

DODATEK I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Klopidogrel Taw Pharma 75 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 13 mg hidrogeniranega ricinusovega olja.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Rožnate, okrogle in bikonveksne filmsko obložene tablete.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Sekundarno preprečevanje aterotrombotičnih dogodkov

Klopidogrel je indiciran pri:

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

Pri bolnikih z zmernim do zelo tveganim prehodnim ishemičnim napadom (TIA - Transient Ischemic Attack) ali manjšo ishemično možgansko kapjo (IMK)

Klopidogrel je v kombinaciji z ASA indiciran pri:

- odraslih bolnikov z zmernim do zelo tveganim TIA (ocena ABCD₂¹ ≥ 4) ali manjšo IMK (ocena NIHSS² ≤ 3) v 24 urah po TIA ali IMK.

Preprečevanje aterotrombotičnih in trombemboličnih dogodkov pri atrijski fibrilaciji

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

Za dodatne informacije glejte poglavje 5.1.

¹ Starost, krvni tlak, klinične značilnosti, trajanje, diagnoza sladkorne bolezni.

² Lestvica National Institutes of Health Stroke Scale.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

- Odrasli in starejši bolniki

Klopidogrel dajemo kot enkratni dnevni odmerek po 75 mg.

Pri bolnikih z akutnim koronarnim sindromom:

- Akutni koronarni sindrom brez elevacije ST spojnice (nestabilna angina ali miokardni infarkt brez Q zobca): zdravljenje je potrebno začeti z enkratnim polnilnim odmerkom 300 mg ali 600 mg klopidogrela. 600 mg polnilni odmerek pride v poštev pri bolnikih < 75 let, pri katerih je predviden perkutani koronarni poseg (glejte poglavje 4.4). Zdravljenje s klopidogrelom je treba nadaljevati s 75 mg enkrat na dan (s 75 mg do 325 mg acetilsalicilne kisline (ASA) dnevno). Ker so bili visoki odmerki ASA povezani s povišanim tveganjem za krvavitve, se priporoča, da odmerek ASA ni večji od 100 mg. Optimalno trajanje zdravljenja še ni bilo formalno potrjeno. Podatki iz kliničnih preskušanj podpirajo uporabo do 12 mesecev, največjo korist pa so opazili po 3 mesecih (glejte poglavje 5.1).
- Akutni miokardni infarkt z elevacijo ST spojnice: klopidogrel je potrebno dajati v enkratnem dnevnem odmerku 75 mg, zdravljenje pa je potrebno začeti s 300 mg polnilnim odmerkom v kombinaciji z ASA ter z/brez uporabe trombolitikov. Pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravili in so starejši od 75 let, je treba zdravljenje s klopidogrelom začeti brez polnilnega odmerka. S kombiniranim zdravljenjem je potrebno začeti čim prej po nastopu simptomov in z njim nadaljevati vsaj štiri tedne. Koristnosti zdravljenja s kombinacijo klopidogrela in ASA, ki bi bilo daljše od štirih tednov, v tem okviru niso preučevali (glejte poglavje 5.1).

Odrasli bolniki z zmernim do zelo tveganim TIA ali manjšo IMK:

Odrasli bolniki z zmernim do zelo tveganim TIA (ocena ABCD2 \geq 4) ali manjšo IMK (NIHSS \leq 3) morajo dobiti polnilni odmerek 300 mg klopidogrela, nato pa 75 mg klopidogrela enkrat na dan in ASA (od 75 do 100 mg enkrat na dan). Zdravljenje s klopidogrelom in ASA je treba začeti v 24 urah po dogodku in ga nadaljevati 21 dni, nato sledi zdravljenje z enim samim antiagregacijskim zdravilom.

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

Če bolnik izpusti odmerek:

- če je zamuda manj kot 12 ur po pravem času: bolnik naj odmerek vzame takoj, potem pa naslednji odmerek ob pravem času.
- če je zamuda več kot 12 ur: bolnik naj naslednji odmerek vzame ob pravem času; odmerka ne sme podvojiti.

- *Pediatrična populacija*

Klopidogrel naj se pri otrocih ne uporablja iz razlogov, ki zadevajo učinkovitost (glejte poglavje 5.1).

- *Okvara ledvic*

Terapevtske izkušnje pri bolnikih z ledvično okvaro so omejene (glejte poglavje 4.4).

- *Okvara jeter*

Terapevtske izkušnje pri bolnikih z zmerno jetrno boleznijo, ki imajo lahko hemoragično diatezo, so omejene (glejte poglavje 4.4).

Način uporabe

peroralna uporaba

Bolnik lahko zdravilo vzame s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Krvavitve in hematološke motnje

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

Tako kot druge antitrombotike tudi klopidogetrel previdno uporabljamo pri bolnikih, pri katerih zaradi poškodbe, kirurškega posega ali drugih patoloških stanj obstaja tveganje za povečano krvavitev, in pri bolnikih, ki so na zdravljenju z ASA, s heparinom, z zaviralci glikoproteina IIb/IIIa ali z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAID-ji), vključno z zaviralci ciklooksigenaze-2 (COX-2), selektivnimi zaviralci privzema serotonina (SSR-ji) ali z močnimi induktorji CYP2C19 ali drugimi zdravili, povezanimi s tveganjem za pojav krvavitve, kot je pentoksifilin (glejte poglavje 4.5). Bolnike zaradi znakov krvavitve, vključno s prikrito krvavitvijo, skrbno spremljamo, zlasti prve tedne zdravljenja in/ali po invazivnih kardioloških postopkih ali kirurških posegih. Sočasno dajanje klopidogetrela in peroralnih antikoagulantov se ne priporoča, ker se lahko okrepi krvavitev (glejte poglavje 4.5).

Če je pri bolniku predviden kirurški poseg in antitrombotični učinek zato ni zaželen, klopidogetrel ukinemo sedem dni pred kirurškim posegom. Pred vsakim načrtovanim kirurškim posegom in preden vzamejo katerokoli novo zdravilo, morajo bolniki zdravnika in zobozdravnika obvestiti, da jemljejo klopidogetrel.

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

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

Uporaba polnilnega odmerka 600 mg klopidogetrela ni priporočljiva pri bolnikih z akutnim koronarnim sindromom brez elevacije ST spojnice in starostjo ≥ 75 let zaradi povečanega tveganja za krvavitev v tej populaciji.

Trombotična trombocitopenična purpura (TTP)

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

Pridobljena hemofilija

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

Nedavna ishemična možganska kap

- *Uvedba zdravljenja*
 - Bolnikom z akutno manjšo IMK ali zmernim do zelo tveganim TIA je treba uvesti dvojno antiagregacijsko zdravljenje (klopidogetrel in ASA) najkasneje v 24 urah po dogodku.

- Podatkov o koristih in tveganjih kratkotrajnega dvojnega antiagregacijskega zdravljenja pri bolnikih z akutno manjšo IMK ali zmernim do zelo tveganim TIA z anamnezo (netravmatske) intrakranialne krvavitve ni.
- Pri bolnikih z IMK, ki ni manjša, je treba monoterapijo s klopidogetrom začeti šele po prvih 7 dneh po dogodku.
- *Bolniki z IMK, ki ni manjša (NIHSS > 4)*
Zaradi pomanjkanja podatkov uporaba dvojnega antiagregacijskega zdravljenja ni priporočljiva (glejte poglavje 4.1).
- *Bolniki z nedavno manjšo IMK ali zmernim do zelo tveganim TIA, pri katerih je indiciran ali načrtovan interventni poseg*
Ni podatkov, ki bi podpirali uporabo dvojnega antiagregacijskega zdravljenja pri bolnikih, pri katerih je indicirano zdravljenje s karotidno endarterektomijo ali znotrajžilno trombektomijo, ali pri bolnikih z načrtovano trombolizo ali antikoagulantnim zdravljenjem. Dvojno antiagregacijsko zdravljenje v takšnih primerih ni priporočljivo.

Citokrom P450 2C19 (CYP2C19)

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

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

Pričakuje se, da uporaba zdravil, ki inducirajo CYP2C19 aktivnost, vodi v zvišanje vrednosti aktivnega metabolita klopidogetra in s tem v potenciranje nevarnosti krvavitve. Iz previdnosti se zato sočasna uporaba močnih CYP2C19 induktorjev odsvetuje (glejte poglavje 4.5).

Substrati CYP2C8

Pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo s klopidogetrom in zdravili, ki so substrati CYP2C8, je priporočljiva previdnost (glejte poglavje 4.5).

Navzkrižne reakcije med tienopiridini

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

Ledvična okvara

Zaradi pomanjkanja izkušenj pri zdravljenju bolnikov z ledvično okvaro klopidogetrel tem bolnikom dajemo previdno (glejte poglavje 4.2).

Jetrna okvara

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

Pomožne snovi

Zdravilo vsebuje hidrogenirano ricinusovo olje, ki lahko razdraži želodec in povzroči drisko.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravila, povezana s tveganjem pojava krvavitev: Zaradi potencialno aditivnega učinka je povečano tveganje pojava krvavitev. Previdnost je potrebna pri sočasnem zdravljenju z zdravili, povezanimi s tveganjem pojava krvavitev (glejte poglavje 4.4).

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

Zaviralci glikoproteina IIb/IIIa: klopidogetel moramo uporabljati previdno pri bolnikih, ki prejema sočasno zaviralce glikoproteina IIb/IIIa (glejte poglavje 4.4).

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

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

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

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

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

Drugo sočasno zdravljenje

Induktorji CYP2C19

Klopidogetel se s CYP2C19 delno metabolizira v aktiven metabolit, zato je pričakovati, da uporaba zdravil, ki inducirajo aktivnost tega encima, vodi v zvišanje vrednosti aktivnega metabolita klopidogetela.

Rifampicin je močan induktor CYP2C19, kar vodi tako v zvišanje vrednosti aktivnega metabolita klopidogetela, kot v inhibicijo agregacije trombocitov, to pa lahko potencira nevarnost krvavitve. Iz previdnosti se zato sočasna uporaba močnih CYP2C19 induktorjev odsvetuje (glejte poglavje 4.4).

Inhibitorji CYP2C19

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

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

Zaviralci protonske črpalke (PPI)

Če sta bila klopidogrel in omeprazol uporabljena skupaj istočasno ali v presledku 12 ur, se je izpostavljenost aktivnemu presnovku klopidogrela zmanjšala za 45 % (polnilni odmerek) oz. 40 % (vzdrževalni odmerek). Povprečno zavrtje agregacije trombocitov se je zmanjšalo za 39 % (polnilni odmerek) oz. 21 % (vzdrževalni odmerek). Pričakovati je mogoče, da ima podobno medsebojno delovanje s klopidogrelom tudi esomeprazol.

Opazovalne in klinične študije so dale razhajajoče se podatke o kliničnih posledicah tega farmakokinetičnega/farmakodinamskega medsebojnega delovanja, kar zadeva večje kardiovaskularne dogodke. Zaradi previdnosti se je treba izogniti sočasni uporabi omeprazola ali esomeprazola (glejte poglavje 4.4).

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

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

Okrepljeno protiretrovirusno zdravljenje (ART– anti-retroviral therapies):

Bolniki s HIV, zdravljeni z okrepljenimi ART, imajo veliko tveganja za žilne dogodke.

Pri bolnikih s HIV, ki so prejeli z ritonavirjem ali kobicistatom okrepljeno ART, so ugotavljali značilno zmanjšanje inhibicije trombocitov. Čeprav je klinični pomen teh izsledkov negotov, so bila zabeležena spontana poročila bolnikov, okuženih s HIV in zdravljenih z okrepljenim ART z ritonavirjem, ki so se jim po odstranitvi obstrukcije pojavile ponovne zapore, ali pa so se jim trombotični dogodki pojavili med shemo polnilnega zdravljenja s klopidogrelom. Povprečna inhibicija trombocitov se lahko med sočasno uporabo klopidogrela in ritonavirja zmanjša. Zato odsvetujemo sočasno uporabo klopidogrela z okrepljenimi ART.

Druga zdravila

Da bi proučili možnosti za farmakodinamične in farmakokinetične interakcije, so številne klinične študije izvedli tudi z drugimi zdravili. Pri sočasnem jemanju klopidogrela ter atenolola in nifedipina ali obeh niso opazili nobenih klinično pomembnih farmakodinamičnih interakcij. Na farmakodinamiko klopidogrela tudi ni pomembno vplivalo sočasno jemanje fenobarbitala, ali estrogena.

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

Podatki študije CAPRIE kažejo, da je sočasno jemanje fenitoina in tolbutamid, ki se presnavljata s CYP2C9, sočasno s klopidogrelom varno uporabljata.

Zdravila, ki so substrati CYP2C8: Klopidogrel je pri zdravih prostovoljcih povečal izpostavljenost repaglinida. *In vitro* študije kažejo, da je povečana izpostavljenost repaglinida posledica zaviranja

CYP2C8 z glukuronidnim presnovkom klopidogetra. Zaradi tveganja za povečanje plazemskih koncentracij, je pri sočasnem dajanju klopidogetra in drugih zdravil, ki se primarno presnavljajo preko CYP2C8 (npr. repaglinid, paklitaksel), potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

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

Tako kot to velja za druge peroralne zaviralce P2Y₁₂, lahko sočasna uporaba opioidnih agonistov upočasni in zmanjša absorpcijo klopidogetra, verjetno zaradi upočasnitve praznjenja želodca. Klinični pomen tega ni znan. Pri bolnikih z akutnim koronarnim sindromom, ki potrebujejo sočasno uporabo morfina ali drugih opioidnih agonistov, razmislite o uporabi parenteralnega antiagregacijskega zdravila.

Rosuvastatin:

Ugotovljeno je, da uporaba enega 300-mg odmerka klopidogetra poveča izpostavljenost bolnikov rosuvastatinu za 2-krat (glede na AUC) oz. za 1,3-krat (glede na C_{max}), ponavljajoča se uporaba 75-mg odmerka klopidogetra pa za 1,4-krat (glede na AUC) in brez vpliva na C_{max}.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

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

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

Dojenje

Ni znano, ali se klopidogetel pri človeku izloča v materinem mleku. Študije na živalih so pokazale, da se klopidogetel izloča v materinem mleku. Iz varnostnih razlogov naj se z dojenjem med zdravljenjem z zdravilom Klopidogetel Taw Pharma, ne nadaljuje.

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Klopidogetel nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

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

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

V študiji CAPRIE je bila pri bolnikih, ki so se zdravili s klopidogetrom ali z ASA, skupna incidenca vseh krvavitev 9,3 %. Incidenca hujših primerov je bila podobna za klopidogetrom in za ASA.

V študiji CURE število velikih krvavitev s klopidogetrom in ASA ni bilo prekoračeno v sedmih dneh po koronarni premostitveni operaciji pri bolnikih, ki so zdravljenje prekinili več kot pet dni pred kirurškim posegom. Pri bolnikih, ki so se zdravili do pet dni pred koronarno premostitveno operacijo, je bil delež dogodkov 9,6 % za klopidogetrom in ASA in 6,3 % za placebo in ASA.

V študiji CLARITY je v skupini bolnikov, ki so se zdravili s klopidogetrom in ASA, prišlo do splošnega povečanja krvavitev v primerjavi s skupino, ki je jemala placebo in ASA. Incidenca večjih krvavitev je bila v obeh skupinah podobna. To je veljalo tudi za podskupine bolnikov, opredeljene z določenimi izhodiščnimi značilnostmi in tipom fibrinolitičnega ali heparinskega zdravljenja.

V študiji COMMIT je bil skupni delež večjih necerebralnih krvavitev ali cerebralne krvavitve majhen in podoben v obeh skupinah.

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

Tabelarni seznam neželenih učinkov

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

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki, neznana pogostnost*
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		trombocitopenija, levkopenija, eozinofilija	nevtropenija, vključno s hudo nevtropenijo	trombotična trombocitopenična purpura (TTP) (glejte poglavje 4.4), aplastična anemija, pancitopenija, agranulocitoza, huda trombocitopenija, pridobljena hemofilija A, granulocitopenija, anemija
Srčne bolezni				Kounisov sindrom (vazospastična alergijska angina / alergijski miokardni infarkt) v okviru preobčutljivostne reakcije zaradi klopidogetrola*

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki, neznana pogostnost*
Bolezni imunskega sistema				serumska bolezen, anafilaktoidne reakcije, navzkrižna preobčutljivost med tienopiridini (kot sta tiklopidin in prasugrel) (glejte poglavje 4.4)*, avtoimuni inzulinski sindrom, ki lahko vodi v resno hipoglikemijo, še posebej pri bolnikih s HLA DRA4 podtipom (pogostejši v japonski populaciji)*
Psihiatrične motnje				halucinacije, zmedenost
Bolezni živčevja		intrakranialna krvavitev (opisani so primeri s smrtnim izidom), glavobol, parestezije, omotica		motnje okusa, agevzija
Očesne bolezni		krvavitve v očesu (veznica, oko, mrežnica)		
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			vrtočlavinica	
Žilne bolezni	hematom			resne krvavitve, krvavitev operacijske rane, vaskulitis, hipotenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	epistaksa			krvavitve v dihalih (hemoptiza, pljučna krvavitve), bronhospazem, intersticijski pnevmonitis, eozinofilna pljučnica
Bolezni prebavil	krvavitev v prebavila, driska, bolečine v trebuhu, dispepsija	želodčna razjeda in razjeda na dvanajstniku, gastritis, bruhanje, navzea, zaprtje, flatulenca	retroperitonealna krvavitve	krvavitev v prebavila in retroperitonealna krvavitve s smrtnim izidom, pankreatitis, kolitis (vključno z ulceroznim ali limfocitnim kolitisom), stomatitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov				akutna jetrna odpoved, hepatitis, nenormalni testi jetrne funkcije

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki, neznana pogostnost*
Bolezni kože in podkožja	modrice	izpuščaj, srbenje, kožne krvavitve (purpura)		bulozni dermatitis (toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem, akutna generalizirana eksantemska pustuloza (AGEP)), angioedem, z zdravili povzročeni sindrom preobčutljivosti (sindrom DIHS, Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome), kožni izpuščaj z eozinofilijo in sistemskimi simptomi, kot posledica zdravljenja z zdravilom (sindrom DRESS, Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms), eritematozni ali ekfoliativni izpuščaj, urtikarija, ekcem, lihen planus
Motnje reprodukcije in dojk			ginekomastija	
Bolezni mišičnoskeletnega sistema in vezivnega tkiva				mišično-skeletne krvavitve (hemartroza), artritis, artralgijska, mialgijska
Bolezni sečil		hematurija		glomerulonefritis, povečana vrednost kreatinina v krvi
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	krvavitve na mestu vboda			zvišana telesna temperatura
Preiskave		podaljšan čas krvavitve, zmanjšano število nevtrofilcev, zmanjšano število trombocitov		

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

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

4.9 Preveliko odmerjanje

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antitrombotična zdravila, zaviralci agregacije trombocitov brez heparina, oznaka ATC: B01AC-04.

Mehanizem delovanja

Klopidozel je predzdravilo in eden njegovih presnovkov zavira agregacijo trombocitov. Encimi CYP450 morajo presnoviti klopidozel, da nastane aktivni presnovek, ki zavira agregacijo trombocitov. Aktivni presnovek klopidozela selektivno zavira vezavo adenozin-difosfata (ADP) na njegov trombocitni receptor P2Y₁₂ in nadaljnjo aktivacijo glikoproteinskega kompleksa GP IIb/IIIa z ADP, s čimer zavre agregacijo trombocitov. Zaradi ireverzibilne vezave se učinek na izpostavljene trombocite ohrani vso njihovo preostalo življenjsko dobo (približno 7–10 dni) in normalno delovanje trombocitov se obnovi s hitrostjo, ki je v skladu s spremembo trombocitov. Zavrtja je tudi agregacija trombocitov, ki jo izzovejo drugi agonisti kot ADP, ker pride do blokade ojačenja trombocitne aktivacije s sproščenim ADP.

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

Farmakodinamični učinki

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

Klinična učinkovitost in varnost

Varnost in učinkovitost klopidozela so vrednotili v 7 dvojno slepih študijah, v katere je bilo vključenih več kot 100.000 bolnikov: študija CAPRIE je obsegala primerjavo klopidozela in ASA, v študijah CURE, CLARITY, COMMIT, CHANCE, POINT in ACTIVE-A pa so primerjali klopidozel s placebom; oboje pa so bolniki dobivali v kombinaciji z ASA in drugo standardno terapijo.

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

Študija CAPRIE je vključevala 19.185 bolnikov z aterosklerozo, ki se je odrazila z nedavnim miokardnim infarktom (<35 dni), ishemično možgansko kapjo (med 7 dni in 6 meseci) ali razvito periferno arterijsko boleznijo (PAD). Bolniki so bili naključno razdeljeni v skupine, ki so jemale 75 mg klopidozela na dan ali 325 mg ASA na dan, spremljali so jih od 1 leto do 3 leta. V podskupini z MI je večina bolnikov jemala ASA prvih nekaj dni po akutnem MI.

Klopidozel je pomembno zmanjšal incidenco novih ishemičnih dogodkov (sestavljeno opazovani dogodek MI, ishemična možganska kap in žilna smrt) v primerjavi z ASA. Pri analizi vključenih bolnikov (*intention to treat analysis*) so v skupini, ki je jemala klopidozel, opazili 939 dogodkov, v skupini, ki je jemala ASA, pa 1.020 dogodkov (zmanjšanje relativnega tveganja /RT/: 8,7 %, 95-

odstotni interval zaupanja /IZ/: 0,2 do 16,4; $p = 0,045$), kar ustreza preprečevanju pojava novega ishemičnega dogodka na vsakih 1.000 bolnikov, zdravljenih 2 leti, dodatnim 10 (IZ: 0 do 20) bolnikom. Analiza skupne umrljivosti kot sekundarnega opazovanega dogodka ni pokazala pomembne razlike med klopidogetrom (5,8 %) in ASA (6 %).

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

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

Akutni koronarni sindrom

Študija CURE je vključevala 12.562 bolnikov z akutnim koronarnim sindromom brez elevacije ST spojnice (nestabilna angina ali miokardni infarkt brez Q zobca) do 24 ur po zadnji epizodi bolečine v prsih ali simptomih, konsistentnih z ishemijo. Bolniki so morali imeti bodisi spremembe elektrokardiograma (EKG), združljive z novo ishemijo, ali povišane srčne encime ali troponin I ali T na najmanj dvakratno zgornjo mejo normalnega. Bolniki so bili naključno razporejeni v skupino, ki je prejela klopidogetel (polnilni odmerek 300 mg, nato 75 mg/dan, $n=6.259$) ali skupino, ki je prejela placebo ($n = 6.303$), oboje prejeta v kombinaciji z ASA (75-325 mg enkrat na dan) in drugimi standardnimi terapijami. Bolniki so bili zdravljeni do enega leta. V študiji CURE je 823 (6,6 %) bolnikov sočasno prejelo terapijo z antagonisti receptorjev glikoproteinov IIb/IIIa. Heparine so uporabljali pri več kot 90 % bolnikov, sočasna uporaba heparinske terapije ni pomembno vplivala na relativni delež krvavitev med klopidogetrom in placebom.

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

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

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

Rezultati, pridobljeni pri populacijah z različnimi karakteristikami (npr. nestabilna angina, MI brez Q zobca, visoka do nizka raven tveganja, diabetes, potreba po revaskularizaciji, spol, starost, itd), so

skladni z rezultati primarne analize. Zlasti post hoc analiza podatkov 2172 bolnikov (17 % celotne populacije CURE), ki so jim namestili žilno opornico (Stent-CURE), je ob klopidogetrelu v primerjavi s placebom pokazala značilno, 26,2 % zmanjšanje RT za sestavljen primarni opazovani dogodek (srčno-žilna smrt, miokardni infarkt, možganska kap) in tudi značilno, 23,9 % zmanjšanje RT za drug sestavljen primarni opazovani dogodek (srčno-žilna smrt, miokardni infarkt, možganska kap ali neodzivna ishemija). Poleg tega varnostne značilnosti klopidogetrela v tej podskupini bolnikov niso bile skrb zbujačoe. Rezultati te podskupine se torej skladajo s celotnimi rezultati preskušanja.

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

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

V študijo CLARITY je bilo vključenih 3.491 bolnikov v 12 urah po nastopu akutnega miokardnega infarkta z elevacijo ST spojnice, ki so bili predvideni za trombolitično terapijo. Bolniki so dobivali klopidogetrel (300 mg polnilni odmerek, nato pa 75 mg na dan, n=1.752) ali placebo (n=1.739), oboje v kombinaciji z ASA (150 mg do 325 mg kot polnilni odmerek, nato 75 mg do 162 mg na dan), fibrinolitičnim sredstvom in po potrebi heparinom. Bolnike so spremljali 30 dni. Primarni opazovani dogodki so bili navzočnost zamašene arterije (povezane z infarktom) na angiogramu pred odpustom ali smrt ali ponovni miokardni infarkt pred koronarno angiografijo. Pri bolnikih, pri katerih ni bila opravljena angiografija, sta bila primarna opazovana dogodka smrt ali ponovni miokardni infarkt do 8. dneva oziroma do odpusta. Populacijo bolnikov je sestavljalo 19,7 % žensk in 29,2 % bolnikov v starosti ≥ 65 let. Skupno 99,7 % bolnikov je dobivalo fibrinolitike (fibrinsko specifične: 68,7 %, nefibrinsko specifične: 31,1 %), 89,5 % heparin, 78,7 % zaviralce adrenergičnih receptorjev beta, 54,7 % zaviralce ACE in 63 % statine.

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

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

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

Deeskalacija zaviralcev P2Y₁₂ pri akutnem koronarnem sindromu (AKS)

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

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

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

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

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

Primarni izid, sestavljeni dogodek srčno-žilne smrti, možganske kapi, nujne revaskularizacije in krvavitve ≥ 2 po BARC (*Bleeding Academic Research Consortium*), se je 1 leto po AKS pojavil pri 43 bolnikih (13,4 %) v skupini z deeskaliranim DAPT in pri 85 bolnikih (26,3 %) v skupini z nespremenjenim DAPT ($p < 0,01$). Ta statistično značilna razlika je bil predvsem posledica manjšega števila krvavitev, medtem ko razlik v ishemičnih opazovanih dogodkih ni bilo ($p = 0,36$); krvavitve BARC ≥ 2 so bile manj pogoste v skupini z deeskaliranim DAPT (4,0 %) kot v skupini z nespremenjenim DAPT (14,9 %) ($p < 0,01$). Krvavitve, opredeljene kot vsi BARC, so se pojavile pri 30 bolnikih (9,3 %) v skupini z deeskaliranim DAPT in pri 76 bolnikih (23,5 %) v skupini z nespremenjenim DAPT ($p < 0,01$).

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

To randomizirano, odprto preskušanje je vključilo 2.610 bolnikov z AKS in pozitivnimi biološkimi označevalci po uspešni PKI. Bolnike so randomizirali bodisi na prejemanje prasugrela 5 ali 10 mg/dan (od 0. do 14. dne) (n = 1306) bodisi na prejemanje prasugrela 5 ali 10 mg/dan (od 0. do 7. dne) s poznejšim deeskaliranjem na 75 mg klopidogeta na dan (od 8. do 14. dne) (n = 1304) v kombinaciji z ASA (< 100 mg/dan). Štirinajsti dan so opravili preskušanje funkcije trombocitov (PFT - *platelet function testing*). Bolniki, ki so prejeli le prasugrel, so nadaljevali jemanje prasugrela v obdobju 11,5 meseca.

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

Primarni opazovani dogodek (kombinirana pojavnost SŽ smrti, MI, možganske kapi in krvavitev ≥ 2 po BARC po 12 mesecih) je bil dosežen in to dokazuje neinferiornost. – Enega od dogodkov je imelo 95 bolnikov (7 %) v skupini z vodeno deeskalacijo in 118 bolnikov (9 %) v kontrolni skupini (p za neinferiornost = 0,0004). Vodena deeskalacija ni povečala ne kombiniranega tveganja za ishemične

dogodke (2,5 % v skupini z deeskalacijo in 3,2 % v kontrolni skupini, p za neinferiornost = 0,0115) ne ključnega sekundarnega opazovanega dogodka, krvavitve ≥ 2 po BARC (5 % v skupini z deeskalacijo in 6 % v kontrolni skupini, $p = 0,23$). Kumulativna pojavnost vseh krvavitev (razredi od 1 do 5 po BARC) je bila 9 % (114 dogodkov) v skupini z vodeno deeskalacijo in 11 % (137 dogodkov) v kontrolni skupini ($p = 0,14$).

Dvojno antiagregacijsko zdravljenje (DAPT – Dual Antiplatelet Therapy) pri akutni manjši IMK ali zmernim do zelo tveganim TIA

DAPT s kombinacijo klopidogetela in ASA so kot zdravljenje za preprečevanje možganske kapi po akutni manjši IMK ali TIA z zmernim do velikim tveganjem ocenili v dveh randomiziranih, od raziskovalcev sponzoriranih študijah (ISS – *investigator-sponsored studies*), CHANCE in POINT, s podatki izidov o klinični varnosti in učinkovitosti.

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

V to randomizirano, dvojno slepo, multicentrično, s placebom kontrolirano klinično študijo je bilo vključenih 5.170 kitajskih bolnikov z akutnim TIA (ocena ABCD2 ≥ 4) ali akutno manjšo možgansko kapjo (NIHSS ≤ 3). Bolniki v obeh skupinah so 1. dan odprto dobili ASA (v odmerku od 75 do 300 mg po presoji lečečega zdravnika). Bolniki, randomizirani v skupino, ki je prejela klopidogetel in ASA, so 1. dan prejeli polnilni odmerek 300 mg klopidogetela, ki mu je sledil odmerek 75 mg klopidogetela na dan od 2. do 90. dne, in ASA v odmerku 75 mg na dan od 2. do 21. dne. Bolniki, randomizirani v skupino, ki je prejela ASA, so od 1. do 90. dne prejeli placebo različico klopidogetela in ASA v odmerku 75 mg na dan od 2. do 90. dne.

Primarni izid učinkovitosti je bila katera koli možganska kap (ishemična ali hemoragična) v prvih 90 dneh po akutni manjši IMK ali zelo tveganim TIA. Do tega je prišlo pri 212 bolnikih (8,2 %) v skupini, ki je prejela klopidogetel in ASA, ter pri 303 bolnikih (11,7 %) v skupini, ki je prejela ASA (razmerje ogroženosti [ROg] 0,68; 95 odstotni interval zaupanja [IZ] od 0,57 do 0,81; $p < 0,001$). Ishemična možganska kap se je pojavila pri 204 bolnikih (7,9 %) v skupini, ki je prejela klopidogetel in ASA, ter pri 295 bolnikih (11,4 %) v skupini, ki je prejela ASA (ROg 0,67; 95 % IZ od 0,56 do 0,81; $p < 0,001$). Hemoragična možganska kap se je pojavila pri 8 bolnikih v vsaki od obeh študijskih skupin (0,3 % v vsaki skupini). Zmerna ali huda krvavitve se je pojavila pri sedmih bolnikih (0,3 %) v skupini s klopidogetelom in ASA in pri osmih (0,3 %) v skupini z ASA ($p = 0,73$). Pogostnost katerkoli krvavitve je bila 2,3 % v skupini, ki je prejela klopidogetel in ASA, in 1,6 % v skupini, ki je prejela ASA (ROg 1,41; 95 % IZ od 0,95 do 2,10; $p < 0,09$).

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

V to randomizirano, dvojno slepo, multicentrično, s placebom kontrolirano klinično študijo je bilo vključenih 4.881 mednarodnih bolnikov z akutnim TIA (ocena ABCD2 ≥ 4) ali manjšo možgansko kapjo (NIHSS ≤ 3). Vsi bolniki v obeh skupinah so od 1. do 90. dne odprto prejeli ASA (od 50 do 325 mg po presoji lečečega zdravnika). Bolniki, randomizirani v skupino s klopidogetelom, so prejeli polnilni odmerek 600 mg klopidogetela 1. dan, nato pa 75 mg klopidogetela na dan od 2. do 90. dne. Bolniki, randomizirani v skupino s placebom, so od 1. do 90. dne prejeli placebo klopidogetela.

Primarni izid učinkovitosti je bil sestavljen dogodek večjih ishemičnih dogodkov (ishemična možganska kap, miokardni infarkt ali smrt zaradi ishemičnega žilnega dogodka) po 90 dneh. Do tega je prišlo pri 121 bolnikih (5,0 %), ki so prejeli klopidogetel in ASA, in pri 160 bolnikih (6,5 %), ki so prejeli samo ASA (ROg 0,75; 95 % IZ od 0,59 do 0,95; $p = 0,02$). Sekundarni izid IMK se je pojavil pri 112 bolnikih (4,6 %), ki so prejeli klopidogetel in ASA, in pri 155 bolnikih (6,3 %), ki so prejeli samo ASA (ROg 0,72; 95 % IZ od 0,56 do 0,92; $p = 0,01$). Primarni varnostni izid (huda krvavitve) se je pojavil pri 23 od 2.432 bolnikov (0,9 %), ki so prejeli klopidogetel in ASA, in pri 10 od 2.449 bolnikov (0,4 %), ki so prejeli samo ASA (ROg 2,32; 95 % IZ od 1,10 do 4,87; $p = 0,02$). Manjša krvavitve se je pojavila pri 40 bolnikih (1,6 %), ki so prejeli klopidogetel in ASA, in pri 13 bolnikih (0,5 %), ki so prejeli samo ASA (ROg 3,12; 95 % IZ od 1,67 do 5,83; $p < 0,001$).

Analiza časovnega poteka v študijah CHANCE in POINT

Nadaljevanje DAPT po 21. dnevu ni prineslo koristi glede učinkovitosti. Za analizo vpliva kratkoročnega časovnega poteka DAPT je bil opravljen pregled časovne porazdelitve večjih ishemičnih dogodkov in hudih krvavitev upošteva razvrstitev na zdravljenje.

Preglednica 1. Časovna porazdelitve večjih ishemičnih dogodkov in hudih krvavitev upošteva razvrstitev na zdravljenje v študijah CHANCE in POINT

Izidi v študijah CHANCE in POINT	Razvrstitev na zdravljenje	Št. dogodkov			
		Skupaj	1. teden	2. teden	3. teden
Večji ishemični dogodki	ASA (n = 5.035)	458	330	36	21
	KLP + ASA (n = 5.016)	328	217	30	14
	Razlika	130	113	6	7
Huda krvavitev	ASA (n = 5.035)	18	4	2	1
	KLP + ASA (n = 5.016)	30	10	4	2
	Razlika	-12	-6	-2	-1

Atrijska fibrilacija

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

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

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

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

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

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

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

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

Pediatrična populacija

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

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

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

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

Porazdelitev

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

Biotransformacija

Klopidogetrel se v jetih izdatno presnovi. Klopidogetrel se *in vitro* in *in vivo* presnovi po dveh glavnih presnovnih poteh: ena poteka z esterazami in povzroči hidrolizo v neaktiven karboksilnokislinski derivat (85 % presnovkov v obtoku), druga pa z več encimi citokroma P450. Klopidogetrel se najprej

presnovi v 2-oksoklopidogrel, ki je vmesen presnovek. Nadaljnja presnova vmesnega presnovka 2-oksoklopidogrela povzroči nastanek aktivnega presnovka, ki je tiolski derivat klopidogrela. Aktivni presnovek se tvori pretežno s CYP2C19 in prispevkom nekaterih ostalih CYP encimov, vključno s CYP1A2, CYP2B6 in CYP3A4. *In vitro* izolirani aktivni tiolski presnovek se hitro in ireverzibilno veže na trombocitne receptorje in tako zavre agregacijo trombocitov.

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

Izločanje

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

Farmakogenetika

CYP2C19 je vključen tako v nastajanje aktivnega presnovka kot vmesnega presnovka, 2-oksoklopidogrela. Farmakokinetika aktivnega presnovka klopidogrela in njegovo antitrombocitno delovanje, merjeno s preskusi agregacije trombocitov *ex vivo*, se razlikuje glede na genotip CYP2C19.

Alel CYP2C19*1 ustreza polno funkcionalni presnovi, medtem ko alela CYP2C19*2 in CYP2C19*3 nista funkcionalna. Na račun alelov CYP2C19*2 in CYP2C19*3 gre večina alelov z zmanjšanim delovanjem pri Kavkazijcih (85 %) in pri Azijcih (99 %), ki so slabi metabolizatorji. Drugi aleli, povezani z odsotno ali zmanjšano presnovo, so redkejši in vključujejo CYP2C19*4, *5, *6, *7 in *8. Bolnik, ki je slab metabolizator, ima dva hipofunkcijska alela, kot je pojasnjeno zgoraj. Objavljene pogostnosti genotipa slabega metabolizatorja s CYP2C19 so približno 2 % pri Kavkazijcih, 4 % pri črnih in 14 % pri Kitajcih. Na voljo so testi za določitev bolnikovega CYP2C19-genotipa.

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

V skladu z zgornjimi rezultati so izsledki metaanalize, ki je zajela 6 študij, 335 bolnikov, zdravljenih s klopidogrelom in v stanju dinamičnega ravnovesja. Pokazala je, da se je v primerjavi z dobrimi metabolizatorji izpostavljenost aktivnemu presnovku pri srednjih metabolizatorjih za 28 % zmanjšala, pri slabih metabolizatorjih se je zmanjšala za 72 %, zavrtje agregacije trombocitov (5 μ M ADP) pa se je zmanjšalo tako, da je bila razlika IPA v primerjavi z dobrimi metabolizatorji pri prvih 5,9 % in pri drugih 21,4 %.

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

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

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

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

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

Posebne skupine bolnikov

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

Okvara ledvic

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

Okvara jeter

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

Rasa

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

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

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

O kancerogenem učinku klopidogetrela v odmerkih do 77 mg/kg na dan (kar predstavlja najmanj 25-krat večjo izpostavljenost kot pri človeku ob jemanju kliničnega odmerka 75 mg na dan), ki so ga mišim dajali 78 tednov, podganam pa 104 tedne, ni bilo dokazov.

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

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

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

Filmska obloga:

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

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

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

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

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

Koledarski pretisni omot iz OPA/Al/PVC-Al , ki vsebuje 7, 14, 28, 56 ali 84 filmsko obloženih tablet in je pakiran v škatli.

Perforiran pretisni omot za posamično odmerjanje iz OPA/Al/PVC-Al , ki vsebuje 30 x 1 in 50 x 1 filmsko obloženo tableto in je pakiran v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

EU/1/09/559/001-016

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 21. september 2009.

Datum zadnjega podaljšanja dovoljenja za promet: 22 maj 2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

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

DODATEK II

- A. PROIZVAJALCA, ODGOVORNA ZA SPROŠČANJE SERIJE**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALCA, ODGOVORNA ZA SPROŠČANJE SERIJE

Ime in naslov proizvajalcev, odgovornih za sproščanje serije

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

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

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora PSUR za to zdravilo predložiti v skladu z zahtevami, določenimi v seznamu referenčnih datumov Unije (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES in objavljenem na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

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

- **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Navedba smiselno ni potrebna.

DODATEK III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

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

Klopidogrel Taw Pharma 75 mg filmsko obložene tablete

klopidogrel

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

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

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje hidrogenirano ricinusovo olje.

Opozorila in druge pomožne snovi so navedene v navodilu za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

7 filmsko obloženih tablet

14 filmsko obloženih tablet

28 filmsko obloženih tablet

30 filmsko obloženih tablet

30x1 filmsko obloženih tablet

50 filmsko obloženih tablet

50x1 filmsko obloženih tablet

56 filmsko obloženih tablet

84 filmsko obloženih tablet

90 filmsko obloženih tablet

100 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

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

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

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

7 filmsko obloženih tablet: EU/1/09/559/001
14 filmsko obloženih tablet: EU/1/09/559/002
28 filmsko obloženih tablet: EU/1/09/559/003
30 filmsko obloženih tablet: EU/1/09/559/004
50 filmsko obloženih tablet: EU/1/09/559/005
56 filmsko obloženih tablet: EU/1/09/559/006
84 filmsko obloženih tablet: EU/1/09/559/007
90 filmsko obloženih tablet: EU/1/09/559/008
100 filmsko obloženih tablet: EU/1/09/559/009
30x1 filmsko obloženih tablet: EU/1/09/559/010
50x1 filmsko obloženih tablet: EU/1/09/559/011
7 filmsko obloženih tablet - koledarski pretisni omot: EU/1/09/559/012
14 filmsko obloženih tablet - koledarski pretisni omot: EU/1/09/559/013
28 filmsko obloženih tablet - koledarski pretisni omot: EU/1/09/559/014
56 filmsko obloženih tablet - koledarski pretisni omot: EU/1/09/559/015
84 filmsko obloženih tablet - koledarski pretisni omot: EU/1/09/559/016

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Klopidogrel Taw Pharma 75 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC

SN

NN

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

PRETISNI OMOT ŠKATLE Z DNE 7, 14, 28, 30, 30X1, 50, 50X1, 56, 84, 90 IN 100

1. IME ZDRAVILA

Klopidogrel Taw Pharma 75 mg filmsko obložene tablete

klopidogrel

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Taw Pharma (Ireland) Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. DRUGI PODATKI

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

KOLEDARSKI PRETISNI OMOT ŠKATLE Z DNE 7, 14, 28, 56, IN 84

1. IME ZDRAVILA

Klopidogrel Taw Pharma 75 mg filmsko obložene tablete

klopidogrel

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Taw Pharma (Ireland) Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. DRUGI PODATKI

Pon
Tor
Sre
Cet
Pet
Sob
Ned

Teden 1

Teden 2 (samo za škatle z 14, 28, 56 in 84 tabletami)

Teden 3 (samo za škatle z 28, 56 in 84 tabletami)

Teden 4 (samo za škatle z 28, 56 in 84 tabletami)

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Klopidogrel Taw Pharma 75 mg filmsko obložene tablete klopidogrel

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

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo:

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

1. Kaj je zdravilo Klopidogrel Taw Pharma in za kaj ga uporabljamo

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

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

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

- imate otrdele arterije (znano tudi kot ateroskleroza) in
- ste predhodno doživeli srčni napad, možgansko kap ali imeli stanje, ki je znano kot periferna arterijska bolezen ali
- ste doživeli hudo obliko bolečine v prsih, znano kot "nestabilna angina" ali "miokardni infarkt" (srčni napad). Pri zdravljenju tega stanja vam je zdravnik v zamašeno ali zoženo arterijo morda moral vstaviti stent (žično opornico), da bi žilo tako razširil in obnovil pretok krvi. Zdravnik vam lahko predpiše tudi acetilsalicilno kislino (učinkovina, ki je prisotna v številnih zdravilih proti bolečinam in za zniževanje zvišane telesne temperature, kakor tudi za preprečevanje strjevanja krvi).
- ste imeli simptome možganske kapi, ki so v kratkem času minili (to imenujemo "prehoden ishemični napad"), ali blago ishemično možgansko kap. Zdravnik vam lahko predpiše tudi acetilsalicilno kislino; z njeno uporabo boste začeli v prvih 24 urah.
- imate neredno bitje srca, motnjo, imenovano "atrijska fibrilacija", in ne morete prejemati zdravil, imenovanih "peroralni antikoagulanti" (antagonisti vitamina K), ki preprečujejo nastajanje novih krvnih strdkov in preprečujejo rast obstoječih krvnih strdkov. Povedati so vam morali, da so "peroralni antikoagulanti" pri tej motnji učinkovitejši kot acetilsalicilna kislina ali kombinirana uporaba zdravila Klopidogrel Taw Pharma in acetilsalicilne kisline. Zdravnik naj bi vam predpisal zdravilo Klopidogrel Taw Pharma skupaj z acetilsalicilno kislino, če ne morete prejemati "peroralnih antikoagulantov", ali če nimate tveganja za večjo krvavitev.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Klopidogrel Taw Pharma

Ne jemljite zdravila Klopidogrel Taw Pharma:

- če ste alergični na klopidogrel ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če imate zdravstveno stanje, ki trenutno povzroča krvavitev, npr. rana na želodcu ali možganska krvavitev;
- če imate hudo jetrno obolenje.

Če menite, da se karkoli od navedenega nanaša na vas, ali če ste kakorkoli v dvomih, se posvetujte z zdravnikom, preden boste vzeli zdravilo Klopidogrel Taw Pharma.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Predn boste vzeli zdravilo Klopidogrel Taw Pharma morate obvestiti zdravnika, če se katerokoli od spodaj navedenih stanj nanaša na vas:

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

Ko jemljete zdravilo Klopidogrel Taw Pharma:

- morate zdravniku povedati, če imate predvideno kakšno operacijo (tudi zobozdravstveni poseg);
- morate takoj povedati zdravniku, če razvijete bolezensko stanje (znano tudi kot trombotična trombocitopenična purpura ali TTP) z zvišano telesno temperaturo in modricami pod kožo, ki se lahko pojavijo kot drobne rdeče pike, z ali brez nerazložljive hude utrujenosti, zmedenosti, porumenele kože ali oči (zlatenica) (glejte poglavje 4 »Možni neželeni učinki«);
- se lahko krvavitev ustavi počasneje kot ponavadi, če se urežete ali poškodujete. To je povezano z delovanjem zdravila, saj preprečuje strjevanje krvi. Pri manjših urezninah ali poškodbah, npr. če se urežete, pri britju, navadno ni razloga za skrb, če pa vas glede krvavitve skrbi, se nemudoma posvetujte z zdravnikom (glejte poglavje 4 »Možni neželeni učinki«);
- lahko vaš zdravnik naroči krvne preiskave.

Otroci in mladostniki

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

Druga zdravila in zdravilo Klopidogrel Taw Pharma

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Nekatera druga zdravila lahko vplivajo na jemanje zdravila Klopidogrel Taw Pharma in obratno.

Še posebej pomembno je, da obvestite zdravnika, če jemljete

- zdravila, ki lahko povečajo tveganje za pojav krvavitve, kot so:
 - o peroralne antikoagulate, zdravila, ki preprečujejo nastanek krvnih strdkov,
 - o nesteroidna protivnetna zdravila, ki se običajno uporabljajo za lajšanje bolečine in/ali vnetja mišiv ali sklepov,
 - o heparin, ali katerokoli drugo zdravilo v obliki injekcij, ki se uporablja za zmanjševanje strjevanja krvi
 - o tiklopidin, druga antiagregacijska zdravila

- selektivni zaviralci privzema serotonina (vključno a ne omejeno na fluoksetin ali fluvoxamin), zdravila, ki se običajno uporabljajo za zdravljenje depresije,
- rifampicin (ki se uporablja za zdravljenje hudih okužb)
- omeprazol ali esomeprazol, zdravila za zdravljenje težav z želodcem,
- flukonazol ali vorikonazol, zdravila za zdravljenje glivičnih okužb,
- efavirenz ali druga protiretrovirusna zdravila (ki se uporabljajo za zdravljenje infekcij z virusom HIV),
- karbamazepin, zdravilo za zdravljenje nekaterih oblik epilepsije,
- moklobemid, zdravilo za zdravljenje depresije,
- repaglinid, za zdravljenje sladkorne bolezni,
- paklitaksel, za zdravljenje raka,
- opioidi: preden vam zdravnik predpiše opioide (uprabljajo se za zdravljenje hude bolečine), ga morate obvestiti, da se zdravite s klopidogetrom,
- rosuvastatin (uporablja se za znižanje ravni holesterola).

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

Zdravilo Klopidogetal Taw Pharma skupaj s hrano in pijačo

Zdravilo Klopidogetal Taw Pharma lahko jemljete s hrano ali brez nje.

Nosečnost in dojenje

Priporočljivo je, da tega zdravila ne jemljejo nosečnice in matere, ki dojijo.

Če ste noseči ali mislite, da ste noseči, morate o tem obvestiti zdravnika ali farmacevta, preden vzamete zdravilo Klopidogetal Taw Pharma. Če med zdravljenjem z zdravilom Klopidogetal Taw Pharma zanosite, se takoj posvetujte z zdravnikom, saj jemanje klopidogetala med nosečnostjo ni priporočljivo.

Med jemanjem tega zdravila ne smete dobiti.

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

Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete katero koli zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni verjetno, da bi zdravilo Klopidogetal Taw Pharma vplivalo na vašo sposobnost za vožnjo ali upravljanje strojev.

Zdravilo Klopidogetal Taw Pharma vsebuje hidrogenirano ricinusovo olje

To lahko povzroči želodčne motnje ali drisko.

3. Kako jemati zdravilo Klopidogetal Taw Pharma

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

Priporočeni odmerek, vključno za bolnike, ki imajo bolezensko stanje, imenovano "atrijska fibrilacija" (nepravilni srčni utrip), je ena 75 mg tableta zdravila Klopidogetal Taw Pharma na dan, ki jo lahko vzamete s hrano ali brez nje; odmerek morate jemati vsak dan ob istem času.

Če ste imeli hudo bolečino v prsih (nestabilna angina pectoris ali srčna kap), vam lahko zdravnik na začetku zdravljenja predpiše enkrat 300 mg ali 600 mg zdravila Klopidogetal Taw Pharma (4 ali

8 tablet po 75 mg). Nato je priporočeni odmerek ena 75 mg tableta zdravila Klopidogrel Taw Pharma na dan, kot je opisano zgoraj.

Če ste imeli simptome možganske kapi, ki so v kratkem času minili (to imenujemo "prehoden ishemični napad"), ali blago ishemično možgansko kap, vam lahko zdravnik na začetku zdravljenja predpiše en 300 mg odmerek zdravila Klopidogrel Taw Pharma (4 tablete po 75 mg). Nato je priporočeni odmerek ena 75 mg tableta zdravila Klopidogrel Taw Pharma na dan, kot je opisano zgoraj, skupaj z acetilsalicilno kislino za obdobje 3 tednov. Potem vam bo zdravnik predpisal ali samo zdravilo Klopidogrel Taw Pharma ali samo acetilsalicilno kislino.

Zdravilo Klopidogrel Taw Pharma morate jemati, dokler vam ga zdravnik predpisuje.

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

Zaradi povečanega tveganja za krvavitev se posvetujte z zdravnikom ali z medicinskim osebjem na najbližjem oddelku nujne medicinske pomoči.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Klopidogrel Taw Pharma

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

Vzemite naslednji odmerek kot običajno.

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

Ne jemljite dvojnega odmerka, da bi nadomestili posamezne izpuščene odmerke.

Pri velikosti pakiranja po 7, 14, 28, 56 ali 84 tablet (v koledarskem pretisnem omotu) lahko po koledarju, ki je natisnjen na pretisnem omotu, preverite, na kateri dan v tednu ste nazadnje vzeli tableto zdravila Klopidogrel Taw Pharma.

Če ste prenehali jemati zdravilo Klopidogrel Taw Pharma

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

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

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nemudoma se posvetujte z zdravnikom, če se pri vas pojavijo:

- zvišana telesna temperatura, znaki okužbe ali huda utrujenost, kar so znaki redkega zmanjšanja števila določenih krvnih celic;
- znaki jetrnih težav, npr. porumenelost kože in/ali oči (zlatenica), ki so lahko povezani s krvavitvijo, ki se pojavi pod kožo kot drobne rdeče pike, in/ali zmedenostjo (glejte poglavje 2 »Opozorila in previdnostni ukrepi«);
- otekanje ust ali boleznine kože, kot so izpuščaji, srbenje in mehurji na koži kar so lahko znaki alergijske reakcije.

Najpogostejši neželeni učinek o katerem so poročali med zdravljenjem z zdravilom Klopidogrel Taw Pharma je krvavitev. Krvavitve se lahko pojavijo kot krvavitev iz želodca ali črevesja, modrice, hematomi (neobičajne krvavitve ali modrice pod kožo), krvavitev iz nosu, kri v seču. V redkih primerih so poročali tudi o očesnih krvavitvah, krvavitvah v glavi, pljučih ali sklepih.

Če doživite podaljšanje krvavitve v času jemanja zdravila Klopidogrel Taw Pharma

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

Drugi neželeni učinki vključujejo:

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):
Driska, bolečina v trebuhu, slaba prebava ali zgaga.

Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikovo):
Glavobol, razjeda na želodcu, bruhanje, slabost, zaprtost, preveč plinov v želodcu ali črevesju, izpuščaji, srbenje, omotica, občutek mravljinčenja in omrtvelosti.

Redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov):
Vrtoglavica, povečanje prsi pri moških.

Zelo redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov):
Zlatenica, huda bolečina v trebuhu z bolečino v hrbtu ali brez nje, zvišana telesna temperatura, težave pri dihanju, ki so včasih povezane s kašljem, splošne alergijske reakcije (na primer, splošni občutek toplote z nenadnim nelagodjem do nezavesti), oteklina v ustih, mehurji na koži, kožna alergija, vnetje v ustih (stomatitis), znižanje krvnega tlaka, zmedenost, halucinacije, bolečine v sklepih, bolečine v mišicah, motnje v okušanju ali izguba okusa hrane.

Neželeni učinki z neznano pogostnostjo (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti):
Preobčutljivostne reakcije z bolečinami v prsih ali trebuhu, vztrajajoči znaki nizke vrednosti sladkorja v krvi.

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

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali z medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Klopido[®]grel Taw Pharma

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

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

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

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Klopido[®]grel Taw Pharma

Učinkovina je klopido[®]grel. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 75 mg klopido[®]grela v obliki klopido[®]greljevega klorida.

Pomožne snovi so:

- Jedro tablete: mikrokristalna celuloza, brezvodni koloidni silicijev dioksid, krospovidon (vrsta A), makrogol 6000 in hidrogenirano ricinusovo olje (glejte poglavje 2: »Zdravilo Klopido­grel Taw Pharma vsebuje tudi hidrogenirano ricinusovo olje«)
- Obloga tablete: polivinilalkohol, titanov dioksid (E171), rdeči železov oksid (E172), rumeni železov oksid (E172), smukec in makrogol 3000.

Izgled zdravila Klopido­grel Taw Pharma in vsebina pakiranja

Filmsko obložene tablete so rožnate, okrogle in bikonv­ensne.

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

Na voljo so škatle s 7, 14, 28, 56 ali 84 filmsko obloženimi tabletami v koledarskem pretisnem omotu.

Na voljo so škatle s 30 x 1 ali 50 x 1 filmsko obloženo tableto v perforiranem pretisnem omotu za posamično odmerjanje.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Taw Pharma (Ireland) Limited

104 Lower Baggot Street

Dublin 2

Irska

Proizvajalec

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

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Strasse 5, 27472 Cuxhaven, Nemčija

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

België/Belgique/Belgien

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

Viatsr ApS

Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatis 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

Viatis AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 993 6410

España

Viatrix Pharmaceuticals, S.L.U.
Tel: + 34 900 102 712

France

Viatrix 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: + 3902-612 46921

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: + 357 2220 7700

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 24 18

Polska

Mylan Healthcare Sp. z.o.o
Tel: +48 22 546 64 00

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

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

Suomi/Finland

Viatrix OY
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viatrix AB
Tel: + 46 (0)8 630 19 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne <mesec//LLLL>

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