

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Iscover 75 mg filmom obložene tablete
Iscover 300 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Iscover 75 mg filmom obložene tablete

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

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna filmom obložena tableta sadrži 3 mg laktoze i 3,3 mg hidrogeniranog ricinusovog ulja.

Iscover 300 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 300 mg klopidogrela (u obliku klopidogrelhidrogensulfata).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna filmom obložena tableta sadrži 12 mg laktoze i 13,2 mg hidrogeniranog ricinusovog ulja.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Iscover 75 mg filmom obložene tablete

Ružičasta, okrugla, bikonveksna tableta, s urezanim brojem "75" na jednoj i "1171" na drugoj strani.

Iscover 300 mg filmom obložene tablete

Ružičasta, ovalna tableta, s urezanim brojem "300" na jednoj i "1332" na drugoj strani.

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 koji boluju od akutnog koronarnog sindroma:
 - Akutni koronarni sindrom bez elevacije ST-segmenta (nestabilna angina ili non-Q infarkt miokarda), uključujući bolesnike koji se podvrgavaju ugradnji stenta nakon perkutane koronarne intervencije, u kombinaciji s acetilsalicilatnom kiselinom (ASK).
 - Akutni infarkt miokarda s elevacijom ST-segmenta, u kombinaciji s ASK u medikamentozno liječenih bolesnika pogodnih za liječenje trombolitičkom terapijom.

Prevencija aterotrombotičkih i tromboembolijskih događaja u fibrilaciji atrijske

U odraslih bolesnika s fibrilacijom atrijske koji imaju najmanje jedan faktor rizika za krvožilne događaje, nisu podobni za terapiju antagonistima vitamina K (VKA) te imaju nizak rizik od krvarenja, klopidogrel je indiciran u kombinaciji s ASK za prevenciju aterotrombotičkih i tromboembolijskih događaja, uključujući moždani udar.

Za dodatne informacije vidjeti dio 5.1.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

- Odrasli i starije osobe

Iscover 75 mg filmom obložene tablete

Klopidogrel se daje u jednokratnoj dnevnoj dozi od 75 mg.

Iscover 300 mg filmom obložene tablete

Ova tableta od 300 mg klopidogrela namijenjena je za uporabu kao udarna doza.

Bolesnici s akutnim koronarnim sindromom:

- Akutni koronarni sindrom bez elevacije ST-segmenta (nestabilna angina ili non-Q infarkt miokarda): liječenje klopidogrelom treba započeti s jednokratnom udarnom dozom od 300 mg, a zatim nastaviti sa 75 mg jedanput dnevno (uz acetilsalicilatnu kiselinu (ASK) 75 mg do 325 mg dnevno). Budući da se više doze acetilsalicilatne kiseline povezuju s visokim rizikom od krvarenja, preporučuje se da doza ASK ne bude veća od 100 mg. Optimalno trajanje liječenja još formalno nije utvrđeno. Rezultati kliničkih ispitivanja podupiru trajanje liječenja do 12 mjeseci, a najveći učinak zabilježen je u trećem mjesecu liječenja (vidjeti dio 5.1).
- Akutni infarkt miokarda s elevacijom ST-segmenta: liječenje klopidogrelom provodi se jednom dnevnom dozom od 75 mg, a započinje udarnom dozom od 300 mg u kombinaciji s ASK te sa ili bez trombolitika. Kod bolesnika starijih od 75 godina liječenje klopidogrelom ne treba započinjati udarnom dozom. Kombinirano liječenje treba započeti što je ranije moguće nakon pojave simptoma i nastaviti kroz najmanje 4 tjedna. Korist kombinacije klopidogrela s ASK u trajanju dužem od 4 tjedna nije ispitivana u ovom stanju (vidjeti dio 5.1).

U bolesnika s fibrilacijom atriya, klopidogrel se daje u jednokratnoj dnevnoj dozi od 75 mg. ASK (75-100 mg dnevno) treba istovremeno započeti i nastaviti davati u kombinaciji s klopidogrelom (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 umjereno 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 2 ili 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 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).

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

Nakon primjene klopidogrela prijavljena je stečena hemofilija. U slučajevima kada je potvrđeno izolirano produljenje aktiviranog parcijalnog trombotičnog vremena (aPTV), uz krvarenje ili bez njega, u obzir treba uzeti mogućnost stečene hemofilije. Bolesnike s potvrđenom dijagnozom stečene hemofilije moraju liječiti specijalisti, a primjenu klopidogrela treba prekinuti.

Nedavni ishemijski moždani udar

S obzirom da nema podataka, klopidogrel se ne preporučuje tijekom prvih 7 dana nakon akutnog ishemijskog moždanog udara.

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 (za popis inhibitora CYP2C19 vidjeti dio 4.5, također vidjeti dio 5.2).

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

Kod bolesnika treba procijeniti prethodnu preosjetljivost na tienopiridine u povijesti bolesti (kao što su klopidogrel, tiklopidin, prasugrel) budući da je zabilježena ukrižena reaktivnost među tienopiridinima (vidjeti dio 4.8). Tienopiridini mogu uzrokovati blage do teške alergijske reakcije poput osipa, angioedema ili hematoloških križnih reakcija kao što su trombocitopenija i neutropenija. Bolesnici koji su prethodno razvili alergijsku reakciju i/ili hematološku reakciju na jedan od tienopiridina mogu imati povišeni rizik od razvoja iste ili druge reakcije na drugi tienopiridin. Preporuča se nadzirati znakove preosjetljivosti u bolesnika s poznatom alergijom 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 umjerenom narušenom funkcijom jetre koji bi mogli imati hemoragičnu dijatezu. Klopidogrel se u toj skupini bolesnika mora primjenjivati s oprezom (vidjeti dio 4.2).

Pomoćne tvari

Iscover sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajima nepodnošenja galaktoze, nedostatkom Lapp-laktaze ili malapsorpcijom glukoze-galaktoze ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

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

Inhibitori glikoproteina IIb/IIIa: klopidogrel 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 klopidogrelom posredovane inhibicije ADP-om inducirane agregacije trombocita, ali je klopidogrel 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 klopidogrela. Farmakodinamička interakcija između klopidogrela 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, klopidogrel 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 klopidogrela nije iziskivala promjenu doze heparina, niti je mijenjala učinak heparina na koagulaciju. Istodobna

primjena heparina nije imala učinak na inhibiciju agregacije trombocita induciranu klopidogrelom. Farmakodinamička interakcija između klopidogrela 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 klopidogrela, 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 klopidogrela 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 klopidogrela (vidjeti dio 4.4).

Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI): budući da lijekovi iz skupine SSRI utječu na aktivaciju trombocita i povećavaju rizik od krvarenja, potreban je oprez prilikom istodobne primjene SSRI i klopidogrela.

Ostala istodobna terapija: 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 (vidjeti dio 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 primijenjen 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 ili esomeprazolom (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 H₂ blokatora ili antacida, utječu na antitrombotičnu aktivnost klopidogrela.

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 istodobna 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.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

S obzirom na to da nema dovoljno podataka o primjeni klopidogrela u trudnica, preporučuje se, 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 Iscover.

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 i 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 primati 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.

U studiji ACTIVE-A, učestalost velikih krvarenja bila je veća u skupini klopidogrel + ASK, nego u skupini placebo + ASK (6,7% naspram 4,3%). Velika krvarenja su najčešće bila ekstrakranijalnog porijekla u obje skupine (5,3% u skupini klopidogrel + ASK; 3,5% u skupini placebo + ASK), uglavnom iz probavnog trakta (3,5% naspram 1,8%). U skupini klopidogrel + ASK zabilježen je veći broj intrakranijalnih krvarenja, u odnosu na skupinu placebo + ASK (1,4% naspram 0,8%). Nije bilo statistički značajne razlike u učestalosti fatalnih krvarenja (1,1% u skupini klopidogrel + ASK i 0,7% u skupini placebo + ASK) i hemoragijskog moždanog udara (0,8% naspram 0,6%) među skupinama.

Talični 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.

Klasifikacija organskih sustava	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko, nepoznato*
Poremećaji krvi i limfnog sustava		trombocitopenija, leukopenija, eozinofilija	neutropenija, uključujući tešku neutropeniju	trombotična trombocitopenična purpura (TTP) (vidjeti dio 4.4), aplastična anemija, pancitopenija, 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	
Krvožilni poremećaji	hematomi			ozbiljno krvarenje, krvarenje kirurške rane, vaskulitis, hipotenzija

Klasifikacija organskih sustava	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko, nepoznato*
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	epistaksa			krvarenje u dišnome sustavu (hemoptiza, plućno krvarenje), 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
Poremećaji jetre i žuči				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				mišićno-koštano krvarenje (hemartroza), artritis, artralgija, mialgija
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		hematurija		glomerulonefritis, povećanje kreatinina u krvi
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	krvarenje na mjestu punkcije			vrućica

Klasifikacija organskih sustava	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko, nepoznato*
Pretrage		produljeno vrijeme krvarenja, smanjeni broj neutrofila, smanjeni broj trombocita		

* Podaci se odnose na klopidogetrel 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 radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Predoziiranje klopidogetrelom može izazvati produljenje vremena krvarenja i posljedičnog krvarenja kao komplikacije. Ako se primijeti krvarenje, treba razmotriti primjerenu terapiju.

Nije pronađen antidot za farmakološku aktivnost klopidogetrela. Ako je hitno potrebno korigirati produljeno vrijeme krvarenja, transfuzija trombocita može smanjiti učinak klopidogetrela.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

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

Mehanizam djelovanja

Klopidogetrel je predlijek, čiji je jedan metabolit inhibitor agregacije trombocita. Da bi nastao taj aktivni metabolit koji inhibira agregaciju trombocita, klopidogetrel se mora metabolizirati pomoću enzima CYP450. Aktivni metabolit klopidogetrela selektivno inhibira vezanje adenzin difosfata (ADP) za njegov receptor P2Y₁₂ 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. Klopidogetrel, također, inhibira agregaciju trombocita induciranu drugim agonistima, pored ADP-a i to blokiranjem pojačavanja aktivacije trombocita oslobođenim ADP-om.

Budući da se aktivni metabolit klopidogetrela stvara pomoću enzima CYP450, od kojih su neki polimorfni ili podložni inhibiciji od strane drugih lijekova, svi bolesnici neće imati adekvatnu inhibiciju trombocita.

Farmakodinamički učinci

Ponovljene doze klopidogetrela 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

Sigurnost primjene i djelotvornost klopidogrela procijenjena je u 5 dvostruko slijepih studija koje su uključivale preko 88 000 bolesnika: studija CAPRIE, u kojoj se uspoređivao klopidogrel i ASK te CURE, CLARITY, COMMIT i ACTIVE-A studije, u kojima se uspoređivalo djelovanje klopidogrela prema placebo, s tim da su obje terapije davane u kombinaciji s ASK 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 1000 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 ≤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 slučajan rezultat.

Akutni koronarni sindrom

Studija CURE uključivala je 12 562 bolesnika s akutnim koronarnim sindromom bez elevacije ST-segmenta (nestabilna angina ili non-Q infarkt miokarda), koji su u zadnja 24 sata imali epizodu boli u prsištu ili simptome ishemije. Uključujući kriteriji su bili promjene u EKG-u povezane s novom ishemijom ili povećane vrijednosti srčanih enzima, ili troponin I ili T barem dva puta veći od gornje granice normalnih vrijednosti. Bolesnici su randomizirani u skupine koje su primale klopidogrel (udarna doza od 300 mg, a nakon toga 75 mg/dan, N=6259) ili placebo (N=6303), oboje u kombinaciji s ASK (75 do 325 mg jedanput dnevno) i drugom standardnom terapijom. Bolesnici su lijek primali do jedne godine. U studiji CURE, 823 (6,6%) bolesnika istodobno je primalo antagoniste receptora GPIIb/IIIa. Heparin je primalo više od 90% bolesnika, a na relativni stupanj krvarenja u skupini koja je primala klopidogrel i onoj koja je primala placebo nije značajno utjecalo istodobno liječenje heparinom.

Broj bolesnika koji su doživjeli primarni ishod [kardiovaskularna smrt, infarkt miokarda ili moždani udar] bio je 582 (9,3%) u skupini koja je primala klopidogrel i 719 (11,4%) u skupini koja je primala placebo, uz 20%-tno smanjenje relativnog rizika (95% CI od 10% do 28%; p=0,00009) u skupini koja se liječila klopidogrelom (17% smanjenje relativnoga rizika u bolesnika koji su liječeni konzervativno, 29% u bolesnika podvrgnutih perkutanoj transluminalnoj koronarnoj angioplastici (PTCA) s ili bez ugradnje stenta i 10% za bolesnike kojima je obavljeno aortokoronarno premoštenje (CABG, engl. Coronary Artery Bypass Graft). Novi su kardiovaskularni događaji (primarni ishod) spriječeni, sa

smanjenjem relativnoga rizika od 22% (CI: 8,6, 33,4), 32% (CI: 12,8, 46,4), 4% (CI: -26,9, 26,7), 6% (CI: -33,5, 34,3) i 14% (CI: -31,6, 44,2) tijekom studijskih razdoblja od 0 do 1 mjesec, 1 do 3 mjeseca, 3 do 6 mjeseci, 6 do 9 mjeseci, odnosno 9 do 12 mjeseci. Tako se, nakon 3 mjeseca, zabilježena korist liječenja kombinacijom klopidogrela + ASK nije dalje povećavala, dok je opasnost od krvarenja i nadalje postojala (vidjeti dio 4.4).

Primjena klopidogrela u studiji CURE bila je povezana sa smanjenjem potrebe za trombolitičkom terapijom (RRR = 43,3%; CI: 24,3%, 57,5%) i inhibitorima GPIIb/IIIa (RRR = 18,2%; CI: 6,5%, 28,3%).

Broj bolesnika koji je doživio koprimaryni ishod (kardiovaskularna smrt, infarkt miokarda, moždani udar ili refraktorna ishemija) bio je 1035 (16,5%) u skupini koja je primala klopidogrel, a 1187 (18,8%) u skupini koja je primala placebo, što znači smanjenje relativnoga rizika od 14% (95% CI: 6% do 21%, $p=0,0005$) u skupini koja je primala klopidogrel. Na taj učinak najviše je utjecalo statistički značajno smanjenje incidencije infarkta miokarda [287 (4,6%) u skupini koja je primala klopidogrel i 363 (5,8%) u skupini koja je primala placebo]. Nije primijećen učinak na ponovljenu hospitalizaciju zbog nestabilne angine.

Rezultati koji su dobiveni u različitim populacijama (primjerice, nestabilna angina ili non-Q infarkt miokarda, niska do visoka razina rizika, šećerna bolest, potreba revaskularizacije, dob, spol itd.) bili su sukladni rezultatima primarne analize. U tzv. post-hoc analizi 2.172 bolesnika (17% ukupne CURE populacije) koji su se podvrgli ugradnji stenta (Stent-CURE), podaci su pokazali da je klopidogrel u usporedbi s placebom, pokazao značajno smanjenje relativnog rizika od 26,2% za koprimaryni ishod (kardiovaskularna smrt, infarkt miokarda, moždani udar) kao i značajno smanjenje relativnog rizika od 23,9% za drugi koprimaryni ishod (kardiovaskularna smrt, infarkt miokarda, moždani udar ili refraktorna ishemija). Osim toga, sigurnosni profil klopidogrela nije u toj podskupini bolesnika izazvao bilo kakvu zabrinutost. Prema tome, rezultati iz te podskupine su u skladu s cjelokupnim rezultatima ispitivanja.

Zabilježena korist liječenja klopidogrelom bila je neovisna o drugoj akutnoj ili dugotrajnoj kardiovaskularnoj terapiji (kao što su: heparin/heparini male molekularne težine, antagonisti GPIIb/IIIa, lijekovi za snižavanje kolesterola, beta blokatori i ACE inhibitori). Djelotvornost klopidogrela nije ovisila o dozi ASK (75 do 325 mg jedanput dnevno).

U bolesnika s akutnim infarktom miokarda sa ST elevacijom (STEMI), sigurnost primjene i djelotvornost klopidogrela procijenjena je u 2 randomizirane, dvostruko slijepe, placebo kontrolirane studije, CLARITY i COMMIT.

Ispitivanje CLARITY uključivalo je 3491 bolesnika, koji su unutar 12 sati imali infarkt miokarda s elevacijom ST-spojnice i planirala im se trombolitička terapija. Bolesnici su primali klopidogrel (najprije udarnu dozu od 300 mg, a nakon toga dozu od 75 mg na dan, $n=1752$) ili placebo ($n=1739$), oboje u kombinaciji s ASK (150 do 325 mg kao udarna doza nakon čega je slijedila doza od 75 do 162 mg na dan), fibrinolitik i, po potrebi, heparin. Bolesnici su praćeni 30 dana. Primarni ishod bio je pojava okludirane koronarne arterije koja je najvjerojatnije dovela do infarkta miokarda na angiogramu učinjenom prije otpusta, smrt ili ponovljeni infarkt miokarda prije koronarne angiografije. Za bolesnike kojima nije učinjena angiografija primarni ishod bio je smrt ili ponovljeni infarkt miokarda do osmog dana liječenja ili do otpusta iz bolnice. Populacija bolesnika uključivala je 19,7% žena i 29,2% bolesnika ≥ 65 godina. Fibrinolitike je primalo 99,7% bolesnika (fibrin-specifični: 68,7%, fibrin-nespecifični: 31,1%), 89,5% heparin, 78,7% beta blokatore, 54,7% ACE inhibitore i 63% statine.

Petnaest posto (15,0%) bolesnika u skupini s klopidogrelom i 21,7% u skupini s placeboom dostigli su primarni ishod, što predstavlja apsolutno smanjenje od 6,7% i smanjenje izgleda (od engl. odds reduction) od 36% u korist klopidogrela (95% CI: 24, 47%; $p<0,001$), većinom povezano sa smanjenjem okluzije arterija povezanih s infarktom. Ovaj učinak bio je dosljedno prisutan u svim prethodno određenim podskupinama koje su uključivale dob i spol bolesnika, lokaciju infarkta i tip primijenjenog fibrinolitika ili heparina.

COMMIT ispitivanje faktorskog dizajna 2x2, uključivalo je 45 852 bolesnika koji su unutar posljednja 24 sata pretrpjeli simptome suspektne na infarkt miokarda, s pratećim abnormalnostima EKG-a (primjerice ST elevacija, ST depresija ili blok lijeve grane snopa). Bolesnici su primali klopidogrel (75 mg dnevno, n=22 961) ili placebo (n=22 891), u kombinaciji s ASK (162 mg dnevno), u trajanju do 28 dana ili do otpusta iz bolnice. Uz koprimaryni ishod bila je povezana smrt iz bilo kojeg uzroka i prvi ponovljeni infarkt, moždani udar ili smrt. Populacija bolesnika uključivala je 27,8% žena, 58,4% bolesnika ≥ 60 godina (26% ≥ 70 godina) i 54,5% bolesnika koji su primali fibrinolitike.

Klopidogrel je značajno smanjio relativni rizik od smrti bilo kojeg uzroka za 7% ($p=0,029$) i relativni rizik kombinacije ponovljenog infarkta, moždanog udara ili smrti za 9% ($p=0,002$), što je značilo ukupno smanjenje rizika od 0,5% odnosno 0,9%. Taj učinak je bio dosljedan u odnosu na dob, spol i primjenu fibrinolitika i opažen je unutar 24 sata.

Fibrilacija atriya

Studije ACTIVE-W i ACTIVE-A, zasebna ispitivanja u programu ACTIVE, uključivale su bolesnike s fibrilacijom atriya (AF) koji su imali najmanje jedan faktor rizika za krvožilne događaje. Temeljeno na uključujućim kriterijima, liječnici su bolesnike uključivali u studiju ACTIVE-W ako su bili kandidati za terapiju antagonistima vitamina K (kao što je varfarin). Studija ACTIVE-A uključivala je bolesnike koji nisu mogli primiti VKA terapiju, zbog toga što nisu bili podobni ili nisu željeli primiti terapiju.

Studija ACTIVE-W pokazala je da je antikoagulantna terapija s antagonistima vitamina K učinkovitija nego terapija klopidogrelom i ASK.

Studija ACTIVE-A (n=7554) bila je multicentrična, randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana studija u kojoj se uspoređivao učinak klopidogrela u dozi od 75 mg/dnevno uz ASK (n=3772) u odnosu na placebo (n=3782). Preporučena doza ASK iznosila je 75 do 100 mg/dnevno. Bolesnici su bili liječeni do 5 godina.

Bolesnici randomizirani u programu ACTIVE imali su dokumentiranu fibrilaciju atriya (AF), tj. ili permanentnu AF ili najmanje 2 epizode intermitentne AF u zadnjih 6 mjeseci te su imali najmanje jedan od sljedećih faktora rizika: dob ≥ 75 godina ili 55 do 74 godine te ili dijabetes koji zahtijeva terapiju lijekovima ili dokumentirani prethodni infarkt miokarda ili dokumentiranu bolest koronarnih arterija; ako su primali terapiju za sistemsku hipertenziju; prethodni moždani udar, prolazni ishemijski napadaj (TIA) ili ne-CNS sistemska embolija; disfunkcija lijevog ventrikula s ejekcijskom frakcijom lijevog ventrikula $< 45\%$ ili dokumentirana periferna vaskularna bolest. Srednja vrijednost CHADS₂ iznosila je 2,0 (raspon 0-6).

Glavni kriterij za isključivanje bolesnika bili su dokumentirani peptički ulkus unutar zadnjih 6 mjeseci, prethodno intracerebralno krvarenje, značajna trombocitopenija (broj trombocita $< 50 \times 10^9/l$), potreba za klopidogrelom ili oralnim antikoagulantima ili netolerancija prema bilo kojoj od dvije djelatne tvari.

73% bolesnika uključenih u studiju ACTIVE-A nisu bili sposobni za uzimanje VKA terapije prema procjeni liječnika, zbog nemogućnosti praćenja INR (International Normalised Ratio), sklonosti padanju ili traumatskim ozljedama glave ili zbog specifičnog rizika od krvarenja; za 26% bolesnika odluka liječnika bila je temeljena na nevoljnosti bolesnika za uzimanje VKA terapije.

Populacija bolesnika uključivala je 41,8% žena. Prosječna dob iznosila je 71 godinu, uz 41,6% bolesnika u dobi od ≥ 75 godina. Ukupno 23,0% bolesnika primalo je antiaritmike, 52,1% beta blokatore, 54,6% ACE inhibitore te 25,4% statine.

Broj bolesnika koji su dostigli primarni ishod (vrijeme do prve pojave moždanog udara, infarkta miokarda, ne-CNS sistemske embolije ili smrti od vaskularnog uzroka) bio je 832 (22,1%) u skupini liječenoj klopidogrelom + ASK te 924 (24,4%) u skupini placebo + ASK (relativno smanjenje rizika od 11,1%; 95% CI od 2,4% do 19,1%; $p=0,013$), primarno zbog velikog smanjenja incidencije

moždanih udara. Moždani udar doživjelo je 296 (7,8%) bolesnika koji su primali klopidogrel + ASK te 408 (10,8%) bolesnika koji su primali placebo + ASK (relativno smanjenje rizika od 28,4%; 95% CI, 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 klopidogrela 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 μ M ADP-om inducirane agregacije trombocita), što je usporedivo s postotkom u odraslih koji uzimaju Iscover u dozi od 75 mg/dnevno.

U randomiziranoj, dvostruko slijepoj 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 klopidozela, 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 klopidozela 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 klopidozela u dozi od 75 mg, poluvijek klopidozela 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-klopidozela intermedijarnog metabolita. Farmakokinetika i antitrombotični učinak aktivnog metabolita klopidozela, 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 (ultrabrizi, 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 ultrabrizim, 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 μ 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 klopidozela 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 μ 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 klopidozela nije procijenjen u prospektivnim, randomiziranim, kontroliranim ispitivanjima. Međutim, postoji veći broj retrospektivnih analiza za procjenu ovog učinka u bolesnika liječenih klopidozela 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, ACTIVE-A i jednoj od kohortnih studija (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 zabilježeno 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 odgovarale barem 25 puta većoj izloženosti od one 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 kancerogenim 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 klopidogetrom 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:

manitol (E421)
makrogol 6000
celuloza, mikrokristalična
ricinusovo ulje, hidrogenirano
hidoksipropilceluloza, nisko supstituirana

Ovojnica:

hipromeloza (E464)
laktoza hidrat
triacetin (E1518)
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, crveni (E172)

Sredstvo za poliranje:

karnauba vosak

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

U PVC/PVDC/aluminij blisterima, čuvati na temperaturi ispod 30°C.
Lijek u aluminijskim blisterima ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Iscover 75 mg filmom obložene tablete

7, 14, 28, 30, 84, 90 i 100 filmom obloženih tableta u PVC/PVDC/aluminij blisterima ili aluminijskim blisterima, u kartonskoj kutiji.

50x1 filmom obloženih tableta u perforiranim PVC/PVDC/aluminij ili aluminijskim blisterima s jediničnim dozama, u kartonskoj kutiji.

Iscover 300 mg filmom obložene tablete

4x1, 10x1, 30x1 i 100x1 filmom obloženih tableta u perforiranim aluminijskim blisterima s jediničnim dozama, u kartonskoj kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
F-75008 Pariz
Francuska

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Iscover 75 mg filmom obložene tablete

EU/1/98/070/001 - kutije s 28 filmom obloženih tableta u PVC/PVDC/Al blisterima
EU/1/98/070/002 - kutije s 50x1 filmom obloženih tableta u PVC/PVDC/Al blisterima
EU/1/98/070/003 - kutije s 84 filmom obložene tablete u PVC/PVDC/Al blisterima
EU/1/98/070/004 - kutije sa 100 filmom obloženih tableta u PVC/PVDC/Al blisterima
EU/1/98/070/005 - kutije s 30 filmom obloženih tableta u PVC/PVDC/Al blisterima
EU/1/98/070/006 - kutije s 90 filmom obloženih tableta u PVC/PVDC/Al blisterima
EU/1/98/070/007 - kutije s 14 filmom obloženih tableta u PVC/PVDC/Al blisterima
EU/1/98/070/011 - kutije sa 7 filmom obloženih tableta u PVC/PVDC/Al blisterima
EU/1/98/070/013 - kutije s 28 filmom obloženih tableta u aluminijskim blisterima
EU/1/98/070/014 - kutije s 50 x 1 filmom obloženih tableta u aluminijskim blisterima
EU/1/98/070/015 - kutije s 84 filmom obloženih tableta u aluminijskim blisterima
EU/1/98/070/016 - kutije s 100 filmom obloženih tableta u aluminijskim blisterima
EU/1/98/070/017 - kutije s 30 filmom obloženih tableta u aluminijskim blisterima
EU/1/98/070/018 - kutije s 90 filmom obloženih tableta u aluminijskim blisterima
EU/1/98/070/019 - kutije s 14 filmom obloženih tableta u aluminijskim blisterima
EU/1/98/070/020 - kutije s 7 filmom obloženih tableta u aluminijskim blisterima

Iscover 300 mg filmom obložene tablete

EU/1/98/070/008 - kutije s 4x1 filmom obložene tablete u perforiranim aluminijskim blisterima s jediničnim dozama
EU/1/98/070/009 - kutije s 30x1 filmom obloženih tableta u perforiranim aluminijskim blisterima s jediničnim dozama
EU/1/98/070/010 - kutije sa 100x1 filmom obloženih tableta u perforiranim aluminijskim blisterima s jediničnim dozama
EU/1/98/070/012 - kutije s 10x1 filmom obloženih tableta u perforiranim aluminijskim blisterima s jediničnim dozama

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 15. srpanj 1998.
Datum posljednje obnove odobrenja: 15. srpanj 2008.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

<DD mjesec GGGG>

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

PRILOG II.

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

A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

- Iscover 75 mg filmom obložene tablete

Sanofi Winthrop Industrie
1, rue de la Vierge
Ambarès & Lagrave
F-33565 Carbon Blanc cedex
Francuska

Delpharm Dijon
6, Boulevard de l'Europe
F-21800 Quétigny
Francuska

Sanofi Synthelabo Limited
Edgefield Avenue
Fawdon
Newcastle upon Tyne NE3 3TT – UK
Ujedinjeno Kraljevstvo

Sanofi S.p.A.
Strada Statale 17, Km 22
67019 Scoppito (AQ) – Italija

- Iscover 300 mg filmom obložene tablete

Sanofi Winthrop Industrie
1, rue de la Vierge
Ambarès & Lagrave
F-33565 Carbon Blanc cedex
Francuska

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 ODOBRENJA 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 UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nije primjenjivo.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKO PAKIRANJE

1. NAZIV LIJEKA

Iscover 75 mg filmom obložene tablete
klopidogrel

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 75 mg klopidogrela (u obliku klopidogrelhidrogensulfata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: hidrogenirano ricinusovo ulje i laktozu. Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

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

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti {MM/GGGG}

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 30°C (za PVC/PVDC/Al blistere)

III Nema posebnih uvjeta čuvanja (za aluminijske blistere)

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

sanofi-aventis groupe

54, rue La Boétie

F-75008 Pariz

Francuska

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

EU/1/98/070/001 28 filmom obloženih tableta u PVC/PVDC/Alu blisterima
EU/1/98/070/002 50x1 filmom obloženih tableta u PVC/PVDC/Alu blisterima
EU/1/98/070/003 84 filmom obloženih tableta u PVC/PVDC/Alu blisterima
EU/1/98/070/004 100 filmom obloženih tableta u PVC/PVDC/Alu blisterima
EU/1/98/070/005 30 filmom obloženih tableta u PVC/PVDC/Alu blisterima
EU/1/98/070/006 90 filmom obloženih tableta u PVC/PVDC/Alu blisterima
EU/1/98/070/007 14 filmom obloženih tableta u PVC/PVDC/Alu blisterima
EU/1/98/070/011 7 filmom obloženih tableta u PVC/PVDC/Alu blisterima
EU/1/98/070/013 28 filmom obloženih tableta u aluminijskim blisterima
EU/1/98/070/014 50x1 filmom obloženih tableta u aluminijskim blisterima
EU/1/98/070/015 84 filmom obloženih tableta u aluminijskim blisterima
EU/1/98/070/016 100 filmom obloženih tableta u aluminijskim blisterima
EU/1/98/070/017 30 filmom obloženih tableta u aluminijskim blisterima
EU/1/98/070/018 90 filmom obloženih tableta u aluminijskim blisterima
EU/1/98/070/019 14 filmom obloženih tableta u aluminijskim blisterima
EU/1/98/070/020 7 filmom obloženih tableta u aluminijskim blisterima

13. BROJ SERIJE

Broj serije:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Iscover 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 / 7, 14, 28 ili 84 tablete)

1. NAZIV LIJEKA

Iscover 75 mg filmom obložene tablete
klopidogrel

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

sanofi-aventis groupe

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti {MM/GGGG}

4. BROJ SERIJE

Serija:

5. DRUGO

Kalendarski dani

Pon
Uto
Sri
Čet
Pet
Sub
Ned

Tjedan 1

Tjedan 2 (za pakiranje od 14, 28 i 84 tablete)

Tjedan 3 (za pakiranje od 28 i 84 tablete)

Tjedan 4 (za pakiranje od 28 i 84 tablete)

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER / 30, 50x1, 90 ili 100 tableta

1. NAZIV LIJEKA

Iscover 75 mg filmom obložene tablete
klopidogrel

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

sanofi-aventis groupe

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti: {MM/GGGG}

4. BROJ SERIJE

Serija:

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKO PAKIRANJE

1. NAZIV LIJEKA

Iscover 300 mg filmom obložene tablete
klopidogrel

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna tableta sadrži 300 mg klopidogrela (u obliku klopidogrelhidrogensulfata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: hidrogenirano ricinusovo ulje i laktozu. Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

4x1 filmom obložene tablete
30x1 filmom obloženih tableta
100x1 filmom obloženih tableta
10x1 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
F-75008 Pariz
Francuska

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

EU/1/98/070/008 4x1 filmom obložene tablete u perforiranom aluminijskom blisteru s jediničnim dozama

EU/1/98/070/009 30x1 filmom obloženih tableta u perforiranom aluminijskom blisteru s jediničnim dozama

EU/1/98/070/010 100x1 filmom obloženih tableta u perforiranom aluminijskom blisteru s jediničnim dozama

EU/1/98/070/012 10x1 filmom obloženih tableta u perforiranom aluminijskom blisteru s jediničnim dozama

13. BROJ SERIJE

Broj serije:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Iscover 300 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 ILI STRIP

BLISTER 4x1, 10x1, 30x1 ili 100x1 tableta

1. NAZIV LIJEKA

Iscover 300 mg filmom obložene tablete
klopidogrel

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

sanofi-aventis groupe

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Serija:

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Iscover 75 mg filmom obložene tablete klopidogrel

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se 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 Iscover i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Iscover
3. Kako uzimati Iscover
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Iscover
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Iscover i za što se koristi

Iscover 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).

Iscover 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).

Iscover 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
- ste imali teški oblik boli u prsištu, poznat pod nazivom "nestabilna angina" ili "infarkt miokarda" (srčani udar). Za liječenje tog stanja liječnik Vam može ugraditi stent (potpornicu) u začepljenu ili suženu arteriju da bi ponovno uspostavio učinkovit protok krvi. Liječnik će Vam propisati i acetilsalicilatnu kiselinu (tvar koju sadrže mnogi lijekovi za ublažavanje boli i snižavanje povišene temperature, kao i oni za sprječavanje stvaranja krvnih ugrušaka).
- imate nepravilne otkucaje srca, stanje koje se zove "fibrilacija atrijska", a ne možete uzimati lijekove poznate kao 'oralni antikoagulansi' (antagonisti vitamina K), koji sprječavaju stvaranje novih ugrušaka te rast postojećih ugrušaka. Trebalo Vam je biti rečeno da su za ovo stanje 'oralni antikoagulansi' učinkovitiji od acetilsalicilatne kiseline ili kombinirane primjene lijeka Iscover i acetilsalicilatne kiseline. Liječnik Vam treba propisati Iscover i acetilsalicilatnu kiselinu ako ne možete uzimati oralne antikoagulanse te nemate rizik od velikog krvarenja.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Iscover

Nemojte uzimati Iscover

- ako ste alergični (preosjetljivi) na klopidogrel ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden 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 Iscover.

Upozorenja i mjere opreza

Ako se na Vas odnosi bilo koje od dolje navedenih stanja morate obavijestiti liječnika, prije nego što uzmete Iscover:

- 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.

Dok uzimate Iscover:

- 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

Nemojte dati ovaj lijek djeci jer ne djeluje.

Drugi lijekovi i Iscover

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 lijeka Iscover i obratno.

Posebno je važno obavijestiti liječnika ako uzimate

- lijekove koji mogu povećati rizik od krvarenja, na primjer:
 - oralne antikoagulanse, lijekove koji smanjuju zgrušavanje krvi,
 - nesteroidne protuupalne lijekove, koji se obično primjenjuju za liječenje bolnih i/ili upalnih stanja mišića ili zglobova,
 - heparin ili bilo koji drugi lijek koji se daje putem injekcije za smanjivanje zgrušavanja krvi,
 - tiklopidin, drugi antitrombotični lijek,
 - selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina (uključujući, ali ne ograničeno na fluoksetin ili fluvoksamin), lijekove koji se obično koriste za liječenje depresije,
- omeprazol ili esomeprazol, lijekove za smanjenje želučanih tegoba,
- flukonazol ili vorikonazol, lijekove koji se primjenjuju za liječenje gljivičnih infekcija,
- efavirenz, lijek koji se primjenjuje za liječenje HIV (virus humane imunodeficijencije) infekcija,

- karbamazepin, lijek koji se primjenjuje za liječenje nekih oblika epilepsije,
- moklobemid, lijek za liječenje depresije,
- repaglinid, lijek za liječenje dijabetesa,
- paklitaksel, lijek za liječenje raka.

Ako ste imali jaku bol u prsištu (nestabilna angina ili srčani udar), liječnik Vam može propisati Iscover u kombinaciji s acetilsalicilatnom kiselinom, tvari prisutnom u mnogim lijekovima za ublažavanje boli i snižavanje temperature. Povremeno uzimanje acetilsalicilatne kiseline (ne više od 1000 mg u 24 sata) općenito ne izaziva probleme, ali o produljenom uzimanju u drugim okolnostima morate razgovarati s liječnikom.

Iscover s hranom i pićem

Iscover se može uzimati s obrokom ili bez obroka.

Trudnoća i dojenje

Ne preporučuje se uzimanje lijeka Iscover za vrijeme trudnoće.

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

Dok uzimate ovaj lijek, ne biste smjeli dojiti.

Ako dojite ili planirate dojiti, razgovarajte sa svojim liječnikom prije uzimanja ovog lijeka.

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

Upravljanje vozilima i strojevima

Iscover ne bi trebao utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima ili strojevima.

Iscover sadrži laktozu

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

Iscover sadrži hidrogenirano ricinusovo ulje

To može uzrokovati želučane tegobe i proljev.

3. Kako uzimati Iscover

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

Preporučena doza, uključujući za bolesnike sa stanjem zvanim "fibrilacija atrija" (nepravilni otkucaji srca), je jedna tableta lijeka Iscover od 75 mg dnevno koja se uzima kroz usta, s obrokom ili bez obroka, i u isto vrijeme svaki dan.

Ako ste imali jake bolove u prsištu (nestabilna angina ili srčani udar), liječnik Vam u početku liječenja može jednokratno dati 300 mg lijeka Iscover (1 tableta od 300 mg ili 4 tablete od po 75 mg). Nakon toga, preporučena doza lijeka Iscover je jedna tableta od 75 mg dnevno, kao što je opisano iznad.

Iscover trebate uzimati sve dok Vam ga liječnik propisuje.

Ako uzmete više lijeka Iscover nego što ste trebali

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

Ako ste zaboravili uzeti Iscover

Ako zaboravite uzeti jednu dozu lijeka Iscover, 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.

Za pakiranja od 7, 14, 28 i 84 tablete možete provjeriti dan kada ste zadnji put uzeli tabletu lijeka Iscover pomoću kalendara otisnutog na blisteru.

Ako prestanete uzimati Iscover

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 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 nuspojava lijeka Iscover jest krvarenje. Krvarenje se može pojaviti u obliku krvarenja u želucu ili crijevima, modrica, hematoma (neuobičajeno 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 Iscover 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 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 2. "Upozorenja i mjere opreza").

Ostale nuspojave uključuju:

Česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba):
proljevanje, bol u trbuhu, probavne tegobe ili žgaravica.

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

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba):
vrtoglavica, povećanje grudi u muškaraca.

Vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 000 osoba):
žutica; jaka bol u trbuhu s 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 prsnom košu ili trbuhu, simptomi niske razine šećera u krvi koji ne prolaze.

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

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Iscover

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

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

Za uvjete čuvanja vidjeti kutiju.

Ako je Iscover opremljen u PVC/PVDC/aluminij blistere, čuvati na temperaturi ispod 30°C.

Ako je Iscover opremljen u aluminijske blistere, lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite vidljive znakove odstupanja u kakvoći.

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 Iscover sadrži

Djelatna tvar je klopidogrel. Jedna tableta sadrži 75 mg klopidogrela (u obliku klopidogrelhidrogensulfata).

Drugi sastojci su (vidjeti dio 2. „Iscover sadrži laktozu“ i „Iscover sadrži hidrogenirano ricinusovo ulje“):

- Jezgra tablete: manitol (E421), hidrogenirano ricinusovo ulje, mikrokristalična celuloza, makrogol 6000 i nisko supstituirana hidroksipropilceluloza,
- Ovojnica tablete: laktoza hidrat (mliječni šećer), hipromeloza (E464), triacetin (E1518), crveni željezov oksid (E172) i titanijev dioksid (E171),
- Sredstvo za poliranje: karnauba vosak.

Kako Iscover izgleda i sadržaj pakiranja

Iscover 75 mg filmom obložene tablete su okrugle, bikonveksne, ružičaste tablete s urezanim brojevima "75" na jednoj i "1171" na drugoj strani. Iscover je dostupan u kartonskim kutijama koje sadrže:

- 7, 14, 28, 30, 84, 90 i 100 tableta u PVC/PVDC/aluminij blisterima ili u aluminijskim blisterima
- 50x1 tableta u PVC/PVDC/aluminij blisterima ili u perforiranim aluminijskim blisterima s jediničnim dozama. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođači:

Nositelj odobrenja:
sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
F-75008 Pariz
Francuska

Proizvođači:
Sanofi Winthrop Industrie
1, rue de la Vierge, Ambarès & Lagrave, F-33565 Carbon Blanc cedex, Francuska
ili
Sanofi-Synthelabo Limited,
Edgefield Avenue, Fawdon
Newcastle Upon Tyne, Tyne & Wear NE3 3TT - UK, Velika Britanija
ili
Delpharm Dijon
6, boulevard de l'Europe, F-21800 Quétigny, Francuska
ili
Sanofi S.p.A.
Strada Statale 17, Km 22
67019 Scoppito (AQ) – Italija

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

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България

SANOFI BULGARIA EOOD
Тел: +359 (0)2 970 53 00

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark

sanofi-aventis Denmark A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Eesti

sanofi-aventis Estonia OÜ
Tel: +372 627 34 88

Lietuva

UAB «SANOFI-AVENTIS LIETUVA»
Tel: +370 5 2755224

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel.: +36 1 505 0050

Malta

Sanofi Malta Ltd.
Tel: +356 21493022

Nederland

sanofi-aventis Netherlands B.V.
Tel: +31 (0)182 557 755

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Ελλάδα

sanofi-aventis AEBE
Τηλ.: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France

sanofi-aventis France
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

sanofi-aventis Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 600 34 00

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.p.A.
Tel: 800 536 389

Κύπρος

sanofi-aventis Cyprus Ltd.
Τηλ: +357 22 871600

Latvija

sanofi-aventis Latvia SIA
Tel: +371 67 33 24 51

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel : +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

sanofi-aventis d.o.o.
Tel: +386 1 560 48 00

Slovenská republika

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 33 100 100

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom

Sanofi
Tel: +44 (0) 845 372 7101

Ova uputa je zadnji puta revidirana u <mjesec GGGG>.

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

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Iscover 300 mg filmom obložene tablete klopidogrel

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se 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 Iscover i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Iscover
3. Kako uzimati Iscover
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Iscover
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Iscover i za što se koristi

Iscover 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).

Iscover 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).

Iscover 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
- ste imali teški oblik boli u prsištu, poznat pod nazivom "nestabilna angina" ili "infarkt miokarda" (srčani udar). Za liječenje tog stanja liječnik Vam može ugraditi stent (potpornicu) u začepljenu ili suženu arteriju da bi ponovno uspostavio učinkovit protok krvi. Liječnik će Vam propisati i acetilsalicilatnu kiselinu (tvar koju sadrže mnogi lijekovi za ublažavanje boli i snižavanje povišene temperaturu, kao i oni za sprječavanje stvaranja krvnih ugrušaka).
- imate nepravilne otkucaje srca, stanje koje se zove "fibrilacija atrijska", a ne možete uzimati lijekove poznate kao 'oralni antikoagulansi' (antagonisti vitamina K), koji sprječavaju stvaranje novih ugrušaka te rast postojećih ugrušaka. Trebalo Vam je biti rečeno da su za ovo stanje 'oralni antikoagulansi' učinkovitiji od acetilsalicilatne kiseline ili kombinirane primjene lijeka Iscover i acetilsalicilatne kiseline. Liječnik Vam treba propisati Iscover i acetilsalicilatnu kiselinu ako ne možete uzimati oralne antikoagulanse te nemate rizik od velikog krvarenja.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Iscover

Nemojte uzimati Iscover

- ako ste alergični (preosjetljivi) na klopidogrel ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden 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 Iscover.

Upozorenja i mjere opreza

Ako se na Vas odnosi bilo koje od dolje navedenih stanja morate obavijestiti liječnika, prije nego što uzmete Iscover:

- 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.

Dok uzimate Iscover:

- 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

Nemojte davati ovaj lijek djeci jer ne djeluje.

Drugi lijekovi i Iscover

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 lijeka Iscover i obratno.

Posebno je važno obavijestiti liječnika ako uzimate

- lijekove koji mogu povećati rizik od krvarenja, na primjer:
 - oralne antikoagulanse, lijekove koji smanjuju zgrušavanje krvi,
 - nesteroidne protuupalne lijekove, koji se obično primjenjuju za liječenje bolnih i/ili upalnih stanja mišića ili zglobova,
 - heparin ili bilo koji drugi lijek koji se daje putem injekcije za smanjivanje zgrušavanja krvi,
 - tiklopidin, drugi antitrombotični lijek,
 - selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina (uključujući, ali ne ograničeno na fluoksetin i fluvoksamin), lijekove koji se obično koriste za liječenje depresije,
- omeprazol ili esomeprazol, lijekove za smanjenje želučanih tegoba,
- flukonazol ili vorikonazol, lijekove koji se primjenjuju za liječenje gljivičnih infekcija,
- efavirenz, lijek koji se primjenjuje za liječenje HIV (virus humane imunodeficijencije) infekcija,

- karbamazepin, lijek koji se primjenjuje za liječenje nekih oblika epilepsije,
- moklobemid, lijek za liječenje depresije,
- repaglinid, lijek za liječenje dijabetesa,
- paklitaksel, lijek za liječenje raka.

Ako ste imali jaku bol u prsištu (nestabilna angina ili srčani udar), liječnik Vam može propisati Iscover u kombinaciji s acetilsalicilatnom kiselinom, tvari prisutnom u mnogim lijekovima za ublažavanje boli i snižavanje temperature. Povremeno uzimanje acetilsalicilatne kiseline (ne više od 1000 mg u 24 sata) općenito ne izaziva probleme, ali o produljenom uzimanju u drugim okolnostima morate razgovarati s liječnikom.

Iscover s hranom i pićem

Iscover se može uzimati s obrokom ili bez obroka.

Trudnoća i dojenje

Ne preporučuje se uzimanje lijeka Iscover za vrijeme trudnoće.

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

Dok uzimate ovaj lijek, ne biste smjeli dojiti.

Ako dojite ili planirate dojiti, razgovarajte sa svojim liječnikom prije uzimanja ovog lijeka.

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

Upravljanje vozilima i strojevima

Iscover ne bi trebao utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima ili strojevima.

Iscover sadrži laktozu

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

Iscover sadrži hidrogenirano ricinusovo ulje

To može uzrokovati želučane tegobe i proljev.

3. Kako uzimati Iscover

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

Preporučena doza, uključujući za bolesnike sa stanjem zvanim "fibrilacija atrijska" (nepravilni otkucaji srca), je jedna tableta lijeka Iscover od 75 mg dnevno koja se uzima kroz usta, s obrokom ili bez obroka, i u isto vrijeme svaki dan.

Ako ste imali jake bolove u prsištu (nestabilna angina ili srčani udar), liječnik Vam u početku liječenja može jednokratno dati 300 mg lijeka Iscover (1 tableta od 300 mg ili 4 tablete od po 75 mg). Nakon toga, preporučena doza lijeka Iscover je jedna tableta od 75 mg dnevno, kao što je opisano iznad.

Iscover trebate uzimati sve dok Vam ga liječnik propisuje.

Ako uzmete više lijeka Iscover nego što ste trebali

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

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

4. Moguće nuspojave

Kao i svi 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 nuspojava lijeka Iscover 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 Iscover 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 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 2. "Upozorenja i mjere opreza").

Ostale nuspojave uključuju:

Česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba):
proljevanje, bol u trbuhu, probavne tegobe ili žgaravica.

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

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba):
vrtoglavica, povećanje grudi u muškaraca.

Vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10000 osoba):
žutica; jaka bol u trbuhu s 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 prsnom košu ili trbuhu, simptomi niske razine šećera u krvi koji ne prolaze.

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

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Iscover

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

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

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite vidljive znakove odstupanja u kakvoći.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati 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 Iscover sadrži

Djelatna tvar je klopidogrel. Jedna tableta sadrži 300 mg klopidogrela (u obliku klopidogrelhidrogensulfata).

Drugi sastojci su (vidjeti dio 2. „Iscover sadrži laktozu“ i „Iscover sadrži hidrogenirano ricinusovo ulje“):

- Jezgra tablete: manitol (E421), hidrogenirano ricinusovo ulje, mikrokristalična celuloza, makrogol 6000 i nisko supstituirana hidroksipropilceluloza,
- Ovojnica tablete: laktoza hidrat (mliječni šećer), hipromeloza (E464), triacetin (E1518), crveni željezov oksid (E172) i titanijev dioksid (E171),
- Sredstvo za poliranje: karnauba vosak.

Kako Iscover izgleda i sadržaj pakiranja

Iscover 300 mg filmom obložene tablete su ovalne, ružičaste tablete s urezanim brojevima "300" na jednoj i "1332" na drugoj strani. Iscover je dostupan u kartonskim kutijama koje sadrže: 4x1, 10x1, 30x1 ili 100x1 tableta u perforiranim aluminijskim blisterima s jediničnim dozama. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja:
sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
F-75008 Pariz
Francuska

Proizvođač:
Sanofi Winthrop Industrie
1, rue de la Vierge, Ambarès & Lagrave, F-33565 Carbon Blanc cedex, Francuska

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

België/Belgique/Belgien
Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva
UAB «SANOFI-AVENTIS LIETUVA»
Tel: +370 5 2755224

България
SANOFI BULGARIA EOOD
Тел: +359 (0)2 970 53 00

Česká republika
sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark
sanofi-aventis Denmark A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Eesti
sanofi-aventis Estonia OÜ
Tel: +372 627 34 88

Ελλάδα
sanofi-aventis AEBE
Τηλ.: +30 210 900 16 00

España
sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France
sanofi-aventis France
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska
sanofi-aventis Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 600 34 00

Ireland
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Sanofi S.p.A.
Tel: 800 536389

Κύπρος
sanofi-aventis Cyprus Ltd.
Τηλ: +357 22 871600

Luxembourg/Luxemburg
Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Magyarország
SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel: +36 1 505 0050

Malta
Sanofi Malta Ltd.
Tel: +356 21493022

Nederland
sanofi-aventis Netherlands B.V.
Tel: +31 (0)182 557 755

Norge
sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich
sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska
sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel : +48 22 280 00 00

Portugal
Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

România
Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija
sanofi-aventis d.o.o.
Tel: +386 1 560 48 00

Slovenská republika
sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 33 100 100

Suomi/Finland
Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige
Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

Latvija

sanofi-aventis Latvia SIA

Tel: +371 67 33 24 51

United Kingdom

Sanofi

Tel: +44 (0) 845 372 7101

Ova uputa je zadnji puta revidirana u <mjesec GGGG>.

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