine i ozljede, primjerice nastale prilikom brijanja ili kad se sami porežete, to obično nije bitno. Ukoliko ste ipak zabrinuti zbog krvarenja, odmah obavijestite svog liječnika (vidjeti dio 2. "Upozorenja i mjere opreza").

## **Ostale zabilježene nuspojave uključuju:**

Česte nuspojave (javljaju se kod manje od 1 od 10 korisnika): proljev, bol u truhu, loša probava ili žgaravica.

Manje česte nuspojave (javljaju se kod manje od 1 od 100 korisnika): glavobolja, ulkus želuca, povraćanje, mučnina, zatvor, povećano stvaranje plinova u želucu ili crijevima, osip, svrbež, omaglica, osjećaj trnaca i utrnulosti.

Rijetke nuspojave (javljaju se kod manje od 1 od 1000 korisnika): vrtoglavica, povećane grudi kod muškaraca.

Vrlo rijetke nuspojave (javljaju se kod manje od 1 od 10 000 korisnika): žutica; jaka bol u truhu ili bez bolova u leđima; vrućica, teškoće pri disanju, ponekad povezane s kašljem; generalizirane alergijske reakcije (primjerice, sveukupni osjećaj vrućine s iznenadnom općom nelagodnom do nesvjestice); oticanje u ustima; mjehurići na koži; kožne alergijske reakcije; upala u usnoj šupljini (stomatitis); pad krvnoga tlaka; zbunjenost; halucinacije; bol u zglobovima; bol u mišićima; poremećaj okusa ili gubitak osjeta okusa hrane.

Nuspojave s nepoznatom učestalošću (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka): reakcije preosjetljivosti s bolovima u prsnoj koži ili truhu, simptomi niske razine šećera u krvi koji ne prolaze.

Dodatno, Vaš liječnik može naći promjene u rezultatima pretraga krvi ili urina.

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u [Dodatku V](#).

Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati Clopidogrel Taw Pharma**

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru nakon "EXP". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage i svjetlosti.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Clopidogrel Taw Pharma sadrži**

Djelatna tvar je klopidogrel. Jedna filmom obložena tableta sadrži 75 mg klopidogrela (u obliku klopidogrel hidroklorida).

Ostali sastojci su:

- Jezgra tablete: mikrokristalinična celuloza, silicijev dioksid, koloidni, bezvodni, kros повідon (tip A), makrogol 6000, hidrogenizirano ricinusovo ulje (vidjeti dio 2 "Clopidogrel Taw Pharma sadrži hidrogenizirano ricinusovo ulje")
- Filmska ovojnica: polivinilni alkohol, titanijev dioksid (E171), crveni željezov oksid (E172), žuti željezov oksid (E172), talk i makrogol 3000.

### **Kako Clopidogrel Taw Pharma izgleda i sadržaj pakiranja**

Filmom obložene tablete su ružičaste, okrugle i bikonveksne.

Dostupne su kutije sa 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90 i 100 filmom obloženih tableta u blisteru.

Dostupne su kutije sa 7, 14, 28, 56, 84 filmom obloženih tableta u blisterima s kalendarom.

Dostupne su kutije s 30x1 i 50x1 filmom obloženih tableta u perforiranim blisterima s jediničnom dozom.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet i proizvođači:**

Taw Pharma (Ireland) Limited

104 Lower Baggot Street

Dublin 2

Irska

### **Proizvođači:**

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

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet:

#### **België/Belgique/Belgien**

Mylan bvba/sprl

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

#### **Lietuva**

Mylan Healthcare UAB

Tel: +370 5 205 1288

#### **България**

Майлан ЕООД

Тел: +359 2 44 55 400

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Mylan bvba/sprl

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00  
(Belgique/Belgien)

#### **Ceská republika**

Mylan Healthcare CZ s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

#### **Magyarország**

Mylan EPD Kft

Tel: + 36 1 465 2100

#### **Danmark**

Viatrix ApS

Tlf: +45 28 11 69 32

#### **Malta**

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

#### **Deutschland**

Viatrix Healthcare GmbH

Tel: + 49 800 0700 800

#### **Nederland**

Mylan B.V

Tel: + 31 (0)20 426 3300

#### **Eesti**

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal

Tel: + 372 6363 052

#### **Norge**

Viatrix AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

#### **Ελλάδα**

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ

Τηλ: +30 210 993 6410

#### **Österreich**

Arcana Arzneimittel GmbH

Tel: +43 1 416 24 18

#### **España**

Viatrix Pharmaceuticals, S.L.U.

Tel: + 34 900 102 712

#### **Polska**

Mylan Healthcare Sp.z.o.o

Tel: +48 22 546 64 00

**France**

Viartis Santé  
Tél: +33 4 37 25 75 00

**Hrvatska**

Mylan Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 1 23 50 599

**Ireland**

Mylan Ireland Limited  
Tel: +353 1 8711600

**Ísland**

Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Mylan Italia S.r.l.  
Tel: + 39 02 612 46921

**Κύπρος**

Varnavas Hadjipanayis Ltd  
Τηλ: + 357 2220 7700

**Latvija**

Mylan Healthcare SIA  
Tel: +371 676 055 80

**Portugal**

Mylan, Lda.  
Tel: + 351 21 412 72 56

**România**

BGP Products SRL  
Tel: +40 372 579 000

**Slovenija**

Mylan Healthcare d.o.o.  
Tel: + 386 1 23 63 180

**Slovenská republika**

Viartis Slovakia s.r.o  
Tel: +421 2 32 199 100

**Suomi/Finland**

Viartis OY  
Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Sverige**

Viartis AB  
Tel: + (0)8 630 19 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Mylan IRE Healthcare Limited  
Tel: +353 18711600

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u <mjesec/GGGG>**

Detaljnije informacije dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove:  
<http://www.ema.europa.eu/>