

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Iscover 75 mg filmsko obložene tablete
Iscover 300 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Iscover 75 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 75 mg klopidozela v obliki klopidozelijskega hidrosulfata.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 3 mg laktoze in 3,3 mg hidrogeniranega ricinusovega olja.

Iscover 300 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 300 mg klopidozela v obliki klopidozelijskega hidrosulfata.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 12 mg laktoze in 13,2 mg hidrogeniranega ricinusovega olja.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Iscover 75 mg filmsko obložene tablete

Rožnate, okrogle, bikonveksne filmsko obložene tablete, z vtisnjeno številko "75" na eni strani in "1171" na drugi strani.

Iscover 300 mg filmsko obložene tablete

Rožnate, podolgovate filmsko obložene tablete z vtisnjeno številko "300" na eni strani in "1332" na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Sekundarno preprečevanje aterotrombotičnih dogodkov

Klopidozel je indiciran pri:

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

Preprečevanje aterotrombotičnih in trombemboličnih dogodkov pri atrijski fibrilaciji

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

Za dodatne informacije glejte poglavje 5.1.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

- Odrasli in starostniki

Iscover 75 mg filmsko obložene tablete

Klopidogetrel se mora dajati kot enkratni dnevni odmerek 75 mg.

Iscover 300 mg filmsko obložene tablete

Ta 300 mg tableta klopidogetrela je namenjena za uporabo kot udarni odmerek.

Pri bolnikih z akutnim koronarnim sindromom:

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

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

Če bolnik izpusti odmerek:

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

- Pediatrska populacija
Klopidogetrel naj se pri otrocih ne uporablja iz razlogov, ki zadevajo učinkovitost (glejte poglavje 5.1).
- Okvara ledvic
Terapevtske izkušnje pri bolnikih z okvaro ledvic so omejene (glejte poglavje 4.4).
- Okvara jeter
Terapevtske izkušnje pri bolnikih z zmerno boleznijo jeter, ki imajo lahko hemoragično diatezo, so omejene (glejte poglavje 4.4).

Način uporabe

Za peroralno uporabo

Bolnik lahko zdravilo vzame s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 2 ali v poglavju 6.1.
- Huda jetrna okvara.
- Aktivna patološka krvavitev, kot je peptična razjeda ali intrakranialna krvavitev.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Krvavitve in hematološke motnje

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

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

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

Trombotična trombocitopenična purpura (TTP)

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

Pridobljena hemofilija

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

Nedavna ishemična kap

Zaradi pomanjkanja podatkov klopidogetrela ne moremo priporočiti prvih 7 dni po akutni ishemični kapi.

Citokrom P450 2C19 (CYP2C19)

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

Klopidogetrel se v aktivni presnovek deloma presnovi s CYP2C19. Zato je mogoče pričakovati, da uporaba zdravil, ki zavrejo delovanje tega encima, zmanjša koncentracijo aktivnega presnovka

klopidogrela. Klinični pomen te interakcije ni znan. Iz previdnosti naj sočasno ne bi uporabljali močnih ali srednje močnih zaviralcev CYP2C19 (za seznam zaviralcev CYP2C19 glejte poglavje 4.5; glejte tudi poglavje 5.2).

Substrati CYP2C8

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

Navzkrižne reakcije med tienopiridini

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

Ledvična okvara

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

Jetrna okvara

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

Pomožne snovi

Zdravilo Iscover vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

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

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

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

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

Heparin: v klinični študiji, izvedeni pri zdravih osebah, klopidogrel ni zahteval spremembe odmerka heparina ali spremenil učinka heparina na koagulacijo. Sočasna uporaba heparina ni imela nobenega učinka na inhibicijo agregacije trombocitov, sprožene s klopidogrelom. Farmakodinamična interakcija

med klopidogrelom in heparinom je možna in vodi do povečanega tveganja za krvavitve. Zato moramo k sočasni uporabi pristopiti previdno (glejte poglavje 4.4).

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

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

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

Drugo sočasno zdravljenje:

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

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

Zaviralci protonske črpalke (PPI):

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

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

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

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

Druga zdravila

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

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

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

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

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

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

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

Dojenje

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

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

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

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

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

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

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

V CURE število velikih krvavitev s klopidogrelom in ASA ni bilo prekoračeno v 7 dneh po koronarni premostitveni operaciji pri bolnikih, ki so prenehali z zdravljenjem več kot 5 dni pred kirurškim posegom. Pri bolnikih, ki so ostali na zdravljenju do 5 dni pred koronarno premostitveno operacijo, je bil delež dogodkov 9,6 % za klopidogrel in ASA in 6,3 % za placebo in ASA.

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

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

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

Tabelarni seznam neželenih učinkov

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

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki, neznani*
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		Trombocitopenija, levkopenija, eozinofilija	Nevtropenija, vključno s hudo nevtropenijo	Trombotična trombocitopenična purpura (TTP) (glejte poglavje 4.4), aplastična anemija, pancitopenija, agranulocitoza, huda trombocitopenija, pridobljena hemofilija A, granulocitopenija, anemija
Srčne bolezni				Kounisov sindrom (vazospastična alergijska angina / alergijski miokardni infarkt) v okviru preobčutljivostne reakcije zaradi klopidogrela*
Bolezni imunskega sistema				Serumska bolezen, anafilaktoidne reakcije, navzkrižna preobčutljivost med tienopiridini (kot sta tiklopidin in prasugrel)

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki, neznani*
				(glejte poglavje 4.4)*, avtoimuni inzulinski sindrom, ki lahko vodi v resno hipoglikemijo, še posebej pri bolnikih s HLA DRA4 podtipom (pogostejši v japonski populaciji)*
Psihiatrične motnje				Halucinacije, zmedenost
Bolezni živčevja		Intrakranialna krvavitev (opisani so primeri s smrtnim izidom), glavobol, parestezije, omotica		Motnje okusa, agevzija
Očesne bolezni		Krvavitve v očesu (veznica, oko, mrežnica)		
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			Vrtoglavica	
Žilne bolezni	Hematom			Resne krvavitve, krvavitev operacijske rane, vaskulitis, hipotenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Epistaksa			Krvavitve v dihalih (hemoptiza, pljučna krvavitev), bronhospazem, intersticijski pnevmonitis, eozinofilna pljučnica
Bolezni prebavil	Krvavitev v prebavila, driska, bolečine v trebuhu, dispepsija	Želodčna razjeda in razjeda na dvanajstniku, gastritis, bruhanje, navzea, zaprtje, flatulenca	Retroperitonealna krvavitev	Krvavitev v prebavila in retroperitonealna krvavitev s smrtnim izidom, pankreatitis, kolitis (vključno z ulceroznim ali limfocitnim kolitisom), stomatitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov				Akutna odpoved jeter, hepatitis, nenormalni testi jetrne funkcije
Bolezni kože in podkožja	Modrice	Izpuščaj, srbenje, kožne krvavitve (purpura)		Bulozen dermatitis (toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem, akutna generalizirana eksantemska pustuloza (AGEP)), angioedem, z zdravili povzročen sindrom preobčutljivosti (sindrom DIHS, Drug-Induced

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki, neznani*
				Hypersensitivity Syndrome), kožni izpuščaj z eozinofilijo in sistemskimi simptomi, kot posledica zdravljenja z zdravilom (sindrom DRESS, Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms), eritematozen ali eksfoliativen izpuščaj, urtikarija, ekcem, lihen planus
Motnje reprodukcije in dojk			Ginekomastija	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva				Mišično-skeletne krvavitve (hemartroza), artritis, artralgiya, mialgija
Bolezni sečil		Hematurija		Glomerulonefritis, zvišanje kreatinina v krvi
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Krvavitve na mestu vboda			Zvišana telesna temperatura
Preiskave		Podaljšan čas krvavitve, zmanjšano število nevtrofilcev, zmanjšano število trombocitov		

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

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

4.9 Preveliko odmerjanje

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Mehanizem delovanja

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

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

Farmakodinamični učinki

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

Klinična učinkovitost in varnost

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

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

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

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

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

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

Akutni koronarni sindrom

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Atrijska fibrilacija

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

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

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

V program ACTIVE so bili randomizirani bolniki, ki so imeli dokumentirano AF, tj. bodisi permanentno AF ali vsaj 2 epizodi intermitentne AF v zadnjih 6 mesecih ter vsaj enega od naslednjih dejavnikov tveganja: starost ≥ 75 let ali starost od 55 do 74 let in bodisi sladkorno bolezen, ki je

zahtevala zdravljenje z zdravili, ali dokumentiran predhodni MI ali dokumentirano koronarno bolezen; zdravljenje zaradi sistemske hipertenzije; predhodno možgansko kap, tranzitorno ishemično atako (TIA) ali sistemski embolus (ne v osrednjem živčevju); disfunkcijo levega prekata z iztisnim deležem levega prekata (LVEF) < 45 %; ali dokumentirano bolezen perifernih žil. Povprečna ocena CHADS₂ je bila 2,0 (razpon: od 0 do 6).

Glavna merila za nevklučitev bolnikov so bila potrjena peptična ulkusna bolezen v preteklih 6 mesecih, predhodna intracerebralna krvavitev, pomembna trombocitopenija (število trombocitov < 50 x 10⁹/l), potreba po klopidogetu ali peroralnih antikoagulantih ali intoleranca za katero od obeh snovi.

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

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

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

Pediatrična populacija

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

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

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

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

Distribucija

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

Biotransformacija

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

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

Eliminacija

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

Farmakogenetika

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

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

Opravljena je bila navzkrižna študija 40 zdravih preiskovancev, po 10 v vsaki od štirih metabolizatorskih skupin s CYP2C19 (ultrahitri, dobri, srednji, slabi). Študija je ocenila farmakokinetiko in antiagregacijski odziv po uporabi odmerka 300 mg in potem 75 mg/dan ter 600 mg in potem 150 mg/dan, vsako od obeh shem skupaj 5 dni (stanje dinamičnega ravnovesja). Med ultrahitrimi, dobrimi in srednjimi metabolizatorji niso ugotovili bistvenih razlik v izpostavljenosti aktivnemu presnovku in povprečnem zavrtju agregacije trombocitov (IPA). Pri slabih metabolizatorjih je bila izpostavljenost aktivnemu presnovku za 63 do 71 % manjša kot pri dobrih metabolizatorjih. Po odmerni shemi 300 mg/75 mg se je antiagregacijski odziv pri slabih metabolizatorjih zmanjšal: povprečno IPA (5 μM ADP) je bilo 24 % (24 ur) in 37 % (5. dan) v primerjavi z 39 % (24 ur) in 58 % (5. dni) pri dobrih metabolizatorjih ter 37 % (24 ur) in 60 % (5. dan) pri srednjih metabolizatorjih. Ko so slabi metabolizatorji prejeli shemo 600 mg/150 mg, je bila izpostavljenost aktivnemu presnovku

večja kot s shemo 300 mg/75 mg. Poleg tega je bilo IPA 32 % (24 ur) in 61 % (5. dan), kar je več kot pri slabih metabolizatorjih, ki so prejeli shemo 300 mg/75 mg, in podobno kot pri drugih metabolizatorskih skupinah s CYP2C19, ki so prejemale shemo 300 mg/75 mg. Ustrezna odmerna shema za to populacijo bolnikov v kliničnih preskušanjih ni bila ugotovljena.

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

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

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

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

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

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

Posebne skupine bolnikov

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

Okvara ledvic

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

Okvara jeter

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

Rasa

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

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

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

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

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

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro:

- manitol (E421)
- makrogol 6000
- mikrokristalna celuloza
- hidrogenirano ricinusovo olje
- delno substituirana hidroksipropilceluloza

Obloga:

- hipromeloza (E464)
- laktoza monohidrat
- triacetin (E1518)
- titanov dioksid (E171)
- rdeči železov oksid (E172)

Glazura:

- karnauba vosek.

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

V PVC/PVDC/alu pretisnih omotih shranjujte pri temperaturi do 30°C.

Za shranjevanje zdravila v aluminijastih pretisnih omotih niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Iscover 75 mg filmsko obložene tablete

PVC/PVDC/aluminijasti pretisni omoti ali pretisni omoti iz aluminija, ki vsebujejo 7, 14, 28, 30, 84, 90 in 100 filmsko obloženih tablet.

PVC/PVDC/aluminijast ali aluminijast perforirani pretisni omot za enkratni odmerek v kartonskih škatlah, ki vsebujejo 50x1 filmsko obloženo tableto.

Iscover 300 mg filmsko obložene tablete

Aluminijasti perforirani pretisni omoti za enkratni odmerek v kartonskih škatlah, ki vsebujejo 4 x 1, 10 x 1, 30 x 1 in 100 x 1 filmsko obloženo tableto.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
F-75008 Paris
Francija

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET

Iscover 75 mg filmsko obložene tablete

EU/1/98/070/001 - škatle z 28 filmsko obloženimi tabletami v PVC/PVDC/alu pretisnih omotih
EU/1/98/070/002 - škatle s 50x1 filmsko obloženimi tabletami v PVC/PVDC/alu pretisnih omotih
EU/1/98/070/003 - škatle z 84 filmsko obloženimi tabletami v PVC/PVDC/alu pretisnih omotih
EU/1/98/070/004 - škatle s 100 filmsko obloženimi tabletami v PVC/PVDC/alu pretisnih omotih
EU/1/98/070/005 - škatle s 30 filmsko obloženimi tabletami v PVC/PVDC/alu pretisnih omotih
EU/1/98/070/006 - škatle z 90 filmsko obloženimi tabletami v PVC/PVDV/alu pretisnih omotih
EU/1/98/070/007 - škatle s 14 filmsko obloženimi tabletami v PVC/PVDC/alu pretisnih omotih
EU/1/98/070/011 - škatle s 7 filmsko obloženimi tabletami v PVC/PVDC/alu pretisnih omotih
EU/1/98/070/013 - škatle z 28 filmsko obloženimi tabletami v aluminijastih pretisnih omotih
EU/1/98/070/014 - škatle s 50x1 filmsko obloženimi tabletami v aluminijastih pretisnih omotih
EU/1/98/070/015 - škatle z 84 filmsko obloženimi tabletami v aluminijastih pretisnih omotih
EU/1/98/070/016 - škatle s 100 filmsko obloženimi tabletami v aluminijastih pretisnih omotih
EU/1/98/070/017 - škatle s 30 filmsko obloženimi tabletami v aluminijastih pretisnih omotih
EU/1/98/070/018 - škatle z 90 filmsko obloženimi tabletami v aluminijastih pretisnih omotih
EU/1/98/070/019 - škatle s 14 filmsko obloženimi tabletami v aluminijastih pretisnih omotih
EU/1/98/070/020 - škatle s 7 filmsko obloženimi tabletami v aluminijastih pretisnih omotih

Iscover 300 mg filmsko obložene tablete

EU/1/98/070/008 - Škatle s 4 x 1 filmsko obloženih tablet v perforiranih pretisnih omotih za enkratni odmerek, ki so v celoti iz aluminija.

EU/1/98/070/009 - Škatle s 30 x 1 filmsko obloženih tablet v perforiranih pretisnih omotih za enkratni odmerek, ki so v celoti iz aluminija.

EU/1/98/070/010 - Škatle s 100 x 1 filmsko obloženih tablet v perforiranih pretisnih omotih za enkratni odmerek, ki so v celoti iz aluminija.

EU/1/98/070/012 - Škatle s 10 x 1 filmsko obloženih tablet v perforiranih pretisnih omotih za enkratni odmerek, ki so v celoti iz aluminija.

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 15. julij 1998

Datum zadnjega podaljšanja dovoljenja za promet: 15. julij 2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

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

PRILOGA II

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

A. IZDELOVALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJE

Ime in naslov izdelovalcev, odgovornih za sproščanje serije

- Iscover 75 mg filmsko obložene tablete

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

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

Sanofi Synthelabo Limited
Edgefield Avenue
Fawdon
Newcastle upon Tyne NE3 3TT - UK
Velika Britanija

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

- Iscover 300 mg filmsko obložene tablete

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila mora biti navedeno ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

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

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

Navedba smiselno ni potrebna.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI
ZUNANJA ŠKATLA**

1. IME ZDRAVILA

Iscover 75 mg filmsko obložene tablete
klopidogrel

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 75 mg klopidogrela (v obliki klopidogrelijevega hidrogensulfata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

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

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

28 filmsko obloženih tablet.
30 filmsko obloženih tablet.
50x1 filmsko obloženih tablet.
84 filmsko obloženih tablet.
90 filmsko obloženih tablet.
100 filmsko obloženih tablet.
14 filmsko obloženih tablet
7 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
peroralna uporaba

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP: {MM/LLLL}

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30°C (za PVC/PVDC/alu pretisne omote).
Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila (za aluminijaste pretisne omote).

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
F-75008 Paris
Francija

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

EU/1/98/070/001 28 filmsko obloženih tablet v PVC/PVDC/Alu pretisnih omotih
EU/1/98/070/002 50x1 filmsko obloženih tablet v PVC/PVDC/Alu pretisnih omotih
EU/1/98/070/003 84 filmsko obloženih tablet v PVC/PVDC/Alu pretisnih omotih
EU/1/98/070/004 100 filmsko obloženih tablet v PVC/PVDC/Alu pretisnih omotih
EU/1/98/070/005 30 filmsko obloženih tablet v PVC/PVDC/Alu pretisnih omotih
EU/1/98/070/006 90 filmsko obloženih tablet v PVC/PVDC/Alu pretisnih omotih
EU/1/98/070/007 14 filmsko obloženih tablet v PVC/PVDC/Alu pretisnih omotih
EU/1/98/070/011 7 filmsko obloženih tablet v PVC/PVDC/Alu pretisnih omotih

EU/1/98/070/013 28 filmsko obloženih tablet v aluminijastih pretisnih omotih
EU/1/98/070/014 50x1 filmsko obloženih tablet v aluminijastih pretisnih omotih
EU/1/98/070/015 84 filmsko obloženih tablet v aluminijastih pretisnih omotih
EU/1/98/070/016 100 filmsko obloženih tablet v aluminijastih pretisnih omotih
EU/1/98/070/017 30 filmsko obloženih tablet v aluminijastih pretisnih omotih
EU/1/98/070/018 90 filmsko obloženih tablet v aluminijastih pretisnih omotih
EU/1/98/070/019 14 filmsko obloženih tablet v aluminijastih pretisnih omotih
EU/1/98/070/020 7 filmsko obloženih tablet v aluminijastih pretisnih omotih

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Iscover 75 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU
(PRETISNI OMOT/ 7, 14, 28 ali 84 tablet)**

1. IME ZDRAVILA

Iscover 75 mg filmsko obložene tablete
klopidogrel

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

sanofi-aventis groupe

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP: {MM/LLLL}

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

5. DRUGI PODATKI

Dnevi v tednu:

Pon
Tor
Sre
Čet
Pet
Sob
Ned

Teden 1

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

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

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

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

PRETISNI OMOT / 30, 50x1, 90 ali 100 tablet

1. IME ZDRAVILA

Iscover 75 mg filmsko obložene tablete
klopidogrel

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

sanofi-aventis groupe

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP: {MM/LLLL}

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska:

5. DRUGI PODATKI

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI
ZUNANJA ŠKATLA**

1. IME ZDRAVILA

Iscover 300 mg filmsko obložene tablete
klopidogrel

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 300 mg klopidogrela (v obliki klopidogrelijevega hidrogensulfata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

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

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

4x1 filmsko obloženih tablet
30x1 filmsko obloženih tablet
100x1 filmsko obloženih tablet.
10x1 filmsko obloženih tablet.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
peroralna uporaba

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP: {MM/LLLL}

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
F-75008 Paris
Francija

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

EU/1/98/070/008 4x1 filmsko obloženih tablet v aluminijastih perforiranih pretisnih omotih za enkratni odmerek.

EU/1/98/070/009 30x1 filmsko obloženih tablet v aluminijastih perforiranih pretisnih omotih za enkratni odmerek.

EU/1/98/070/010 100x1 filmsko obloženih tablet v aluminijastih perforiranih pretisnih omotih za enkratni odmerek.

EU/1/98/070/012 10x1 filmsko obloženih tablet v aluminijastih perforiranih pretisnih omotih za enkratni odmerek.

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Iscover 300 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU
PRETISNI OMOT / 4x1, 10x1, 30x1 ali 100x1 tablet**

1. IME ZDRAVILA

Iscover 300 mg filmsko obložene tablete
klopidogrel

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

sanofi-aventis groupe

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP: {MM/LLLL}

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Iscover 75 mg filmsko obložene tablete klopidogrel

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

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

Kaj vsebuje navodilo:

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

1. KAJ JE ZDRAVILO ISCOVER IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

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

Zdravilo Iscover jemljejo odrasli za preprečevanje nastanka krvnih strdkov (trombov) v otrdelih krvnih žilah (arterijah), proces je znan kot aterotromboza in lahko vodi do aterotrombotičnih dogodkov (kot so kap, srčni napad ali smrt).

Zdravilo Iscover vam je predpisan za pomoč pri preprečevanju nastajanja krvnih strdkov in za zmanjšanje tveganja teh hudih dogodkov, ker:

- imate stanje otrdelih arterij (znano tudi kot ateroskleroza), in
- ste predhodno doživeli srčni napad, kap ali imeli stanje, ki je znano kot periferna arterijska bolezen, ali
- ste doživeli hudo obliko bolečine v prsih, znano kot "nestabilna angina" ali "miokardni infarkt" (srčni napad). Pri zdravljenju tega stanja vam je zdravnik v zamašeno ali zoženo arterijo morda moral vstaviti stent (žično opornico), da bi žilo tako razširil in obnovil pretok krvi. Zdravnik vam bo moral predpisati tudi acetilsalicilno kislino (učinkovina, ki je prisotna v številnih zdravilih proti bolečinam in za zniževanje zvišane telesne temperature, kakor tudi za preprečevanje strjevanja krvi).
- imate neredno bitje srca, motnjo, imenovano "atrijska fibrilacija", in ne morete prejemati zdravil, imenovanih "peroralni antikoagulanti" (antagonisti vitamina K), ki preprečujejo nastajanje novih krvnih strdkov in preprečujejo rast obstoječih krvnih strdkov. Povedati so vam morali, da so "peroralni antikoagulanti" pri tej motnji učinkovitejši kot acetilsalicilna kislina ali kombinirana uporaba zdravila Iscover in acetilsalicilne kisline. Zdravnik naj bi vam predpisal zdravilo Iscover skupaj z acetilsalicilno kislino, če ne morete prejemati "peroralnih antikoagulantov", ali če nimate tveganja za večjo krvavitev.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Iscover

Ne jemljite zdravila Iscover:

- če ste alergični na klopido­grel ali katerokoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če imate zdravstveno stanje, ki trenutno povzroča krvavitev, kot je rana na želodcu ali krvavitev v možganih.
- če imate hudo jetrno obolenje.

Če menite, da se karkoli od navedenega nanaša na vas, ali če ste kakorkoli v dvomih, se posvetujte s svojim zdravnikom, preden boste vzeli zdravilo Iscover.

Opozorila in previdnostni ukrepi

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

- če imate tveganje za krvavitev, kot je:
 - zdravstveno stanje s tveganjem za notranjo krvavitev (kot je rana na želodcu)
 - krvna motnja, zaradi katere ste bolj nagnjeni k notranji krvavitvi (krvavitev v tkivih, organih ali sklepih vašega telesa).
 - nedavna huda poškodba
 - nedaven kirurški poseg (vključno na zobeh)
 - načrtovan kirurški poseg (vključno na zobeh) v naslednjih 7 dneh
- če ste imeli strdek v možganski arteriji (ishemična kap), ki se je pojavil v zadnjih sedmih dneh
- če imate ledvične ali jetrne bolezni
- če ste imeli alergijo ali alergijsko reakcijo na katero koli zdravilo, ki ste ga jemali

Ko jemljete zdravilo Iscover:

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

Otroci in mladostniki

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

Druga zdravila in zdravilo Iscover

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

Nekatera druga zdravila lahko vplivajo na uporabo zdravila Iscover in obratno.

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

- zdravila, ki lahko povečajo tveganje za krvavitve, kot so:
 - peroralni antikoagulant, zdravila, ki preprečujejo nastanek krvnih strdkov,
 - nesteroidna protivnetna zdravila, ki se običajno uporabljajo za lajšanje bolečine in/ali vnetja mišic ali sklepov,
 - heparin, ali katerokoli drugo zdravilo v obliki injekcij, ki se uporablja za zmanjševanje strjevanja krvi,
 - tiklopidin, peroralno antiagregacijsko zdravilo,
 - selektivni zaviralci privzema serotonina (na primer fluoksetin ali fluvoksamin, a ne le tadva), ki se po navadi uporabljajo za zdravljenje depresije,

- omeprazol ali esomeprazol, zdravila za zdravljenje težav z želodcem,
- flukonazol ali vorikonazol, zdravila za zdravljenje glivičnih okužb,
- efavirenz, zdravilo za zdravljenje infekcij z virusom HIV (virus humane imunske pomanjkljivosti),
- karbamazepin, zdravilo za zdravljenje nekaterih oblik epilepsije,
- moklobemid, zdravila za zdravljenje depresije,
- repaglinid, zdravilo za zdravljenje sladkorne bolezni,
- paklitaksel, zdravilo za zdravljenje raka.

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

Zdravilo Iscover skupaj s hrano in pijačo

Zdravilo Iscover lahko jemljete s hrano ali brez nje.

Nosečnost in dojenje

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

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

Med jemanjem tega zdravila ne smete dobiti.

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

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

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

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

Zdravilo Iscover vsebuje laktozo

Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje (npr. laktozo), se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

Zdravilo Iscover vsebuje hidrogenirano ricinusovo olje

To lahko povzroči želodčne motnje ali drisko.

3. Kako jemati zdravilo Iscover

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

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

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

Zdravilo Iscover morate jemati, vse dokler vam ga vaš zdravnik predpisuje.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Iscover, kot bi smeli

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

Če ste pozabili vzeti zdravilo Iscover

Če pozabite vzeti odmerek zdravila Iscover in se nanj spomnite do 12 ur po ustaljenem času, takoj vzemite tableto in nato vzemite naslednjo tableto spet ob ustaljenem času jemanja.

Če pozabite za več kot 12 ur, preprosto vzemite naslednji enkratni odmerek ob ustaljenem času. Ne jemljite dvojnega odmerka, da bi nadomestili posamezno izpuščeno tableto.

Na koledarčku, ki je natisnjen na pretisnem omotu pri pakiranjih po 7, 14, 28 in 84 tablet, lahko preverite, kateri dan ste zadnjič vzeli tableto Iscoverzdravila Iscover.

Če ste prenehali jemati zdravilo Iscover

Ne prekinite zdravljenja razen , če tako odloči zdravnik. Posvetujte se s svojim zdravnikom ali farmacevtom, preden prekinete zdravljenje.

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

4. Možni neželeni učinki

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

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

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

Najpogostejši neželeni učinek , o katerem so poročali z zdravilom Iscover je krvavitev. Krvavitve se lahko pojavijo kot krvavitve iz želodca ali črevesja, kot modrice, hematomi (neobičajne krvavitve ali modrice pod kožo), krvavitev iz nosu, kri v urinu. V majhnem številu primerov so poročali tudi o očesnih krvavitvah, krvavitvah v glavi, pljučih ali sklepkih.

Če doživite podaljšanje krvavitve v času jemanja zdravila Iscover

Če se urežete ali poškodujete, lahko traja dlje kot običajno, da se vam krvavitev ustavi. To je povezano z načinom delovanja zdravila, saj preprečuje strjevanje krvi. Pri manjših vrezninah ali poškodbah, npr. če se urežete ali brijete, to navadno ni zaskrbljujoče. Vendar pa se morate takoj posvetovati s svojim zdravnikom, če ste glede krvavitve v kakršnikoli dvomih (glejte poglavje 2 »Opozorila in previdnostni ukrepi«).

Drugi neželeni učinki vključujejo

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

Driska, bolečina v trebuhu, slaba prebava ali zgaga.

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

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

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

Vrtoglavica, povečanje prsi pri moških.

Zelo redki neželeni učinki :

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

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

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

Poročanje o neželenih učinkih

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

5. Shranjevanje zdravila Iscover

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

Navodila za shranjevanje zdravila so na škatli.

Zdravilo Iscover, ki je na voljo v PVC/PVDC/alu pretisnih omotih shranjujte pri temperaturi do 30°C. Za shranjevanje zdravila Iscover, ki je na voljo v aluminijastih pretisnih omotih, niso potrebna posebna navodila.

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite vidne znake kvarjenja.

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

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Iscover

Zdravilna učinkovina je klopidogetrel. Ena tableta vsebuje 75 mg klopidogetrela v obliki klopidogetreljevega hidrogensulfata.

Pomožne snovi so (glejte poglavje 2: »Zdravilo Iscover vsebuje laktozo« in »Zdravilo Iscover vsebuje tudi hidrogenirano ricinusovo olje«):

- Jedro tablete: manitol (E421), hidrogenirano ricinusovo olje, mikrokristalna celuloza, makrogol 6000 in delno substituirana hidroksipropilceluloza
- Obloga tablete: laktoza monohidrat (mlečni sladkor), hipromeloza (E464), triacetin (E1518), rdeč železov oksid (E172), titanov dioksid (E171)
- Polirno sredstvo: karnauba vosek v oblogi tablete.

Izgled zdravila Iscover in vsebina pakiranja

Zdravilo Iscover 75 mg filmsko obložene tablete so okrogle, bikonveksne, rožnate barve, z vtisnjeno

številko “75” na eni strani in številko “1171” na drugi strani. Zdravilo Iscover je na voljo v škatlah, ki vsebujejo:

- 7, 14, 28, 30, 84, 90 in 100 tablet v PVC/PVDC/alu pretisnih omotih ali v pretisnih omotih iz aluminija,
- 50x1 tableta v PVC/PVDC aluminijastih pretisnih omotih ali v aluminijastih perforiranih pretisnih omotih za enkratni odmerek. Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalci

Imetnik dovoljenja za promet:

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
F-75008 Paris
Francija

Izdelovalci:

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

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

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

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

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

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

Κύπρος

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

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

Lietuva

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne <mesec LLLL>

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

Navodilo za uporabo

Iscover 300 mg filmsko obložene tablete klopidogrel

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

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

Kaj vsebuje navodilo

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

1. Kaj je zdravilo Iscover in za kaj ga uporabljamo

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

Zdravilo Iscover jemljejo odrasli za preprečevanje nastanka krvnih strdkov (trombov) v otrdelih krvnih žilah (arterijah), proces je znan kot aterotromboza in lahko vodi do aterotrombotičnih dogodkov (kot so kap, srčni napad ali smrt).

Zdravilo Iscover vam je predpisan za pomoč pri preprečevanju nastajanja krvnih strdkov in za zmanjšanje tveganja teh hudih dogodkov, ker:

- imate stanje otrdelih arterij (znano tudi kot ateroskleroza), in
- ste predhodno doživeli srčni napad, kap ali imeli stanje, ki je znano kot periferna arterijska bolezen, ali
- ste doživeli hudo obliko bolečine v prsih, znano kot "nestabilna angina" ali "miokardni infarkt" (srčni napad). Pri zdravljenju tega stanja vam je zdravnik v zamašeno ali zoženo arterijo morda moral vstaviti stent (žično opornico), da bi žilo tako razširil in obnovil pretok krvi. Zdravnik vam bo moral predpisati tudi acetilsalicilno kislino (učinkovina, ki je prisotna v številnih zdravilih proti bolečinam in za zniževanje zvišane telesne temperature, kakor tudi za preprečevanje strjevanja krvi),
- imate neredno bitje srca, motnjo, imenovano "atrijska fibrilacija", in ne morete prejemati zdravil, imenovanih "peroralni antikoagulantni" (antagonisti vitamina K), ki preprečujejo nastajanje novih krvnih strdkov in preprečujejo rast obstoječih krvnih strdkov. Povedati so vam morali, da so "peroralni antikoagulantni" pri tej motnji učinkovitejši kot acetilsalicilna kislina ali kombinirana uporaba zdravila Iscover in acetilsalicilne kisline. Zdravnik naj bi vam predpisal zdravilo Iscover skupaj z acetilsalicilno kislino, če ne morete prejemati "peroralnih antikoagulantov", ali če nimate tveganja za večjo krvavitev.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Iscover

Ne jemljite zdravila Iscover:

- če ste alergični na klopidogetrel ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če imate zdravstveno stanje, ki trenutno povzroča krvavitev, kot je rana na želodcu ali krvavitev v možganih.
- če imate hudo jetrno obolenje.

Če menite, da se karkoli od navedenega nanaša na vas, ali če ste kakorkoli v dvomih, se posvetujte s svojim zdravnikom, preden boste vzeli zdravilo Iscover.

Opozorila in previdnostni ukrepi

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

- če imate tveganje za krvavitev, kot je:
 - zdravstveno stanje s tveganjem za notranjo krvavitev (kot je rana na želodcu)
 - krvna motnja, zaradi katere ste bolj nagnjeni k notranji krvavitvi (krvavitev v tkivih, organih ali sklepih vašega telesa)
 - nedavna huda poškodba
 - nedaven kirurški poseg (vključno na zobeh)
 - načrtovan kirurški poseg (vključno na zobeh) v naslednjih 7 dneh
- če ste imeli strdek v možganski arteriji (ishemična kap), ki se je pojavil v zadnjih sedmih dneh
- če imate ledvične ali jetrne bolezni
- če ste imeli alergijo ali alergijsko reakcijo na katero koli zdravilo, ki ste ga jemali

Ko jemljete zdravilo Iscover:

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

Otroci in mladostniki

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

Druga zdravila in zdravilo Iscover

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

Nekatera druga zdravila lahko vplivajo na uporabo zdravila Iscover in obratno.

Uporaba peroralnih antikoagulantov (zdravil, ki se uporabljajo za zmanjševanje strjevanja krvi) z zdravilom Iscover ni priporočljiva.

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

- zdravila, ki lahko povečajo tveganje za krvavitve, kot so:
 - peroralni antikoagulant, zdravila, ki preprečujejo nastanek krvnih strdkov,
 - nesteroidna protivnetna zdravila, ki se običajno uporabljajo za lajšanje bolečine in/ali vnetja mišic ali sklepov,
 - heparin, ali katerokoli drugo zdravilo v obliki injekcij, ki se uporablja za zmanjševanje strjevanja krvi,
 - tiklopidin, peroralno antiagregacijsko zdravilo,
 - selektivni zaviralci privzema serotonina (na primer fluoksetin ali fluvoksamin, a ne le tadv), ki se po navadi uporabljajo za zdravljenje depresije,
- omeprazol ali ezomeprazol, zdravila za zdravljenje težav z želodcem,

- flukonazol ali vorikonazol, zdravila za zdravljenje glivičnih okužb,
- efavirenz, zdravilo za zdravljenje infekcij z virusom HIV (virus humane imunske pomanjkljivosti),
- karbamazepin, zdravilo za zdravljenje nekaterih oblik epilepsije,
- moklobemid, zdravila za zdravljenje depresije,
- repaglinid, zdravilo za zdravljenje sladkorne bolezni,
- paklitaksel, zdravilo za zdravljenje raka.

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

Zdravilo Iscover skupaj s hrano in pijačo

Zdravilo Iscover lahko jemljete s hrano ali brez nje.

Nosečnost in dojenje

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

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

Med jemanjem tega zdravila ne smete dobiti.

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

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

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

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

Zdravilo Iscover vsebuje laktozo

Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje (npr. laktozo), se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

Zdravilo Iscover vsebuje hidrogenirano ricinusovo olje

Ta lahko povzroči želodčne motnje ali drisko.

3. Kako jemati zdravilo Iscover

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

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

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

Zdravilo Iscover morate jemati, vse dokler vam ga vaš zdravnik predpisuje.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Iscover, kot bi smeli

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

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

4. Možni neželeni učinki

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

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

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

Najpogostejši neželeni učinek , o katerem so poročali z zdravilom Iscover je krvavitev. Krvavitve se lahko pojavijo kot krvavitve iz želodca ali črevesja, kot modrice, hematomi (neobičajne krvavitve ali modrice pod kožo), krvavitev iz nosu, kri v urinu. V majhnem številu primerov so poročali tudi o očesnih krvavitvah, krvavitvah v glavi, pljučih ali sklepih.

Če doživite podaljšanje krvavitve v času jemanja zdravila Iscover

Če se urežete ali poškodujete, lahko traja dlje kot običajno, da se vam krvavitev ustavi. To je povezano z načinom delovanja zdravila, saj preprečuje strjevanje krvi. Pri manjših vrezninah ali poškodbah, npr. če se urežete ali brijete, to navadno ni zASArbljujoče. Vendar pa se morate takoj posvetovati s svojim zdravnikom, če ste glede krvavitve v kakršnikoli dvomih (glejte poglavje 2 »Opozorila in previdnostni ukrepi«).

Drugi neželeni učinki vključujejo:

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

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

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

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

Vrtoglavica, povečanje prsi pri moških.

Zelo redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov):

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

Neželeni učinki z neznano pogostnostjo (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti):

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

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

Poročanje o neželenih učinkih

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

5. Shranjevanje zdravila Iscover

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.
Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite vidne znake kvarjenja.

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

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Iscover

Zdravilna učinkovina je klopidogrel. Vsaka tableta vsebuje 300 mg klopidogrela v obliki klopidogreljevega hidrogensulfata.

Pomožne snovi so (»glejte poglavje 2 »Zdravilo Iscover vsebuje laktozo« in »Zdravilo Iscover vsebuje hidrogenirano ricinusovo olje«):

- Jedro tablete: manitol (E421), hidrogenirano ricinusovo olje, mikrokristalna celuloza, makrogol 6000 in delno substituirana hidroksipropilceluloza
- Obloga tablete: laktoza monohidrat (mlečni sladkor), hipromeloza (E464), triacetin (E1518), rdeč železov oksid (E172), titanov dioksid (E171)
- Polirno sredstvo: karnauba vosek.

Izgled zdravila Iscover in vsebina pakiranja

Zdravilo Iscover 300 mg filmsko obložene tablete so podolgovate, rožnate tablete, z vtisnjeno številko "300" na eni strani in številko "1332" na drugi strani. Zdravilo Iscover je na voljo v škatlah, ki vsebujejo 4x1, 10x1, 30x1, in 100x1 tableto v perforiranih pretisnih omotih za enkratni odmerek, ki so v celoti iz aluminija. Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

Imetnik dovoljenja za promet:

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
F-75008 Paris
Francija

Izdelovalec:

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

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

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

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

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

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

Κύπρος

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

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

Lietuva

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne <mesec LLLL>

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