

DODATAK I

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Teva 75 mg/75 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 75 mg klopidogrela (u obliku klopidogrelhidrogensulfata) i 75 mg acetilsalicilatne kiseline (ASK).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna filmom obložena tableta sadrži 102,6 mg laktoze (u obliku laktoze hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta)

Žute, filmom obložene tablete u obliku kapsula. Tablete su dugačke 14,0 mm i široke 6,8 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Teva je indicirana u prevenciji aterotrombotskih događaja u odraslih bolesnika koji već uzimaju i klopidogrel i acetilsalicilatnu kiselinu (ASK). Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Teva je fiksna kombinacija lijeka za nastavak liječenja:

- akutnog koronarnog sindroma bez elevacije ST-segmenta (nestabilna angina ili *non-Q* infarkt miokarda), uključujući bolesnike koji se podvrgavaju ugradnji stenta nakon perkutane koronarne intervencije
- akutnog infarkta miokarda s elevacijom ST segmenta u medikamentozno liječenih bolesnika podobnih za liječenje tromboliticima

Za dodatne informacije vidjeti dio 5.1.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

- Odrasli i starija populacija

Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Teva daje se u jednostrukoj dnevnoj dozi od 75 mg/75 mg.

Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Teva koristi se nakon početka liječenja u kojem se klopidogrel i ASK daju odvojeno.

- *Kod bolesnika s akutnim koronarnim sindromom bez elevacije ST segmenta* (nestabilna angina ili *non-Q* infarkt miokarda): optimalno trajanje liječenja nije formalno utvrđeno. Rezultati kliničkih ispitivanja podupiru trajanje liječenja do najviše 12 mjeseci, a najveća korist zabilježena je nakon trećeg mjeseca liječenja (vidjeti dio 5.1). Ako se prekine primjena kombinacije klopidogrela i acetilsalicilatne kiseline, bolesniku može koristiti nastavak liječenja pojedinačnim antitrombotskim lijekom.
- *Kod bolesnika s akutnim infarktom miokarda s elevacijom ST segmenta*: liječenje je potrebno započeti čim je ranije moguće nakon pojave simptoma i nastaviti kroz najmanje četiri tjedna. Korist kombinacije klopidogrela s ASK u trajanju dužem od 4 tjedna nije ispitivana u ovih

bolesnika (vidjeti dio 5.1). Ako se prekine primjena kombinacije klopidogrela i acetilsalicilatne kiseline, bolesniku može koristiti nastavak liječenja pojedinačnim antitrombotskim lijekom.

Ako se propusti doza:

- i prošlo je manje od 12 sati od uobičajenog vremena uzimanja lijeka: bolesnici trebaju odmah uzeti dozu, a zatim sljedeću dozu trebaju uzeti prema uobičajenom rasporedu.
 - i prošlo je više od 12 sati: bolesnici trebaju uzeti sljedeću dozu prema uobičajenom rasporedu i ne smiju uzeti dvostruku dozu.
- **Pedijatrijska populacija**
Sigurnost i djelotvornost klopidogrela/acetilsalicilatne kiseline u djece i adolescenata mlađih od 18 godina još nije utvrđena. Ne preporučuje se kombinacija klopidogrela i acetilsalicilatne kiseline u toj populaciji.
 - **Oštećenje funkcije bubrega**
Kombinacija klopidogrela i acetilsalicilatne kiseline ne smije se primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.3). Terapijsko iskustvo u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega je ograničeno (vidjeti dio 4.4). Stoga je kombinaciju klopidogrela i acetilsalicilatne kiseline potrebno primjenjivati s oprezom u tih bolesnika.
 - **Oštećenje funkcije jetre**
Kombinacija klopidogrela i acetilsalicilatne kiseline ne smije se primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.3). Terapijsko iskustvo u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre, koji mogu imati hemoragijsku dijatezu, je ograničeno (vidjeti dio 4.4). Stoga je kombinaciju klopidogrela i acetilsalicilatne kiseline potrebno primjenjivati s oprezom u tih bolesnika.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Može se uzimati s hranom ili bez nje.

4.3 Kontraindikacije

Zbog prisustva obje tvari u lijeku, lijek Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselinaTeva kontraindiciran je u slučaju:

- Preosjetljivosti na djelatne tvari ili bilo koju od pomoćnih tvari lijeka navedenih u dijelu 2. ili dijelu 6.1.
- Teškog oštećenja funkcije jetre.
- Aktivnog patološkog krvarenja kao što je peptički ulkus ili intrakranijalno krvarenje.

Također, zbog prisustva ASK, njegova je primjena također kontraindicirana:

- Kod preosjetljivosti na nesteroidne protuupalne lijekove i sindroma astme, rinitisa i nosnih polipa. Bolesnici s već postojećom mastocitozom, u kojih primjena acetilsalicilatne kiseline može uzrokovati teške reakcije preosjetljivosti (uključujući cirkulatorni šok uz navale crvenila, hipotenziju, tahikaridiju i povraćanje).
- Kod teškog oštećenja funkcije bubrega.
- U trećem tromjesečju trudnoće (vidjeti dio 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Krvarenje i hematološki poremećaji

Zbog rizika od krvarenja i hematoloških nuspojava, potrebno je odmah provjeriti krvnu sliku i/ili provesti druge odgovarajuće pretrage kadgod se tijekom liječenja pojave klinički simptomi koji ukazuju na krvarenje (vidjeti dio 4.8). Kao dvostruki antitrombotski lijek, kombinaciju klopidogrela i acetilsalicilatne kiseline potrebno je s oprezom davati bolesnicima koji mogu biti izloženi riziku od pojačanog krvarenja zbog traume, kirurških zahvata ili drugih patoloških stanja te bolesnicima koji se

liječe drugim nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAIL), uključujući Cox-2 inhibitore, heparin, inhibitore glikoproteina IIb/IIIa, selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina ili trombolitike. Bolesnike je potrebno pomno nadzirati radi bilo kakvih znakova krvarenja, uključujući okultno krvarenje, poglavito tijekom prvih tjedana liječenja i/ili nakon invazivnih kardioloških postupaka ili kirurških zahvata. Ne preporučuje se istodobna primjena kombinacije klopidoigrela i acetilsalicilatne kiseline s oralnim antikoagulansima jer to može pojačati intenzitet krvarenja (vidjeti dio 4.5).

Bolesnici moraju obavijestiti liječnika i stomatologa o uzimanju kombinacije klopidoigrela i acetilsalicilatne kiseline prije nego što se planira bilo kakav kirurški zahvat i prije nego što počnu uzimati bilo koji novi lijek. Ako se razmatra elektivni kirurški zahvat, potrebno je ponovno razmotriti potrebu za dvostrukom antitrombotičnom terapijom i uzeti u obzir mogućnost uporabe samo jednog antitrombotika. Ako bolesnik mora privremeno prestati uzimati antitrombotičku terapiju, davanje kombinacije klopidoigrela i acetilsalicilatne kiseline potrebno je prekinuti 7 dana prije kirurškog zahvata.

Kombinacija klopidoigrela i acetilsalicilatne kiseline produljuje vrijeme krvarenja i mora se davati s oprezom bolesnicima koji imaju lezije sklone krvarenju (osobito gastrointestinalne i intraokularne).

Bolesnicima koji uzimaju kombinaciju klopidoigrela i acetilsalicilatne kiseline potrebno je objasniti da će krvarenje možda trajati dulje nego obično i da moraju obavijestiti liječnika o bilo kakvom neočekivanom krvarenju (s obzirom na mjesto i trajanje krvarenja).

Trombotička trombocitopenična purpura (TTP)

Trombotička trombocitopenična purpura (TTP) zabilježena je vrlo rijetko nakon primjene klopidoigrela, katkad nakon kratke izloženosti lijeku. Karakteriziraju je trombocitopenija i mikroangiopatska hemolitička anemija povezane s neurološkim simptomima, poremećajem funkcije bubrega ili vrućicom. TTP je potencijalno smrtonosno stanje koje zahtijeva hitno liječenje uključujući i plazmaferezu.

Stečena hemofilija

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

Nedavna tranzitorna ishemijska ataka ili moždani udar

U bolesnika s nedavnom tranzitornom ishemijskom atakom ili moždanim udarom kod kojih postoji velik rizik od recidiva ishemijskih događaja, pokazalo se da kombinacija ASK i klopidoigrela pojačava velika krvarenja. Stoga je tu kombinaciju potrebno primjenjivati s oprezom izvan kliničkih situacija u kojima se pokazala korisnom.

Citokrom P450 2C19 (CYP2C19)

Farmakogenetika: u bolesnika koji su spori CYP2C19 metabolizatori, pri primjeni preporučenih doza klopidoigrela stvara se manja količina aktivnog metabolita lijeka te je smanjen učinak na funkciju trombocita. Dostupni su testovi za određivanje CYP2C19 genotipa bolesnika.

S obzirom da se klopidoigrel djelomično metabolizira do svog aktivnog metabolita pomoću enzima CYP2C19, očekuje se da će primjena lijekova koji inhibiraju aktivnost tog enzima dovesti do smanjene koncentracije aktivnog metabolita klopidoigrela. Klinički značaj ove interakcije nije jasan. Kao mjera opreza, ne preporučuje se istodobna primjena lijekova koji su jaki ili umjereni inhibitori CYP2C19 (za popis inhibitora CYP2C19 vidjeti dio 4.5, također vidjeti dio 5.2).

Križne reakcije između tienopiridina

Potrebno je provjeriti imaju li bolesnici u povijesti bolesti zabilježenu preosjetljivost na neki drugi tienopiridin (primjerice klopidoigrel, tiklopidin, prasugrel) jer je prijavljena križna reaktivnost među

tienopiridinima (vidjeti dio 4.8). Tienopiridini mogu uzrokovati blage do jake alergijske reakcije kao što su osip i angioedem, odnosno hematološke križne reakcije kao što su trombocitopenija i neutropenija. Rizik od razvoja iste ili druge reakcije na drugi tienopiridin može biti povišen u bolesnika koji su već imali alergijsku reakciju i/ili hematološku reakciju na jedan od tienopiridina. Savjetuje se pratiti bolesnike s poznatom alergijom na tienopiridine radi mogućih znakova preosjetljivosti.

Oprez potreban zbog ASK

- U bolesnika koji u anamnezi imaju astmu ili alergijske poremećaje, jer imaju povećan rizik od razvoja reakcija preosjetljivosti
- U bolesnika s gihtom jer manje doze ASK povećavaju koncentracije urata.
- U djece mlađe od 18 godina zbog moguće povezanosti između uzimanja ASK i pojave Reyeovog sindroma. Reyeov sindrom je vrlo rijetka bolest koja može biti smrtonosna.

Gastrointestinalni sustav

Kombinaciju klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina potrebno je koristiti s oprezom u bolesnika s anamnezom peptičkog ulkusa ili gastroduodenalnog krvarenja ili manjih simptoma u gornjem dijelu gastrointestinalnog sustava jer ti simptomi mogu biti posljedica ulceracija želuca koje mogu dovesti do želučanog krvarenja. Mogu se javiti gastrointestinalne nuspojave, uključujući bol u želucu, žgaravicu, mučninu, povraćanje i gastrointestinalno krvarenje. Iako su blaži simptomi u gornjem probavnom sustavu, kao što je dispesija, česti i mogu se pojaviti u bilo koje vrijeme tijekom liječenja, liječnici trebaju biti oprezni i pratiti znakove ulceracija i krvarenja, čak i ako prije nisu zabilježeni gastrointestinalni simptomi. Bolesnike je potrebno obavijestiti o znakovima i simptomima gastrointestinalnih nuspojava i o tome što poduzeti u slučaju njihove pojave (vidjeti dio 4.8).

Pomoćne tvari

Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Teva sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajima nepodnošenja galaktoze, nedostatkom laktaze ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Oralni antikoagulansi

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

Inhibitori glikoproteina IIb/IIIa

Kombinaciju klopidogrela i acetilsalicilatne kiseline potrebno je s oprezom davati bolesnicima koji istodobno primaju inhibitore glikoproteina IIb/IIIa (vidjeti dio 4.4.).

Heparin

U kliničkoj studiji provedenoj na zdravim ispitanicima, primjena klopidogrela nije iziskivala promjenu doze heparina, niti je mijenjala učinak heparina na koagulaciju. Istodobna primjena heparina nije utjecala na inhibiciju agregacije trombocita induciranu klopidogrelom. Postoji mogućnost farmakodinamičke interakcije između kombinacije klopidogrela i acetilsalicilatne kiseline te heparina, što može povećati rizik od krvarenja. Zbog toga je pri istodobnoj primjeni potreban oprez (vidjeti dio 4.4.).

Trombolitici

Sigurnost istodobne primjene klopidogrela, fibrinskih ili afibrinskih specifičnih trombolitika i heparina procjenjivana je u bolesnika s akutnim infarktom miokarda. Incidencija klinički značajnog krvarenja bila je slična onoj zabilježenoj pri istodobnoj primjeni trombolitika i heparina s ASK (vidjeti dio 4.8.).

Sigurnost istovremene primjene kombinacije klopidoigrela/acetilsalicilatne kiseline s drugim tromboliticima nije formalno utvrđena i pri toj je primjeni potreban oprez (vidjeti dio 4.4).

Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL)

U kliničkoj studiji provedenoj na zdravim dobrovoljcima, istodobna primjena klopidoigrela i naproksena povećala je gubitak krvi okultnim krvarenjem iz probavnog trakta. Stoga nije preporučena istovremena primjena NSAIL, uključujući Cox-2 inhibitore (vidjeti dio 4.4.).

Eksperimentalni podaci pokazuju da ibuprofen može inhibirati učinak niske doze aspirina na agregaciju trombocita u slučaju njihove istovremene primjene. Međutim, ograničenja tih podataka i nesigurnost u pogledu ekstrapolacije *ex vivo* podataka na kliničku situaciju impliciraju da se ne može donijeti čvrsti zaključak o redovnoj primjeni ibuprofena te da njegova povremena uporaba vjerojatno nema klinički značajnijih učinaka (vidjeti dio 5.1).

Inhibitori ponovne pohrane serotonina

Budući da inhibitori ponovne pohrane serotonina utječu na aktivaciju trombocita i povećavaju rizik od krvarenja, nužan je oprez tijekom njihove istovremene primjene s klopidoigrelom.

Ostala istodobna terapija s klopidoigrelom

Budući da se klopidoigrel do svog aktivnog metabolita djelomično metabolizira enzimom CYP2C19, očekuje se da će primjena lijekova koji inhibiraju aktivnost tog enzima dovesti do pada razine aktivnog metabolita klopidoigrela. Klinički značaj te interakcije nije jasan. Kao mjera opreza, ne preporučuje se istodobna primjena klopidoigrela i lijekova koji su jaki ili umjereni inhibitori CYP2C19 (vidjeti dio 4.4. i 5.2.).

Lijekovi koji inhibiraju CYP2C19 uključuju omeprazol i esomeprazol, fluvoksamin, fluoksetin, moklobemid, vorikonazol, flukonazol, tiklopidin, ciprofloksacin, cimetidin, karbamazepin, okskarbazepin i kloramfenikol.

Inhibitori protonske pumpe (IPP)

Omeprazol primjenjen u dozi od 80 mg jednom na dan, istodobno s klopidoigrelom ili s razmakom od 12 sati između primjene dvaju lijekova, smanjio je izloženost aktivnom metabolitu klopidoigrela za 45% (udarna doza) i 40% (doza održavanja). Smanjenje je bilo povezano s oslabljenom inhibicijom agregacije trombocita od 39% (udarna doza) i 21% (doza održavanja). Očekuju se slične interakcije između esomeprazola i klopidoigrela.

Nedosljedni podaci o kliničkim implikacijama te farmakokinetičke/farmakodinamičke interakcije u smislu velikih nepovoljnih kardiovaskularnih događaja dobiveni su i u opservacijskim i u kliničkim ispitivanjima. Kao mjera opreza, ne preporučuje se istovremena primjena omeprazola ili esomeprazola (vidjeti dio 4.4).

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

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

Nema dokaza da drugi lijekovi koji smanjuju lučenje želučane kiseline, poput H₂ blokatora (osim cimetidina koji je inhibitor CYP2C19) ili antacida, utječu na antitrombotičnu aktivnost klopidoigrela.

Ostali lijekovi: Provedeno je nekoliko drugih kliničkih studija s klopidoigrelom i drugim istodobno primjenjivanim lijekovima kako bi se ispitala mogućnost farmakodinamičkih i farmakokinetičkih interakcija. Nisu primijećene klinički značajne farmakodinamičke interakcije pri istodobnoj primjeni klopidoigrela i atenolola, odnosno nifedipina, ili klopidoigrela i ta dva lijeka zajedno. Nadalje, na

farmakodinamičku aktivnost klopidoigrela nije značajno utjecala istodobna primjena fenobarbitala ili estrogena.

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

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

Ostala istodobna terapija s ASK

Zabilježene su interakcije između sljedećih lijekova i ASK:

Urikozurici: (benzbromaron, probenecid, sulfipirazon)

Potreban je oprez jer ASK može inhibirati učinak urikozurika putem kompetitivne eliminacije mokraćne kiseline.

Metotreksat

Metotreksat primjenjivan u dozama višima od 20 mg/tjedan potrebno je koristiti s oprezom s kombinacijom klopidoigrel/acetilsalicilatna kiselina jer zbog ASK u sastavu, ta kombinacija može inhibirati bubrežni klirens metotreksata, što može dovesti do toksičnosti za koštanu srž.

Druge interakcije s ASK

Zabilježene su i interakcije sljedećih lijekova s višim (protuupalnim) dozama ASK: inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE inhibitori), acetazolamid, antikonvulzivi (fenitoin i valproatna kiselina), beta blokatori, diuretici i oralni hipoglikemici.

Ostale interakcije s klopidoigrelom i ASK

Više od 30 000 bolesnika sudjelovalo je u kliničkim ispitivanjima u kojima su uz klopidoigrel i ASK u dozama održavanja od 325 mg ili manjima, istovremeno primali niz različitih lijekova, među kojima su bili diuretici, beta blokatori, ACE inhibitori, antagonisti kalcija, lijekovi za snižavanje kolesterola, koronarni vazodilatatori, antidijabetici (uključujući inzulin), antiepileptici te antagonisti glikoproteina IIb/IIIa, bez dokaza klinički značajnih štetnih interakcija.

Osim gore opisanih interakcija specifičnih lijekova, nisu provedena ispitivanja interakcija kombinacije klopidoigrel/acetilsalicilatna kiselina s drugim lijekovima koji se obično propisuju bolesnicima s aterosklerotičkom bolesti.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nisu dostupni klinički podaci o izloženosti kombinaciji klopidoigrel/acetilsalicilatna kiselina tijekom trudnoće. Kombinacija klopidoigrel/acetilsalicilatna kiselina ne smije se primjenjivati tijekom prva dva tromjesečja trudnoće osim ako kliničko stanje žene ne iziskuje liječenje klopidoigrelom/ASK.

Zbog ASK u svom sastavu, kombinacija klopidoigrel/acetilsalicilatna kiselina kontraindicirana je tijekom trećeg tromjesečja trudnoće.

Klopidoigrel:

S obzirom na to da nema dostupnih podataka o izloženosti klopidoigrelu tijekom trudnoće, kao mjera opreza, preporučuje se ne koristiti klopidoigrel za vrijeme trudnoće.

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

ASK:

Niske doze (do 100 mg/dan):

Klinička ispitivanja pokazuju da su doze do 100 mg/dan za ograničenu uporabu u opstetriciji, koje iziskuju posebno praćenje, sigurne.

Doze od 100 do 500 mg/dan:

Ne postoji dostatno kliničko iskustvo u primjeni doza iznad 100 mg/dan do 500 mg/dan. Stoga se preporuke za doze od 500 mg/dan i više primjenjuju i na ovaj raspon doza.

Doze od 500 mg/dan i više:

Inhibicija sinteze prostaglandina može štetno utjecati na trudnoću i embrionalni/fetalni razvoj. Podaci iz epidemioloških ispitivanja ukazuju na povećan rizik od pobačaja i srčanih malformacija te gastroshize nakon primjene inhibitora sinteze prostaglandina u ranoj trudnoći. Apsolutni rizik od kardiovaskularnih malformacija povećan je s manje od 1% na do oko 1,5%. Vjeruje se da se taj rizik povećava s dozom i trajanjem liječenja. Kod životinja je primjena inhibitora sinteze prostaglandina dovela do reproduktivne toksičnosti (vidjeti dio 5.3). Do 24. tjedna amenoreje (5. mjesec trudnoće), acetilsalicilatna kiselina ne smije se upotrebljavati osim ako to nije nužno potrebno. Ako acetilsalicilatnu kiselinu uzima žena koja pokušava zanijeti, ili do 24. tjedna amenoreje (5. mjesec trudnoće), doza treba biti što je moguća niža, a trajanje liječenja što kraće.

Od početka šestog mjeseca trudnoće, svi inhibitori sinteze prostaglandina mogu

- fetus izložiti:
 - kardiopulmonalnoj toksičnosti (s preranim zatvaranjem *ductus arteriosus* i plućnom hipertenzijom);
 - disfunkciji bubrega, koja može progredirati u zatajenje bubrega s oligohidramnionom
- majku i novorođenče, na kraju trudnoće, izložiti:
 - mogućem produljenju vremena krvarenja, anti-agregacijskom učinku koji se može javiti i pri vrlo niskim dozama;
 - inhibiciji uterinih kontrakcija što dovodi do odgođenog ili produljenog poroda.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se klopido[®] u majčino mlijeko. Ispitivanja na životinjama pokazala su da se klopido[®] izlučuje u mlijeko. Poznato je da se ograničene količine ASK izlučuju u majčino mlijeko u ljudi. Dojenje je potrebno prekinuti tijekom liječenja kombinacijom klopido[®]/acetilsalicilatna kiselina.

Plodnost

Ne postoje podaci o plodnosti nakon primjene kombinacije klopido[®]/acetilsalicilatna kiselina. U ispitivanjima na životinjama klopido[®] nije utjecao na plodnost. Nije poznato utječe li ASK na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Kombinacija klopido[®]/acetilsalicilatna kiselina ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak profila sigurnosti primjene

Sigurnost primjene klopido[®] procijenjena je u više od 42 000 bolesnika koji su sudjelovali u kliničkim ispitivanjima, uključujući više od 30 000 bolesnika koji su liječeni klopido[®] uz ASK, te više od 9 000 bolesnika liječenih godinu dana ili više. Klinički značajne nuspojave opažene u četiri velika ispitivanja, odnosno CAPRIE (usporedba klopido[®] u monoterapiji i ASK) te CURE, CLARITY i COMMIT (usporedba klopido[®] uz ASK s ASK u monoterapiji) koja su opisana u daljnjem tekstu. Sveukupno su, u studiji CAPRIE, podaci za klopido[®] u dozi od 75 mg/dan bili slični podacima za ASK u dozi od 325 mg/dan, bez obzira na dob, spol ili rasu. Uz iskustvo iz kliničkih ispitivanja, nuspojave su prijavljivane i spontano.

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

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

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

U studiji CLARITY uočeno je ukupno povećanje krvarenja u skupini koja je primala klopidogetrel uz ASK u odnosu na skupinu koja je uzimala samo ASK. Incidencija velikih krvarenja bila je slična u obje skupine. Konzistentni podaci dobiveni su i u podskupinama bolesnika koje su definirane prema početnim karakteristikama i tipu terapije fibrinolitikima ili heparinom.

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

Tabelarni popis nuspojava

Nuspojave koje su se pojavile pri primjeni klopidogetrela u monoterapiji, ASK u monoterapiji* ili klopidogetrela u kombinaciji s ASK prijavljene ili tijekom kliničkih ispitivanja ili spontano navedene su u tablici. Njihova je učestalost definirana na sljedeći način: česte ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); manje česte ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rijetke ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); vrlo rijetke ($< 1/10\,000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svakog organskog sustava nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Klasifikacija organskih sustava	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko, nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava		trombocitopenija, leukopenija, eozinofilija	neutropenija, uključujući tešku neutropeniju	trombotička trombocitopenična purpura (TTP) (vidjeti dio 4.4.), aplastična anemija, pancitopenija, agranulocitoza, teška trombocitopenija, granulocitopenija, anemija, stečena hemofilija A
Poremećaji imunološkog sustava				Anafilaktički šok*, serumska bolest, anafilaktoidne reakcije, pogoršanje simptoma alergije na hranu*, križno reaktivna preosjetljivost na lijekove iz skupine tienopiridina (kao

				što su tiklopidin, prasugrel) (vidjeti dio 4.4)*
Poremećaji metabolizma i prehrane				hipoglikemija*, giht* (vidjeti dio 4.4)
Psihijatrijski poremećaji				halucinacije, konfuzija
Poremećaji živčanog sustava		intrakranijalno krvarenje (prijavljeni su neki slučajevi sa smrtnim ishodom), glavobolja, parestezija, omaglica		poremećaj okusa
Poremećaji oka		krvarenje u oku (spojnica, unutrašnjost oka, mrežnica)		
Poremećaji uha i labirinta			vertoglavica	gubitak sluha* ili tinitus*
Krvožilni poremećaji	hematomi			ozbiljno krvarenje, krvarenje kirurške rane, vaskulitis, hipotenzija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	epistaksa			krvarenje u dišnome sustavu (hemoptiza, plućno krvarenje), bronhospazam, intersticijski pneumonitis, nekardiogeni plućni edem kod kronične primjene i u sklopu reakcije preosjetljivosti na acetilsalicilatnu kiselinu*, eozinofilna pneumonija
Poremećaji probavnog sustava	gastro-intestinalno krvarenje, proljev, bol u trbuhu, dispepsija	ulkus želuca i dvanaesnika, gastritis, povraćanje, mučnina, konstipacija, flatulencija	retroperitonealno krvarenje	gastrointestinalno i retroperitonealno krvarenje sa smrtnim ishodom, pankreatitis, gastro-duodenalni ulkus/perforacije*, kolitis (uključujući ulcerozni ili limfocitni kolitis),

				simptomi u gornjem probavnom sustavu* kao što je gastralgija (vidjeti dio 4.4), stomatitis. Poremećaji gornjeg probavnog sustava (ezofagitis, ezofagealna ulceracija, perforacija, erozivni gastritis, erozivni duodenitis, gastro-duodenalni ulkus/perforacije)*, poremećaji donjeg probavnog sustava (ulkusi tankog [jejunum i ileum] i debelog [kolon i rektum] crijeva, kolitis i perforacija crijeva)*, simptomi u gornjem probavnom sustavu* kao što je gastralgija (vidjeti dio 4.4); ove gastrointestinalne nuspojave povezane s ASK mogu i ne moraju biti popraćene hemoragijom i mogu se javiti pri primjeni bilo koje doze acetilsalicilatne kiseline te u bolesnika sa simptomima upozorenja ili bez njih ili anamnezom prethodnih ozbiljnih gastrointestinalnih događaja*. Kolitis (uključujući ulcerozni ili limfocitni kolitis)
Poremećaji jetre i žuči				akutno zatajenje jetre, ozljeda jetre, uglavnom

				hepatocelularna*, hepatitis, povišenje jetrenih enzima*, poremećene vrijednosti testova jetrene funkcije
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	modrice	osip, svrbež, krvarenja na koži (purpura)		bulozni dermatitis (toksična epidermalna nekroliza, Stevens Johnsonov sindrom, erythema multiforme), angioedem, sindrom preosjetljivosti izazvan lijekom, osip uzrokovan lijekom s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. DRESS), eritematozni ili ekfolijativni osip, urtikarija, ekcem, lichen planus
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva				mišićno-koštano krvarenje (hemartroza), artritis, artralgiya, mialgija
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		hematurija		akutno oštećenje funkcije bubrega (posebno u bolesnika s postojećim oštećenjem funkcije bubrega, srčanom dekompenzacijom, nefritičkim sindromom, ili istovremeno liječenih diureticima)*, glomerulonefritis, povećanje kreatinina u krvi
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	krvarenje na mjestu uboda			Vrućica
Pretrage		produljeno vrijeme krvarenja,		

		smanjen broj neutrofila, smanjen broj trombocita		
--	--	---	--	--

* Podaci se odnose na objavljene podatke za ASK (učestalost „nepoznato“).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

4.9 Predoziranje

Nema podataka vezanih za predoziranje kombinacijom klopidogetela/acetilsalicilatne kiseline.

Klopidogetel: Predoziranje klopidogetelom može izazvati produljenje vremena krvarenja i posljedične komplikacije s krvarenjem. Ako se primijeti krvarenje, treba odmah odrediti primjerenu terapiju.

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

ASK: Sljedeći simptomi povezani su s umjerenom intoksikacijom: omaglica, glavobolja, tinitus, konfuzija i gastrointestinalni simptomi (mučnina, povraćanje i bol u želucu).

Kod teške intoksikacije pojavljuje se ozbiljni poremećaj acidobazne ravnoteže. Inicijalna hiperventilacija dovodi do respiratorne alkalozе. Naknadno, respiratorna acidoza se pojavljuje kao rezultat supresije respiratornog centra. Također nastaje metabolička acidoza, zbog prisutnosti salicilata. U djece i novorođenčadi predoziranje se često primijeti tek kasnije, kada je obično već nastupila acidoza.

Također, mogu se pojaviti i sljedeći simptomi: hipertermija i znojenje koji vode do dehidracije, uznemirenost, konvulzije, halucinacije i hipoglikemija. Depresija živčanog sustava može dovesti do kome, kardiovaskularnog kolapsa i respiratornog zastoja. Letalna doza acetilsalicilatne kiseline je 25-30 g. Koncentracija salicilata u plazmi iznad 300 mg/l (1,67 mmol/l) upućuje na intoksikaciju.

Nekardiogeni edem pluća može se javiti pri akutnom i kroničnom predoziranju acetilsalicilatnom kiselinom (vidjeti dio 4.8).

Ako je uzeta toksična doza, neophodna je hospitalizacija. Kod umjerene intoksikacije preporučuje se izazivanje povraćanja; ako povraćanje ne pomogne, potrebno je ispiranje želuca. Nakon toga primjenjuju se aktivni ugljen (adsorbens) i natrijev sulfat (laksativ). Potrebno je alkalizirati urin (250 mmol natrijeva bikarbonata tijekom 3 sata) uz praćenje pH urina. Preporučeni postupak za liječenje teške intoksikacije je hemodijaliza. Ostali znakovi intoksikacije liječe se simptomatski.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: inhibitori agregacije trombocita izuzev heparina, ATK oznaka: B01AC30.

Mehanizam djelovanja

Klopidogetel je predlijek, čiji je jedan metabolit inhibitor agregacije trombocita. Da bi nastao taj aktivni metabolit koji inhibira agregaciju trombocita, klopidogetel se mora metabolizirati pomoću enzima

CYP450. Aktivni metabolit klopidogrela selektivno inhibira vezanje adenozin difosfata (ADP) za njegov receptor P2Y₁₂ na trombocitima te posljedično i ADP-om posredovano aktiviranje kompleksa GPIIb/IIIa, inhibirajući na taj način agregaciju trombocita. Zbog ireverzibilnog vezanja, izloženi trombociti zahvaćeni su ovim učinkom do kraja svog životnog vijeka (oko 7-10 dana), a normalna funkcija trombocita obnavlja se brzinom koja odgovara brzini stvaranja novih trombocita. Također, klopidogrel inhibira i agregaciju trombocita induciranu drugim agonistima, pored ADP-a, i to tako što blokira pojačanu aktivaciju trombocita oslobođenim ADP-om.

Budući da se aktivni metabolit klopidogrela stvara pomoću enzima CYP450, od kojih su neki polimorfni ili podložni inhibiciji drugim lijekovima, svi bolesnici neće imati adekvatnu inhibiciju trombocita.

Farmakodinamički učinci

Ponovljene doze klopidogrela od 75 mg na dan uzrokuju snažnu inhibiciju ADP-om posredovane agregacije trombocita od prvoga dana; to se progresivno pojačava i dostiže stanje dinamičke ravnoteže između 3. dana i 7. dana. U stanju dinamičke ravnoteže prosječna opažena razina inhibicije, uz dozu od 75 mg na dan, iznosi između 40% i 60%. Agregacija trombocita i vrijeme krvarenja postupno se vraćaju na početne vrijednosti, obično unutar 5 dana od prekida uzimanja lijeka.

Acetilsalicilatna kiselina inhibira agregaciju trombocita ireverzibilnom inhibicijom prostaglandin ciklo-oksigenaze i time inhibira stvaranje tromboksana A₂, induktora agregacije trombocita i vazokonstrikcije. Taj učinak traje tijekom životnog vijeka trombocita.

Eksperimentalni podaci pokazuju da ibuprofen može inhibirati učinak niske doze aspirina na agregaciju trombocita u slučaju njihove istovremene primjene. U jednom je ispitivanju, u kojem je jednokratna doza ibuprofena od 400 mg uzeta unutar 8 sati prije ili 30 minuta nakon primjene aspirina s trenutnim oslobađanjem (81 mg), zabilježen smanjen učinak ASK na formiranje tromboksana ili agregaciju trombocita. Međutim, ograničenja tih podataka i nesigurnost u pogledu ekstrapolacije *ex vivo* podataka na kliničku situaciju impliciraju da se ne može donijeti čvrsti zaključak o redovnoj primjeni ibuprofena te da njegova povremena uporaba vjerojatno nema klinički značajnih učinaka.

Klinička djelotvornost i sigurnost primjene

Sigurnost primjene i djelotvornost klopidogrela uz ASK procijenjene su u 3 dvostruko slijepa ispitivanja koja su uključivala više od 61 900 bolesnika: CURE, CLARITY i COMMIT u kojima se uspoređivao klopidogrel uz ASK prema samoj ASK, s tim da su obje terapije davane u kombinaciji s drugim standardnim terapijama.

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

Broj bolesnika s primarnim ishodom [smrt zbog kardiovaskularnih uzroka, infarkt miokarda ili moždani udar] bio je 582 (9,3%) u skupini koja je primala klopidogrel uz ASK, a 719 (11,4%) u skupini koja je primala ASK, što je 20%-tno smanjenje relativnog rizika (95% CI od 10% do 28%; $p=0,00009$) u skupini koja se liječila klopidogrelom uz ASK (17% smanjenje relativnoga rizika u bolesnika koji su liječeni konzervativno, 29% u bolesnika podvrgnutih perkutanoj transluminalnoj

koronarnoj angioplastici (PTCA) s ili bez ugradnje stenta i 10% za bolesnike kojima je obavljeno aortokoronarno premoštenje (*CABG, engl. Coronary Artery Bypass Graft*). Novi su kardiovaskularni događaji (primarni ishod) spriječeni, sa smanjenjem relativnoga rizika od 22% (CI: 8,6, 33,4), 32% (CI: 12,8, 46,4), 4% (CI: -26,9, 26,7), 6% (CI: -33,5, 34,3) i 14% (CI: -31,6, 44,2) tijekom intervala ispitivanja od 0 do 1 mjesec, 1 do 3 mjeseca, 3 do 6 mjeseci, 6 do 9 mjeseci, odnosno 9 do 12 mjeseci. Tako se, nakon 3 mjeseca liječenja, opažena korist u skupini koja je liječena kombinacijom klopidoigrela i ASK nije dalje povećavala, dok je opasnost od krvarenja i nadalje postojala (vidjeti dio 4.4.).

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

U skupini koja je primala klopidoigrel uz ASK bilo je 1035 (16,5%) bolesnika sa koprimarnim ishodom (smrt zbog kardiovaskularnih uzroka, infarkt miokarda, moždani udar ili refraktorna ishemija), odnosno 1187 (18,8%) bolesnika u skupini koja je primala samo ASK, što znači smanjenje relativnoga rizika od 14% (95% CI: 6%-21%, $p=0,0005$) u skupini koja je primala klopidoigrel uz ASK. Na tu korist najviše je utjecalo statistički značajno smanjenje incidencije infarkta miokarda [287 (4,6%) u skupini koja je primala klopidoigrel uz ASK te 363 (5,8%) u skupini koja je primala samo ASK]. Nije primijećen učinak na stopu ponovljene hospitalizacije zbog nestabilne angine.

Rezultati koji su dobiveni u različitim populacijama (primjerice, nestabilna angina ili *non-Q* infarkt miokarda, niska do visoka razina rizika, šećerna bolest, potreba revaskularizacije, dob, spol itd.) bili su u skladu s rezultatima primarne analize. U *post-hoc* analizi 2172 bolesnika (17% ukupne CURE populacije) koji su se podvrgli ugradnji stenta (Stent-CURE), podaci su pokazali da je klopidoigrel u usporedbi s placebom, pokazao značajno smanjenje relativnog rizika od 26,2% za koprimarni ishod (smrt zbog kardiovaskularnih uzroka, infarkt miokarda, moždani udar) kao i značajno smanjenje relativnog rizika od 23,9% za drugi koprimarni ishod (smrt zbog kardiovaskularnih uzroka, infarkt miokarda, moždani udar ili refraktorna ishemija). Osim toga, sigurnosni profil klopidoigrela nije u toj podskupini bolesnika izazvao nikakvu zabrinutost. Prema tome, rezultati iz te podskupine su u skladu s cjelokupnim rezultatima ispitivanja.

U bolesnika s akutnim infarkta miokarda sa elevacijom ST segmenta, sigurnost primjene i djelotvornost klopidoigrela procijenjena je u 2 randomizirane, dvostruko-slijepe, placebom kontrolirane studije, CLARITY i COMMIT.

Studija CLARITY uključivala je 3491 bolesnika, koji su unutar posljednjih 12 sati doživjeli infarkt miokarda s elevacijom ST-segmenta i planirana im je trombolitička terapija. Bolesnici su primali klopidoigrel (prvo udarnu dozu od 300 mg, a nakon toga dozu od 75 mg na dan, $N=1725$) uz ASK ili samo ASK ($N=1739$, 150 mg do 325 mg kao udarnu dozu nakon čega je slijedila doza od 75 mg do 162 mg na dan) uz fibrinolitik i, po potrebi, heparin. Bolesnici su praćeni 30 dana. Primarni ishod bio je pojava okludirane koronarne arterije povezane s infarktom miokarda na angiogramu učinjenom prije otpusta, smrt, ili ponovni infarkt miokarda prije koronarne angiografije. Za bolesnike kojima nije učinjena angiografija primarni ishod bila je smrt ili ponovni infarkt miokarda do osmog dana ili do otpusta iz bolnice. U populaciji ispitanika bilo je 19,7% žena i 29,2% bolesnika ≥ 65 godina. Fibrinolitike je primalo 99,7% bolesnika (fibrin-specifični: 68,7%, fibrin-nespecifični: 31,1%), 89,5% heparin, 78,7% beta blokatore, 54,7% ACE inhibitore i 63% statine.

Primarni ishod dostiglo je 15,0% bolesnika u skupini s klopidoigrelom uz ASK te 21,7% u skupini samo s ASK, što predstavlja apsolutno smanjenje od 6,7% i smanjenje šansi od 36% u korist klopidoigrela (95% CI: 24, 47%; $p<0,001$), uglavnom povezano sa smanjenjem okluzija u koronarnim arterijama povezanih s infarktom. Ova korist bila je dosljedno prisutna u svim unaprijed određenim podskupinama prema dobi i spolu bolesnika, lokaciji infarkta te tipu primijenjenog fibrinolitika ili heparina.

COMMIT, studija faktorskog dizajna 2x2, uključivala je 45 852 bolesnika sa simptomima suspektnog infarkta miokarda u zadnja 24 sata i pratećim abnormalnostima EKG-a (primjerice ST elevacija, ST

depresija ili blok lijeve grane). Bolesnici su primali klopido^grel (75 mg dnevno, N=22 961) uz ASK (162 mg dnevno) ili samo ASK (162 mg dnevno, N=22 891) tijekom 28 dana ili do otpusta iz bolnice. Koprimaryni ishod bila je smrt zbog bilo kojeg uzroka i prvi ponovljeni infarkt, moždani udar ili smrt. Populacija bolesnika uključivala je 27,8% žena, 58,4% bolesnika ≥ 60 godina (26% ≥ 70 godina) i 54,5% bolesnika koji su primali fibrinolitike.

Kombinacija klopido^grela s ASK značajno je smanjila relativni rizik od smrti zbog bilo kojeg uzroka za 7% ($p=0,029$) i relativni rizik kombinacije ponovljenog infarkta, moždanog udara ili smrti za 9% ($p=0,002$), što predstavlja apsolutno smanjenje od 0,5%, odnosno 0,9%. Ta korist je bila dosljedna bez obzira na dob, spol i primjenu fibrinolitika, a opažena je već unutar 24 sata od početka liječenja.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja kombinacije klopido^grel/acetilsalicilatna kiselina u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju koronarne ateroskleroze (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Klopido^grel:

Apsorpcija

Nakon jednokratne i ponovljene peroralne doze od 75 mg dnevno, klopido^grel se brzo apsorbira. Srednja vrijednost vršnih koncentracija nepromijenjenog klopido^grela u plazmi (oko 2,2-2,5 ng/ml nakon jednokratne peroralne doze od 75 mg), postiže se otprilike 45 minuta nakon uzimanja lijeka. Apsorpcija iznosi najmanje 50%, na temelju izlučivanja metabolita klopido^grela putem mokraćne.

Raspodjela

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

Biotransformacija

Klopido^grel se ekstenzivno metabolizira u jetri. *In vitro* i *in vivo*, klopido^grel se metabolizira kroz dva glavna metabolička puta: jedan posredovan esterezama, koji dovodi do hidrolize u neaktivni derivat karboksilne kiseline (koji čini 85% cirkulirajućih metabolita) i drugi posredovan s više enzima citokroma P450. Klopido^grel se prvo metabolizira u intermedijarni metabolit 2-okso-klopido^grel. Naknadni metabolizam intermedijarnog metabolita 2-okso-klopido^grela rezultira nastajanjem aktivnog metabolita, tiolnog derivata klopido^grela. Ovaj metabolički put je u *in vitro* uvjetima posredovan enzimima CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2, i CYP2B6. Aktivni tiolni metabolit, koji je izoliran *in vitro*, brzo se i ireverzibilno veže na receptore na trombocitima i time inhibira agregaciju trombocita.

C_{max} aktivnog metabolita je dvostruko veći nakon primjene jednokratne udarne doze od 300 mg klopido^grela, u odnosu na primjenu doze održavanja od 75 mg tijekom 4 dana. C_{max} se postiže otprilike 30 do 60 minuta nakon primjene.

Eliminacija

Nakon primjene peroralne doze ^{14}C radioaktivno označenog klopido^grela u ljudi, otprilike 50% doze se izlučuje u urinu te otprilike 46% u fecesu u razdoblju od 120 sati nakon doziranja. Nakon jednokratne peroralne doze od 75 mg poluvrijeme izlučivanja klopido^grela iznosi otprilike 6 sati. Poluvrijeme izlučivanja glavnog cirkulirajućeg (neaktivnog) metabolita iznosi 8 sati, nakon jednokratne i ponovljene primjene.

Farmakogenetika

CYP2C19 je uključen u nastanak aktivnog metabolita i intermedijarnog metabolita, 2-okso-klopido^grela. Farmakokinetika i antitrombocitni učinak aktivnog metabolita klopido^grela, mjereni u *ex vivo* ispitivanjima agregacije trombocita, razlikuju se ovisno o genotipu CYP2C19.

CYP2C19*1 alel odgovara potpuno funkcionalnom metabolizmu, dok se CYP2C19*2 i CYP2C19*3 aleli povezuju s nefunkcionalnim metabolizmom. CYP2C19*2 i CYP2C19*3 aleli čine većinu alela sa

smanjenom funkcijom u sporih metabolizatora u bijelaca (85%) i Azijata (99%). Ostali aleli povezani sa nedostatkom metabolizma ili smanjenim metabolizmom su manje zastupljeni i uključuju CYP2C19*4, *5, *6, *7 i *8. Bolesnici sa statusom sporih metabolizatora imaju 2 nefunkcionalna alela kako je definirano gore. Učestalost genotipova sporih CYP2C19 metabolizatora prema objavljenim podacima iznosi otprilike 2% za bijelce, 4% za crnce i 14% za Kineze. Dostupni su testovi za određivanje CYP2C19 genotipa bolesnika.

U ukriženoj studiji na 40 zdravih ispitanika, po 10 iz svake od 4 skupine CYP2C19 metabolizatora (vrlo brzi, brzi, intermedijarni i spori), procijenjen je farmakokinetički i antitrombocitni odgovor upotrebom doze od 300 mg, nakon čega je slijedila doza od 75 mg/dan te doze od 600 mg, nakon čega je slijedila doza od 150 mg/dan, u trajanju od ukupno 5 dana (stanje dinamičke ravnoteže). Nisu opažene značajne razlike u izloženosti aktivnom metabolitu i srednjoj vrijednosti inhibicije agregacije trombocita (IPA, engl. *inhibition of platelet aggregation*) među vrlo brzim, brzim i intermedijarnim metabolizatorima. U sporih metabolizatora, izloženost aktivnom metabolitu bila je smanjena za 63-71% u usporedbi s brzim metabolizatorima. Nakon režima doziranja od 300 mg/75 mg, antitrombocitni odgovor bio je smanjen u sporih metabolizatora sa srednjom vrijednosti IPA (5 μ M ADP) od 24% (nakon 24 sata) te 37% (5. dan), u usporedbi s vrijednostima IPA-e od 39% (24 sata) i 58% (5. dan) za brze metabolizatore te 37% (24 sata) i 60% (5. dan) za intermedijarne metabolizatore. Kad su spori metabolizatori primili režim od 600 mg/150 mg, izloženost aktivnom metabolitu bila je veća nego kod režima od 300 mg/75 mg. Dodatno, vrijednost IPA iznosila je 32% (24 sata) i 61% (5. dan), što je više nego u sporih metabolizatora koji su primali režim doziranja od 300 mg/75 mg i bila je slična ostalim skupinama CYP2C19 metabolizatora koje su primale režim od 300 mg/75 mg. U kliničkim studijama nije utvrđen odgovarajući režim doziranja za ovu populaciju bolesnika.

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

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

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

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

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

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

Posebne populacije

Farmakokinetika aktivnog metabolita klopidogetrela nije poznata u sljedećim posebnim skupinama bolesnika.

Oštećenje funkcije bubrega

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

Oštećenje funkcije jetre

Nakon ponovljenih doza klopidozrela od 75 mg dnevno tijekom deset dana, u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre, inhibicija ADP-om inducirane agregacije trombocita bila je slična u usporedbi sa zdravim ispitanicima. Srednje produljenje vremena krvarenja također je bilo slično u obje skupine.

Rasa

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

Acetilsalicilatna kiselina (ASK):

Apsorpcija

Nakon apsorpcije, ASK iz kombinacije klopidozrel/acetilsalicilatna kiselina se hidrolizira u salicilatnu kiselinu čija se vršna koncentracija u plazmi pojavljuje unutar jednog sata od primjene, tako da je koncentraciju ASK u plazmi gotovo nemoguće odrediti poslije 1,5-3 sata nakon doziranja.

Raspodjela

ASK se slabo veže na proteine plazme te je njezin prividni volumen raspodjele nizak (10 l). Njezin metabolit, salicilatna kiselina, u velikoj se mjeri veže na proteine plazme, ali vezanje ovisi o koncentraciji (nelinearno). Pri niskim koncentracijama (<100 µg/ml), otprilike 90% salicilatne kiseline vezano je za albumin. Salicilatna kiselina dobro je raspodijeljena po svim tkivima i tekućinama u tijelu uključujući središnji živčani sustav, majčino mlijeko i fetalno tkivo.

Biotransformacija i eliminacija

ASK iz kombinacije klopidozrel/acetilsalicilatna kiselina brzo se u plazmi hidrolizira u salicilatnu kiselinu koja ima poluvrijeme izlučivanja od 0,3-0,4 sata za doze ASK od 75 do 100 mg. Salicilatna kiselina se primarno konjugira u jetri u saliciluričnu kiselinu, fenolni glukuronid, acil glukuronid i niz drugih manje zastupljenih metabolita. Poluvijek salicilatne kiseline iz kombinacije klopidozrel/acetilsalicilatna kiselina u plazmi iznosi približno 2 sata. Pri visokim serumskim koncentracijama, metabolizam salicilata je zasićen te se ukupni klirens smanjuje, zbog ograničene mogućnosti istodobnog stvaranja salicilurične kiseline i fenolnog glukuronida u jetri. Nakon toksičnih doza (10-20 g) poluvijek u plazmi može biti produljen na preko 20 sati. Pri visokim dozama ASK, eliminacija salicilatne kiseline slijedi kinetiku nultog reda (tj. brzina eliminacije je konstantna u odnosu na koncentraciju u plazmi), s prividnim poluvijekom od 6 sati i više. Bubrežno izlučivanje nepromijenjene djelatne tvari ovisi o pH urina. Kad se pH urina poveća iznad 6,5, bubrežni klirens slobodne frakcije salicilata poveća se sa <5% na >80%. Nakon terapijskih doza, otprilike 10% se izluči urinom u obliku salicilatne kiseline, 75% u obliku salicilurične kiseline, 10% u obliku fenolnih i 5% u obliku acil glukuronida salicilatne kiseline.

S obzirom na farmakokinetička i metabolička svojstva obje djelatne tvari, nije vjerojatna pojava klinički značajnih farmakokinetičkih interakcija.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Klopidozrel: tijekom nekliničkih ispitivanja na štakorima i babunima, najčešće su uočene promjene na jetri. Te promjene su se javljale pri dozama koje su bile najmanje 25 puta veće od izloženosti u ljudi koji su primali kliničku dozu od 75 mg klopidozrela na dan i bile su posljedice učinka na jetrene metaboličke enzime. Učinak na jetrene metaboličke enzime nije primijećen u ljudi koji su primali terapijske doze klopidozrela.

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

Nije bilo dokaza o karcinogenim učincima kad se klopidozrel davao miševima 78 tjedana i štakorima 104 tjedna u dozama do 77 mg/kg dnevno (što predstavlja najmanje 25 puta veću izloženost od one primijećene u ljudi kod primijenjene kliničke doze od 75 mg/dan).

Klopidozrel je testiran u različitim *in vivo* i *in vitro* studijama genotoksičnosti te nije pokazao genotoksičnu aktivnost.

Klopidozrel nije imao štetnih učinaka na plodnost mužjaka i ženki štakora te nije pokazao teratogene učinke na štakorima i kunićima. Kad se davao ženka ma štakora u vrijeme laktacije, klopidozrel je izazivao neznatno usporeni razvoj mladunčadi. Specifične farmakokinetičke studije provedene s radioaktivno označenim klopidozrelom pokazale su da se ishodišni spoj klopidozrel ili njegovi metaboliti izlučuju u mlijeko. Stoga se ne može isključiti izravni (slaba toksičnost) ili neizravni (loš okus) učinak.

Acetilsalicilatna kiselina: ispitivanja sa jednokratnom dozom pokazala su da je oralna toksičnost ASK niska. Ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza pokazala su da su koncentracije do 200 mg/kg dnevno štakori dobro podnosili, dok su psi bili osjetljiviji, vjerojatno zbog visoke osjetljivosti pasa na ulcerogene učinke NSAIL-a. U primjeni ASK nisu zabilježeni zabrinjavajući slučajevi genotoksičnosti i klastogeneze. Iako s ASK nisu provedena formalna ispitivanja karcinogeneze, pokazalo se da ASK nije tumorski promotor.

Podaci o reproduktivnoj toksičnosti pokazuju da ja ASK teratogena u nekoliko laboratorijskih životinja.

U životinja, primjena inhibitora sinteze prostaglandina uzrokovala je povećani gubitak embrija prije i poslije implantacije te embrio-fetalnu smrt. Nadalje, u životinja koje su tijekom perioda organogeneze primale inhibitore sinteze prostaglandina, prijavljena je veća učestalost različitih malformacija uključujući kardiovaskularne.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

laktoza hidrat
celuloza, mikrokristalična
hidroksipropilceluloza 100 cP
krospovidon (tip A)
stearatna kiselina
karmelozanatrij, umrežena
hidrogenirano biljno ulje
natrijev laurilsulfat

Ovojnica tablete:

hipromeloza 15 cP
polidekstroza
titanijev dioksid (E171)
Quinoline yellow aluminium lake (E104)
talk
maltodekstrin
trigliceridi, srednje duljine lanca

željezov oksid, žuti (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

18 mjeseci.

Nakon prvog otvaranja boce: 30 dana

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

aluminij + sredstvo za sušenje – aluminijски blisteri. Pakiranja sa 14, 28 i 30 filmom obloženih tableta. Bijele HDPE boce i zeleni polipropilenski (PP) sigurnosni zatvarač za djecu sa sredstvom za sušenje. Pakiranja sa 30 filmom obloženih tableta.

Bijele HDPE višeslojne boce i zeleni polipropilenski (PP) sigurnosni zatvarač za djecu sa sredstvom za sušenje. Pakiranja sa 30 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemska

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

EU/1/14/942/001-005

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

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

1. NAZIV LIJEKA

Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Teva 75 mg/100 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 75 mg klopidogrela (u obliku klopidogrelhidrogensulfata) i 100 mg acetilsalicilatne kiseline (ASK).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna filmom obložena tableta sadrži 117,8 mg laktoze (u obliku laktoze hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta)

Svijetloružičaste do ružičaste, filmom obložene tablete u obliku kapsula. Tablete su dugačke 14,0 mm i široke 6,8 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Teva je indicirana u prevenciji aterotrombotskih događaja u odraslih bolesnika koji već uzimaju i klopidogrel i acetilsalicilatnu kiselinu (ASK). Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Teva je fiksna kombinacija lijeka za nastavak liječenja:

- akutnog koronarnog sindroma bez elevacije ST-segmenta (nestabilna angina ili *non-Q* infarkt miokarda), uključujući bolesnike koji se podvrgavaju ugradnji stenta nakon perkutane koronarne intervencije
- akutnog infarkta miokarda s elevacijom ST segmenta u medikamentozno liječenih bolesnika podobnih za liječenje tromboliticima

Za dodatne informacije vidjeti dio 5.1.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

- Odrasli i starija populacija

Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Teva daje se u jednostrukoj dnevnoj dozi od 75 mg/100 mg.

Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Teva koristi se nakon početka liječenja u kojem se klopidogrel i ASK daju odvojeno.

- *Kod bolesnika s akutnim koronarnim sindromom bez elevacije ST segmenta* (nestabilna angina ili *non-Q* infarkt miokarda): optimalno trajanje liječenja nije formalno utvrđeno. Rezultati kliničkih ispitivanja podupiru trajanje liječenja do najviše 12 mjeseci, a najveća korist zabilježena je nakon trećeg mjeseca liječenja (vidjeti dio 5.1). Ako se prekine primjena kombinacije klopidogrela i acetilsalicilatne kiseline, bolesniku može koristiti nastavak liječenja pojedinačnim antitrombotskim lijekom.
- *Kod bolesnika s akutnim infarktom miokarda s elevacijom ST segmenta*: liječenje je potrebno započeti čim je ranije moguće nakon pojave simptoma i nastaviti kroz najmanje četiri tjedna.

Korist kombinacije klopidogrela s ASK u trajanju dužem od 4 tjedna nije ispitivana u ovih bolesnika (vidjeti dio 5.1). Ako se prekine primjena kombinacije klopidogrela i acetilsalicilatne kiseline, bolesniku može koristiti nastavak liječenja pojedinačnim antitrombotskim lijekom.

Ako se propusti doza:

- i prošlo je manje od 12 sati od uobičajenog vremena uzimanja lijeka: bolesnici trebaju odmah uzeti dozu, a zatim sljedeću dozu trebaju uzeti prema uobičajenom rasporedu.
 - i prošlo je više od 12 sati: bolesnici trebaju uzeti sljedeću dozu prema uobičajenom rasporedu i ne smiju uzeti dvostruku dozu.
- **Pedijatrijska populacija**
Sigurnost i djelotvornost klopidogrela/acetilsalicilatne kiseline u djece i adolescenata mlađih od 18 godina još nije utvrđena. Ne preporučuje se kombinacija klopidogrela i acetilsalicilatne kiseline u toj populaciji.
 - **Oštećenje funkcije bubrega**
Kombinacija klopidogrela i acetilsalicilatne kiseline ne smije se primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.3). Terapijsko iskustvo u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega je ograničeno (vidjeti dio 4.4). Stoga je kombinaciju klopidogrela i acetilsalicilatne kiseline potrebno primjenjivati s oprezom u tih bolesnika.
 - **Oštećenje funkcije jetre**
Kombinacija klopidogrela i acetilsalicilatne kiseline ne smije se primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.3). Terapijsko iskustvo u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre, koji mogu imati hemoragijsku dijatezu, je ograničeno (vidjeti dio 4.4). Stoga je kombinaciju klopidogrela i acetilsalicilatne kiseline potrebno primjenjivati s oprezom u tih bolesnika.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Može se uzimati s hranom ili bez nje.

4.3 Kontraindikacije

Zbog prisustva obje tvari u lijeku, lijek Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Teva kontraindiciran je u slučaju:

- Preosjetljivosti na djelatne tvari ili bilo koju od pomoćnih tvari lijeka navedenih u dijelu 2. ili dijelu 6.1.
- Teškog oštećenja funkcije jetre.
- Aktivnog patološkog krvarenja kao što je peptički ulkus ili intrakranijalno krvarenje.

Također, zbog prisustva ASK, njegova je primjena također kontraindicirana:

- Kod preosjetljivosti na nesteroidne protuupalne lijekove i sindroma astme, rinitisa i nosnih polipa. Bolesnici s već postojećom mastocitozom, u kojih primjena acetilsalicilatne kiseline može uzrokovati teške reakcije preosjetljivosti (uključujući cirkulatorni šok uz navale crvenila i osjećaj vrućine, hipotenziju, tahikaridiju i povraćanje).
- Kod teškog oštećenja funkcije bubrega.
- U trećem tromjesečju trudnoće (vidjeti dio 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Krvarenje i hematološki poremećaji

Zbog rizika od krvarenja i hematoloških nuspojava, potrebno je odmah provjeriti krvnu sliku i/ili provesti druge odgovarajuće pretrage kad god se tijekom liječenja pojave klinički simptomi koji ukazuju na krvarenje (vidjeti dio 4.8). Kao dvostruki antitrombotski lijek, kombinaciju klopidogrela i acetilsalicilatne kiseline potrebno je s oprezom davati bolesnicima koji mogu biti izloženi riziku od

pojačanog krvarenja zbog traume, kirurških zahvata ili drugih patoloških stanja te bolesnicima koji se liječe drugim nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAIL), uključujući Cox-2 inhibitore, heparin, inhibitore glikoproteina IIb/IIIa, selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina ili trombolitike. Bolesnike je potrebno pomno nadzirati radi bilo kakvih znakova krvarenja, uključujući okultno krvarenje, poglavito tijekom prvih tjedana liječenja i/ili nakon invazivnih kardioloških postupaka ili kirurških zahvata. Ne preporučuje se istodobna primjena kombinacije klopidoigrela i acetilsalicilatne kiseline s oralnim antikoagulansima jer to može pojačati intenzitet krvarenja (vidjeti dio 4.5).

Bolesnici moraju obavijestiti liječnika i stomatologa o uzimanju kombinacije klopidoigrela i acetilsalicilatne kiseline prije nego što se planira bilo kakav kirurški zahvat i prije nego što počnu uzimati bilo koji novi lijek. Ako se razmatra elektivni kirurški zahvat, potrebno je ponovno razmotriti potrebu za dvostrukom antitrombotičnom terapijom i uzeti u obzir mogućnost uporabe samo jednog antitrombotika. Ako bolesnik mora privremeno prestati uzimati antitrombotičku terapiju, davanje kombinacije klopidoigrela i acetilsalicilatne kiseline potrebno je prekinuti 7 dana prije kirurškog zahvata.

Kombinacija klopidoigrela i acetilsalicilatne kiseline produljuje vrijeme krvarenja i mora se davati s oprezom bolesnicima koji imaju lezije sklone krvarenju (osobito gastrointestinalne i intraokularne).

Bolesnicima koji uzimaju kombinaciju klopidoigrela i acetilsalicilatne kiseline potrebno je objasniti da će krvarenje možda trajati dulje nego obično i da moraju obavijestiti liječnika o bilo kakvom neočekivanom krvarenju (s obzirom na mjesto i trajanje krvarenja).

Trombotička trombocitopenična purpura (TTP)

Trombotička trombocitopenična purpura (TTP) zabilježena je vrlo rijetko nakon primjene klopidoigrela, katkad nakon kratke izloženosti lijeku. Karakteriziraju je trombocitopenija i mikroangiopatska hemolitička anemija povezane s neurološkim simptomima, poremećajem funkcije bubrega ili vrućicom. TTP je potencijalno smrtonosno stanje koje zahtijeva hitno liječenje uključujući i plazmaferezu.

Stečena hemofilija

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

Nedavna tranzitorna ishemijska ataka ili moždani udar

U bolesnika s nedavnom tranzitornom ishemijskom atakom ili moždanim udarom kod kojih postoji velik rizik od recidiva ishemijskih događaja, pokazalo se da kombinacija ASK i klopidoigrela pojačava velika krvarenja. Stoga je tu kombinaciju potrebno primjenjivati s oprezom izvan kliničkih situacija u kojima se pokazala korisnom.

Citokrom P450 2C19 (CYP2C19)

Farmakogenetika: u bolesnika koji su spori CYP2C19 metabolizatori, pri primjeni preporučenih doza klopidoigrela stvara se manja količina aktivnog metabolita lijeka te je smanjen učinak na funkciju trombocita. Dostupni su testovi za određivanje CYP2C19 genotipa bolesnika.

S obzirom da se klopidoigrel djelomično metabolizira do svog aktivnog metabolita pomoću enzima CYP2C19, očekuje se da će primjena lijekova koji inhibiraju aktivnost tog enzima dovesti do smanjene koncentracije aktivnog metabolita klopidoigrela. Klinički značaj ove interakcije nije jasan. Kao mjera opreza, ne preporučuje se istodobna primjena lijekova koji su jaki ili umjereni inhibitori CYP2C19 (za popis inhibitora CYP2C19 vidjeti dio 4.5, također vidjeti dio 5.2).

Križne reakcije između tienopiridina

Potrebno je provjeriti imaju li bolesnici u povijesti bolesti zabilježenu preosjetljivost na neki drugi tienopiridin (primjerice klopido^grel, tiklo^gpidin, prasug^grel) jer je prijavljena križna reaktivnost među tienopiridinima (vidjeti dio 4.8). Tienopiridini mogu uzrokovati blage do jake alergijske reakcije kao što su osip i angioedem, odnosno hematološke križne reakcije kao što su trombocitopenija i neutropenija. Rizik od razvoja iste ili druge reakcije na drugi tienopiridin može biti povišen u bolesnika koji su već imali alergijsku reakciju i/ili hematološku reakciju na jedan od tienopiridina. Savjetuje se pratiti bolesnike s poznatom alergijom na tienopiridine radi mogućih znakova preosjetljivosti.

Oprez potreban zbog ASK

- U bolesnika koji u anamnezi imaju astmu ili alergijske poremećaje jer imaju povećan rizik od razvoja reakcija preosjetljivosti
- U bolesnika s gihtom jer manje doze ASK povećavaju koncentracije urata.
- U djece mlađe od 18 godina zbog moguće povezanosti između uzimanja ASK i pojave Reyeovog sindroma. Reyeov sindrom je vrlo rijetka bolest koja može biti smrtonosna.

Gastrointestinalni sustav

Kombinaciju klopido^grel/acetilsalicilatna kiselina potrebno je koristiti s oprezom u bolesnika s anamnezom peptičkog ulkusa ili gastroduodenalnog krvarenja ili manjih simptoma u gornjem dijelu gastrointestinalnog sustava jer ti simptomi mogu biti posljedica ulceracija želuca koje mogu dovesti do želučanog krvarenja. Mogu se javiti gastrointestinalne nuspojave, uključujući bol u želucu, žgaravicu, mučninu, povraćanje i gastrointestinalno krvarenje. Iako su blaži simptomi u gornjem probavnom sustavu, kao što je dispesija, česti i mogu se pojaviti u bilo koje vrijeme tijekom liječenja, liječnici trebaju biti oprezni i pratiti znakove ulceracija i krvarenja, čak i ako prije nisu zabilježeni gastrointestinalni simptomi. Bolesnike je potrebno obavijestiti o znakovima i simptomima gastrointestinalnih nuspojava i o tome što poduzeti u slučaju njihove pojave (vidjeti dio 4.8).

Pomoćne tvari

Klopido^grel/acetilsalicilatna kiselina Teva sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajima nepodnošenja galaktoze, nedostatkom lapp laktaze ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Oralni antikoagulansi

Ne preporučuje se istodobna primjena kombinacije klopido^grela i acetilsalicilatne kiseline s oralnim antikoagulansima jer se može povećati intenzitet krvarenja (vidjeti dio 4.4.). Iako primjena klopido^grela u dozi od 75 mg na dan nije utjecala na farmakokinetiku S-varfarina ili INR (*International Normalised Ratio*) u bolesnika koji primaju dugotrajnu terapiju varfarinom, istodobna primjena klopido^grela s varfarinom povećava rizik od krvarenja zbog nezavisnih učinaka na hemostazu.

Inhibitori glikoproteina IIb/IIIa

Kombinaciju klopido^grela i acetilsalicilatne kiseline potrebno je s oprezom davati bolesnicima koji istodobno primaju inhibitore glikoproteina IIb/IIIa (vidjeti dio 4.4.).

Heparin

U kliničkoj studiji provedenoj na zdravim ispitanicima, primjena klopido^grela nije iziskivala promjenu doze heparina, niti je mijenjala učinak heparina na koagulaciju. Istodobna primjena heparina nije utjecala na inhibiciju agregacije trombocita induciranu klopido^grelom. Postoji mogućnost farmakodinamičke interakcije između kombinacije klopido^grela i acetilsalicilatne kiseline te heparina, što može povećati rizik od krvarenja. Zbog toga je pri istodobnoj primjeni potreban oprez (vidjeti dio 4.4.).

Trombolitici

Sigurnost istodobne primjene klopidogetela, fibrinskih ili afibrinskih specifičnih trombolitika i heparina procjenjivana je u bolesnika s akutnim infarktom miokarda. Incidencija klinički značajnog krvarenja bila je slična onoj zabilježenoj pri istodobnoj primjeni trombolitika i heparina s ASK (vidjeti dio 4.8.). Sigurnost istovremene primjene kombinacije klopidogetela/acetilsalicilatne kiseline s drugim tromboliticima nije formalno utvrđena i pri toj je primjeni potreban oprez (vidjeti dio 4.4).

Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL)

U kliničkoj studiji provedenoj na zdravim dobrovoljcima, istodobna primjena klopidogetela i naproksena povećala je gubitak krvi okultnim krvarenjem iz probavnog trakta. Stoga nije preporučena istovremena primjena NSAIL, uključujući Cox-2 inhibitore (vidjeti dio 4.4.).

Eksperimentalni podaci pokazuju da ibuprofen može inhibirati učinak niske doze aspirina na agregaciju trombocita u slučaju njihove istovremene primjene. Međutim, ograničenja tih podataka i nesigurnost u pogledu ekstrapolacije *ex vivo* podataka na kliničku situaciju impliciraju da se ne može donijeti čvrsti zaključak o redovnoj primjeni ibuprofena te da njegova povremena uporaba vjerojatno nema klinički značajnijih učinaka (vidjeti dio 5.1).

Inhibitori ponovne pohrane serotonina

Budući da inhibitori ponovne pohrane serotonina utječu na aktivaciju trombocita i povećavaju rizik od krvarenja, nužan je oprez tijekom njihove istovremene primjene s klopidogetelom.

Ostala istodobna terapija s klopidogetelom

Budući da se klopidogetel do svog aktivnog metabolita djelomično metabolizira enzimom CYP2C19, očekuje se da će primjena lijekova koji inhibiraju aktivnost tog enzima dovesti do pada razine aktivnog metabolita klopidogetela. Klinički značaj te interakcije nije jasan. Kao mjera opreza, ne preporučuje se istodobna primjena klopidogetela i lijekova koji su jaki ili umjereni inhibitori CYP2C19 (vidjeti dio 4.4. i 5.2.).

Lijekovi koji inhibiraju CYP2C19 uključuju omeprazol i esomeprazol, fluvoksamin, fluoksetin, moklobemid, vorikonazol, flukonazol, tiklopidin, ciprofloksacin, cimetidin, karbamazepin, okskarbazepin i kloramfenikol.

Inhibitori protonske pumpe (IPP)

Omeprazol primjenjen u dozi od 80 mg jednom na dan, istodobno s klopidogetelom ili s razmakom od 12 sati između primjene dvaju lijekova, smanjio je izloženost aktivnom metabolitu klopidogetela za 45% (udarna doza) i 40% (doza održavanja). Smanjenje je bilo povezano s oslabljenom inhibicijom agregacije trombocita od 39% (udarna doza) i 21% (doza održavanja). Očekuju se i slične interakcije između esomeprazola i klopidogetela.

Nedosljedni podaci o kliničkim implikacijama te farmakokinetičke/farmakodinamičke interakcije u smislu velikih nepovoljnih kardiovaskularnih događaja dobiveni su i u opservacijskim i u kliničkim ispitivanjima. Kao mjera opreza, ne preporučuje se istovremena primjena omeprazola ili esomeprazola (vidjeti dio 4.4.).

Manje izraženo smanjenje izloženosti metabolitu opaženo je kod pantoprazola i lansoprazola.

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

Nema dokaza da drugi lijekovi koji smanjuju lučenje želučane kiseline, poput H₂ blokatora (osim cimetidina koji je inhibitor CYP2C19) ili antacida, utječu na antitrombotičnu aktivnost klopidogetela.

Ostali lijekovi: Provedeno je nekoliko drugih kliničkih studija s klopidogetelom i drugim istodobno primjenjivanim lijekovima kako bi se ispitala mogućnost farmakodinamičkih i farmakokinetičkih

interakcija. Nisu primijećene klinički značajne farmakodinamičke interakcije pri istodobnoj primjeni klopidoigrela i atenolola, odnosno nifedipina, ili klopidoigrela i ta dva lijeka zajedno. Nadalje, na farmakodinamičku aktivnost klopidoigrela nije značajno utjecala istodobna primjena fenobarbitala ili estrogena.

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

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

Ostala istodobna terapija s ASK

Zabilježene su interakcije između sljedećih lijekova i ASK:

Urikozurici: (benzbromaron, probenecid, sulfipirazon)

Potreban je oprez jer ASK može inhibirati učinak urikozurika putem kompetitivne eliminacije mokraćne kiseline.

Metotreksat

Metotreksat primjenjivan u dozama višima od 20 mg/tjedan potrebno je koristiti s oprezom s kombinacijom klopidoigrel/acetilsalicilatna kiselina jer zbog ASK u sastavu, ta kombinacija može inhibirati bubrežni klirens metotreksata, što može dovesti do toksičnosti za koštanu srž.

Druge interakcije s ASK

Zabilježene su i interakcije sljedećih lijekova s višim (protuupalnim) dozama ASK: inhibitori angiotenzin konvertirajućeg (ACE inhibitori), acetazolamid, antikonvulzivi (fenitoin i valproična kiselina), beta blokatori, diuretici i oralni hipoglikemici.

Ostale interakcije s klopidoigrelom i ASK

Više od 30 000 bolesnika sudjelovalo je u kliničkim ispitivanjima u kojima su uz klopidoigrel i ASK u dozama održavanja od 325 mg ili manjima, istovremeno primali niz različitih lijekova, među kojima su bili diuretici, beta blokatori, ACE inhibitori, antagonisti kalcija, lijekovi za snižavanje kolesterola, koronarni vazodilatatori, antidiabetici (uključujući inzulin), antiepileptici te antagonisti glikoproteina IIb/IIIa, bez dokaza klinički značajnih štetnih interakcija.

Osim gore opisanih interakcija specifičnih lijekova, nisu provedena ispitivanja interakcija kombinacije klopidoigrel/acetilsalicilatna kiselina s drugim lijekovima koji se obično propisuju bolesnicima s aterotrombotskom bolesti.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nisu dostupni klinički podaci o izloženosti kombinaciji klopidoigrel/acetilsalicilatna kiselina tijekom trudnoće. Kombinacija klopidoigrel/acetilsalicilatna kiselina ne smije se primjenjivati tijekom prva dva tromjesečja trudnoće osim ako kliničko stanje žene ne iziskuje liječenje klopidoigrelom/ASK.

Zbog ASK u svom sastavu, kombinacija klopidoigrel/acetilsalicilatna kiselina kontraindicirana je tijekom trećeg tromjesečja trudnoće.

Klopidoigrel:

S obzirom na to da nema dostupnih podataka o izloženosti klopidoigrelu tijekom trudnoće, kao mjera opreza, preporučuje se ne koristiti klopidoigrel za vrijeme trudnoće.

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

ASK:

Niske doze (do 100 mg/dan):

Klinička ispitivanja pokazuju da su doze do 100 mg/dan za ograničenu uporabu u opstetriciji, koje iziskuju posebno praćenje, sigurne.

Doze od 100 do 500 mg/dan:

Ne postoji dostatno kliničko iskustvo u primjeni doza iznad 100 mg/dan do 500 mg/dan. Stoga se preporuke za doze od 500 mg/dan i više primjenjuju i na ovaj raspon doza.

Doze od 500 mg/dan i više:

Inhibicija sinteze prostaglandina može štetno utjecati na trudnoću i embrionalni/fetalni razvoj. Podaci iz epidemioloških ispitivanja ukazuju na povećan rizik od pobačaja i srčanih malformacija te gastroshize nakon primjene inhibitora sinteze prostaglandina u ranoj trudnoći. Apsolutni rizik od kardiovaskularnih malformacija povećan je s manje od 1% na do oko 1,5%. Vjeruje se da se taj rizik povećava s dozom i trajanjem liječenja. Kod životinja je primjena inhibitora sinteze prostaglandina dovela do reproduktivne toksičnosti (vidjeti dio 5.3). Do 24. tjedna amenoreje (5. mjesec trudnoće), acetilsalicilatna kiselina ne smije se upotrebljavati osim ako to nije nužno potrebno. Ako acetilsalicilatnu kiselinu uzima žena koja pokušava zanijeti, ili do 24. tjedna amenoreje (5. mjesec trudnoće), doza treba biti što je moguća niža a trajanje liječenja što kraće.

Od početka šestog mjeseca trudnoće, svi inhibitori sinteze prostaglandina mogu

- fetus izložiti:
 - kardiopulmonalnoj toksičnosti (s preranim zatvaranjem *ductus arteriosus* i plućnom hipertenzijom);
 - disfunkciji bubrega, koja može progredirati u zatajenje bubrega s oligohidroamnionom
- majku i novorođenče, na kraju trudnoće, izložiti:
 - mogućem produljenju vremena krvarenja, anti-agregacijskom učinku koji se može javiti i pri vrlo niskim dozama;
 - inhibiciji uterinih kontrakcija što dovodi do odgođenog ili produljenog poroda.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se klopidogetrel u majčino mlijeko. Ispitivanja na životinjama pokazala su da se klopidogetrel izlučuje u mlijeko. Poznato je da se ograničene količine ASK izlučuju u majčino mlijeko u ljudi. Dojenje je potrebno prekinuti tijekom liječenja kombinacijom klopidogetrel/acetilsalicilatna kiselina.

Plodnost

Ne postoje podaci o plodnosti nakon primjene kombinacije klopidogetrel/acetilsalicilatna kiselina. U ispitivanjima na životinjama klopidogetrel nije utjecao na plodnost. Nije poznato utječe li ASK na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Kombinacija klopidogetrel/acetilsalicilatna kiselina ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak profila sigurnosti primjene

Sigurnost primjene klopidogetrela procijenjena je u više od 42 000 bolesnika koji su sudjelovali u kliničkim ispitivanjima, uključujući više od 30 000 bolesnika koji su liječeni klopidogetrelom uz ASK, te više od 9 000 bolesnika liječenih godinu dana ili više. Klinički značajne nuspojave opažene u četiri velika ispitivanja, odnosno CAPRIE (usporedba klopidogetrela u monoterapiji i ASK) te CURE, CLARITY i COMMIT (usporedba klopidogetrela uz ASK s ASK u monoterapiji) koja su opisana u daljnjem tekstu. Sveukupno su, u studiji CAPRIE, podaci za klopidogetrel u dozi od 75 mg/dan bili

slični podacima za ASK u dozi od 325 mg/dan, bez obzira na dob, spol ili rasu. Uz iskustvo iz kliničkih ispitivanja, nuspojave su prijavljivane i spontano.

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

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

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

U studiji CLARITY uočeno je ukupno povećanje krvarenja u skupini koja je primala klopidogetrel uz ASK u odnosu na skupinu koja je uzimala samo ASK. Incidencija velikih krvarenja bila je slična u obje skupine. Konzistentni podaci dobiveni su i u podskupinama bolesnika koje su definirane prema početnim karakteristikama i tipu terapije fibrinolitikima ili heparinom.

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

Tabelarni popis nuspojava

Nuspojave koje su se pojavile pri primjeni klopidogetrela u monoterapiji, ASK u monoterapiji* ili klopidogetrela u kombinaciji s ASK prijavljene ili tijekom kliničkih ispitivanja ili spontano navedene su u tablici. Njihova je učestalost definirana na sljedeći način: česte ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); manje česte ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rijetke ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); vrlo rijetke ($< 1/10\,000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svakog organskog sustava nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Klasifikacija organskih sustava	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko, nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava		trombocitopenija, leukopenija, eozinofilija	neutropenija, uključujući tešku neutropeniju	trombotička trombocitopenična purpura (TTP) (vidjeti dio 4.4.), aplastična anemija, pancitopenija, agranulocitoza, teška trombocitopenija, granulocitopenija, anemija, stečena hemofilija A
Poremećaji imunološkog sustava				Anafilaktički šok*, serumska bolest, anafilaktoidne reakcije, pogoršanje simptoma alergije na hranu*, križno reaktivna preosjetljivost na

				lijekove iz skupine tienopiridina (kao što su tiklopidin, prasugrel) (vidjeti dio 4.4)*
Poremećaji metabolizma i prehrane				hipoglikemija*, giht* (vidjeti dio 4.4)
Psihijatrijski poremećaji				halucinacije, konfuzija
Poremećaji živčanog sustava		intrakranijalno krvarenje (prijavljeni su neki slučajevi sa smrtnim ishodom), glavobolja, parestezija, omaglica		poremećaj okusa
Poremećaji oka		krvarenje u oku (spojnica, unutrašnjost oka, mrežnica)		
Poremećaji uha i labirinta			vertoglavica	gubitak sluha* ili tinitus*
Krvožilni poremećaji	hematomi			ozbiljno krvarenje, krvarenje kirurške rane, vaskulitis, hipotenzija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	epistaksa			krvarenje u dišnome sustavu (hemoptiza, plućno krvarenje), bronhospazam, intersticijski pneumonitis, nekardiogeni plućni edem kod kronične primjene i u sklopu reakcije preosjetljivosti na acetilsalicilatnu kiselinu*, eozinofilna pneumonija
Poremećaji probavnog sustava	gastro-intestinalno krvarenje, proljev, bol u trbuhu, dispepsija	ulkus želuca i dvanaesnika, gastritis, povraćanje, mučnina, konstipacija, flatulencija	retroperitonealno krvarenje	gastrointestinalno i retroperitonealno krvarenje sa smrtnim ishodom, pankreatitis, gastro-duodenalni ulkus/perforacije*, kolitis (uključujući

				ulcerozni ili limfocitni kolitis), simptomi* u gornjem probavnom sustavu kao što je gastralgija (vidjeti dio 4.4), stomatitis. Poremećaji gornjeg probavnog sustava (ezofagitis, ezofagealna ulceracija, perforacija, erozivni gastritis, erozivni duodenitis, gastroduodenalni ulkus/perforacije)*, poremećaji donjeg probavnog sustava (ulkusi tankog [jejunum i ileum] i debelog [kolon i rektum] crijeva, kolitis i perforacija crijeva)*, simptomi u gornjem probavnom sustavu kao što je gastralgija (vidjeti dio 4.4); ove gastrointestinalne nuspojave povezane s ASK mogu i ne moraju biti popraćene hemoragijom i mogu se javiti pri primjeni bilo koje doze acetilsalicilatne kiseline te u bolesnika sa simptomima upozorenja ili bez njih ili anamnezom prethodnih ozbiljnih gastrointestinalnih događaja*. Kolitis (uključujući ulcerozni ili limfocitni kolitis)
Poremećaji jetre i				akutno zatajenje

žuči				jetre, ozljeda jetre, uglavnom hepatocelularna*, hepatitis, povišenje jetrenih enzima*, poremećene vrijednosti testova jetrene funkcije
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	modrice	osip, svrbež, krvarenja na koži (purpura)		bulozni dermatitis (toksična epidermalna nekroliza, Stevens Johnsonov sindrom, erythema multiforme), angioedem, sindrom preosjetljivosti izazvan lijekom, osip uzrokovan lijekom s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. DRESS), eritematozni ili eksfolijativni osip, urtikarija, ekcem, lichen planus
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva				mišićno-koštano krvarenje (hemartroza), artritis, artralgiya, mijalgija
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		hematurija		akutno oštećenje funkcije bubrega (posebno u bolesnika s postojećim oštećenjem funkcije bubrega, srčanom dekompenzacijom, nefritičkim sindromom, ili istovremeno liječenih diureticima)*, glomerulonefritis, povećanje kreatinina u krvi
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	krvarenje na mjestu uboda			Vrućica

Pretrage		produljeno vrijeme krvarenja, smanjen broj neutrofila, smanjen broj trombocita		
----------	--	--	--	--

* Podaci se odnose na objavljene podatke za ASK (učestalost „nepoznato“).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

4.9 Predoziranje

Nema podataka vezanih za predoziranje kombinacijom klopidogetela/acetilsalicilatne kiseline.

Klopidogetel: Predoziranje klopidogetelom može izazvati produljenje vremena krvarenja i posljedične komplikacije s krvarenjem. Ako se primijeti krvarenje, treba odmah odrediti primjerenu terapiju. Nije pronađen antidot za farmakološku aktivnost klopidogetela. Ako je hitno potrebno korigirati produljeno vrijeme krvarenja, transfuzija trombocita može smanjiti učinak klopidogetela.

ASK: Sljedeći simptomi povezani su s umjerenom intoksikacijom: omaglica, glavobolja, tinitus, konfuzija i gastrointestinalni simptomi (mučnina, povraćanje i bol u želucu).

Kod teške intoksikacije pojavljuje se ozbiljni poremećaj acidobazne ravnoteže. Inicijalna hiperventilacija dovodi do respiratorne alkalozе. Naknadno, respiratorna acidoza se pojavljuje kao rezultat supresije respiratornog centra. Također nastaje metabolička acidoza, zbog prisutnosti salicilata. U djece i novorođenčadi predoziranje se često primijeti tek kasnije, kada je obično već nastupila acidoza.

Također, mogu se pojaviti i sljedeći simptomi: hipertermija i znojenje koji vode do dehidracije, uznemirenost, konvulzije, halucinacije i hipoglikemija. Depresija živčanog sustava može dovesti do kome, kardiovaskularnog kolapsa i respiratornog zastoja. Letalna doza acetilsalicilatne kiseline je 25-30 g. Koncentracija salicilata u plazmi iznad 300 mg/l (1,67 mmol/l) upućuje na intoksikaciju.

Nekardiogeni edem pluća može se javiti pri akutnom i kroničnom predoziranju acetilsalicilatnom kiselinom (vidjeti dio 4.8).

Ako je uzeta toksična doza, neophodna je hospitalizacija. Kod umjerene intoksikacije preporučuje se izazivanje povraćanja; ako povraćanje ne pomogne, potrebno je ispiranje želuca. Nakon toga primjenjuju se aktivni ugljen (adsorbens) i natrijev sulfat (laksativ). Potrebno je alkalizirati urin (250 mmol natrijeva bikarbonata tijekom 3 sata) uz praćenje pH urina. Preporučeni postupak za liječenje teške intoksikacije je hemodijaliza. Ostali znakovi intoksikacije liječe se simptomatski.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: inhibitori agregacije trombocita izuzev heparina, ATK oznaka: B01AC30.

Mehanizam djelovanja

Klopidogrel je predlijek, čiji je jedan metabolit inhibitor agregacije trombocita. Da bi nastao taj aktivni metabolit koji inhibira agregaciju trombocita, klopidogrel se mora metabolizirati pomoću enzima CYP450. Aktivni metabolit klopidogrela selektivno inhibira vezanje adenozin difosfata (ADP) za njegov receptor P2Y₁₂ na trombocitima te posljedično i ADP-om posredovano aktiviranje kompleksa GPIIb/IIIa, inhibirajući na taj način agregaciju trombocita. Zbog ireverzibilnog vezanja, izloženi trombociti zahvaćeni su ovim učinkom do kraja svog životnog vijeka (oko 7-10 dana), a normalna funkcija trombocita obnavlja se brzinom koja odgovara brzini stvaranja novih trombocita. Također, klopidogrel inhibira i agregaciju trombocita induciranu drugim agonistima, pored ADP-a, i to tako što blokira pojačanu aktivaciju trombocita oslobođenim ADP-om.

Budući da se aktivni metabolit klopidogrela stvara pomoću enzima CYP450, od kojih su neki polimorfni ili podložni inhibiciji drugim lijekovima, svi bolesnici neće imati adekvatnu inhibiciju trombocita.

Farmakodinamički učinci

Ponovljene doze klopidogrela od 75 mg na dan uzrokuju snažnu inhibiciju ADP-om posredovane agregacije trombocita od prvoga dana; to se progresivno pojačava i dostiže stanje dinamičke ravnoteže između 3. i 7. dana. U stanju dinamičke ravnoteže prosječna opažena razina inhibicije, uz dozu od 75 mg na dan, iznosi između 40% i 60%. Agregacija trombocita i vrijeme krvarenja postupno se vraćaju na početne vrijednosti, obično unutar 5 dana od prekida uzimanja lijeka.

Acetilsalicilatna kiselina inhibira agregaciju trombocita ireverzibilnom inhibicijom prostaglandin ciklo-oksigenaze i time inhibira stvaranje tromboksana A₂, induktora agregacije trombocita i vazokonstrikcije. Taj učinak traje tijekom životnog vijeka trombocita.

Eksperimentalni podaci pokazuju da ibuprofen može inhibirati učinak niske doze aspirina na agregaciju trombocita u slučaju njihove istovremene primjene. U jednom je ispitivanju, u kojem je jednokratna doza ibuprofena od 400 mg uzeta unutar 8 sati prije ili 30 minuta nakon primjene aspirina s trenutnim oslobađanjem (81 mg), zabilježen smanjen učinak ASK na formiranje tromboksana ili agregaciju trombocita. Međutim, ograničenja tih podataka i nesigurnost u pogledu ekstrapolacije *ex vivo* podataka na kliničku situaciju impliciraju da se ne može donijeti čvrsti zaključak o redovnoj primjeni ibuprofena te da njegova povremena uporaba vjerojatno nema klinički značajnih učinaka.

Klinička djelotvornost i sigurnost primjene

Sigurnost primjene i djelotvornost klopidogrela uz ASK procijenjene su u 3 dvostruko slijepa ispitivanja koja su uključivala više od 61 900 bolesnika: CURE, CLARITY i COMMIT u kojima se uspoređivao klopidogrel uz ASK prema samoj ASK, s tim da su obje terapije davane u kombinaciji s drugim standardnim terapijama.

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

Broj bolesnika s primarnim ishodom [smrt zbog kardiovaskularnih uzroka, infarkt miokarda ili moždani udar] bio je 582 (9,3%) u skupini koja je primala klopidogrel uz ASK, a 719 (11,4%) u skupini koja je primala ASK, što je 20%-tno smanjenje relativnog rizika (95% CI od 10% do 28%;

$p=0,00009$) u skupini koja se liječila klopidogetrelom uz ASK (17% smanjenje relativnoga rizika u bolesnika koji su liječeni konzervativno, 29% u bolesnika podvrgnutih perkutanoj transluminalnoj koronarnoj angioplastici (PTCA) s ili bez ugradnje stenta i 10% za bolesnike kojima je obavljeno aortokoronarno premoštenje (*CABG, engl. Coronary Artery Bypass Graft*). Novi su kardiovaskularni događaji (primarni ishod) spriječeni, sa smanjenjem relativnoga rizika od 22% (CI: 8,6, 33,4), 32% (CI: 12,8, 46,4), 4% (CI: -26,9, 26,7), 6% (CI: -33,5, 34,3) i 14% (CI: -31,6, 44,2) tijekom intervala ispitivanja od 0 do 1 mjesec, 1 do 3 mjeseca, 3 do 6 mjeseci, 6 do 9 mjeseci, odnosno 9 do 12 mjeseci. Tako je, nakon 3 mjeseca liječenja, opažena korist u skupini koja je liječena kombinacijom klopidogetrela i ASK nije dalje povećavala, dok je opasnost od krvarenja i nadalje postojala (vidjeti dio 4.4.).

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

U skupini koja je primala klopidogetrel uz ASK bilo je 1035 (16,5%) bolesnika sa koprimarnim ishodom (smrt zbog kardiovaskularnih uzroka, infarkt miokarda, moždani udar ili refraktorna ishemija), odnosno 1187 (18,8%) bolesnika u skupini koja je primala samo ASK, što znači smanjenje relativnoga rizika od 14% (95% CI: 6%-21%, $p=0,0005$) u skupini koja je primala klopidogetrel uz ASK. Na tu korist najviše je utjecalo statistički značajno smanjenje incidencije infarkta miokarda [287 (4,6%) u skupini koja je primala klopidogetrel uz ASK te 363 (5,8%) u skupini koja je primala samo ASK]. Nije primijećen učinak na stopu ponovljene hospitalizacije zbog nestabilne angine.

Rezultati koji su dobiveni u različitim populacijama (primjerice, nestabilna angina ili *non-Q* infarkt miokarda, niska do visoka razina rizika, šećerna bolest, potreba revaskularizacije, dob, spol itd.) bili su u skladu s rezultatima primarne analize. U *post-hoc* analizi 2172 bolesnika (17% ukupne CURE populacije) koji su se podvrgli ugradnji stenta (Stent-CURE), podaci su pokazali da je klopidogetrel u usporedbi s placebom, pokazao značajno smanjenje relativnog rizika od 26,2% za koprimarni ishod (smrt zbog kardiovaskularnih uzroka, infarkt miokarda, moždani udar) kao i značajno smanjenje relativnog rizika od 23,9% za drugi koprimarni ishod (smrt zbog kardiovaskularnih uzroka, infarkt miokarda, moždani udar ili refraktorna ishemija). Osim toga, sigurnosni profil klopidogetrela nije u toj podskupini bolesnika izazvao nikakvu zabrinutost. Prema tome, rezultati iz te podskupine su u skladu s cjelokupnim rezultatima ispitivanja.

U bolesnika s akutnim infarkta miokarda sa elevacijom ST segmenta, sigurnost primjene i djelotvornost klopidogetrela procijenjena je u 2 randomizirane, dvostruko-slijepe, placebom kontrolirane studije, CLARITY i COMMIT.

Studija CLARITY uključivala je 3491 bolesnika, koji su unutar posljednjih 12 sati doživjeli infarkt miokarda s elevacijom ST-segmenta i planirana im je trombolitička terapija. Bolesnici su primali klopidogetrel (prvo udarnu dozu od 300 mg, a nakon toga dozu od 75 mg na dan, $N=1725$) uz ASK ili samo ASK ($N=1739$, 150 mg do 325 mg kao udarnu dozu nakon čega je slijedila doza od 75 mg do 162 mg na dan) uz fibrinolitič i, po potrebi, heparin. Bolesnici su praćeni 30 dana. Primarni ishod bio je pojava okludirane koronarne arterije povezane s infarktom miokarda na angiogramu učinjenom prije otpusta, smrt, ili ponovni infarkt miokarda prije koronarne angiografije. Za bolesnike kojima nije učinjena angiografija primarni ishod bila je smrt ili ponovni infarkt miokarda do osmog dana ili do otpusta iz bolnice. U populaciji ispitanika bilo je 19,7% žena i 29,2% bolesnika ≥ 65 godina. Fibrinolitičke je primalo 99,7% bolesnika (fibrin-specifični: 68,7%, fibrin-nespecifični: 31,1%), 89,5% heparin, 78,7% beta blokatore, 54,7% ACE inhibitore i 63% statine.

Primarni ishod dostiglo je 15,0% bolesnika u skupini s klopidogetrelom uz ASK te 21,7% u skupini samo s ASK, što predstavlja apsolutno smanjenje od 6,7% i smanjenje šansi od 36% u korist klopidogetrela (95% CI: 24, 47%; $p<0,001$), uglavnom povezano sa smanjenjem okluzija u koronarnim arterijama povezanih s infarktom. Ova korist bila je dosljedno prisutna u svim unaprijed određenim podskupinama prema dobi i spolu bolesnika, lokaciji infarkta te tipu primijenjenog fibrinolitič ili heparina.

COMMIT, studija faktorskog dizajna 2x2, uključivala je 45 852 bolesnika sa simptomima suspektnog infarkta miokarda u zadnja 24 sata i pratećim abnormalnostima EKG-a (primjerice ST elevacija, ST depresija ili blok lijeve grane). Bolesnici su primali klopidogrel (75 mg dnevno, N=22 961) uz ASK (162 mg dnevno) ili samo ASK (162 mg dnevno, N=22 891) tijekom 28 dana ili do otpusta iz bolnice. Koprimaryni ishod bila je smrt zbog bilo kojeg uzroka i prvi ponovljeni infarkt, moždani udar ili smrt. Populacija bolesnika uključivala je 27,8% žena, 58,4% bolesnika ≥ 60 godina (26% ≥ 70 godina) i 54,5% bolesnika koji su primali fibrinolitike.

Kombinacija klopidogrela s ASK značajno je smanjila relativni rizik od smrti zbog bilo kojeg uzroka za 7% ($p=0,029$) i relativni rizik kombinacije ponovljenog infarkta, moždanog udara ili smrti za 9% ($p=0,002$), što predstavlja apsolutno smanjenje od 0,5%, odnosno 0,9%. Taj korist je bila dosljedna bez obzira na dob, spol i primjenu fibrinolitika, a opažena je već unutar 24 sata od početka liječenja.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja kombinacije klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju koronarne ateroskleroze (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2. Farmakokinetička svojstva

Klopidogrel:

Apsorpcija

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

Raspodjela

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

Biotransformacija

Klopidogrel se ekstenzivno metabolizira u jetri. *In vitro* i *in vivo*, klopidogrel se metabolizira kroz dva glavna metabolička puta: jedan posredovan esterezama, koji dovodi do hidrolize u neaktivni derivat karboksilne kiseline (koji čini 85% cirkulirajućih metabolita) i drugi posredovan s više enzima citokroma P450. Klopidogrel se prvo metabolizira u intermedijarni metabolit 2-okso-klopidogrel. Naknadni metabolizam intermedijarnog metabolita 2-okso-klopidogrela rezultira nastajanjem aktivnog metabolita, tiolnog derivata klopidogrela. Ovaj metabolički put je u *in vitro* uvjetima posredovan enzimima CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2, i CYP2B6. Aktivni tiolni metabolit, koji je izoliran *in vitro*, brzo se i ireverzibilno veže na receptore na trombocitima i time inhibira agregaciju trombocita.

C_{max} aktivnog metabolita je dvostruko veći nakon primjene jednokratne udarne doze od 300 mg klopidogrela, u odnosu na primjenu doze održavanja od 75 mg tijekom 4 dana. C_{max} se postiže otprilike 30 do 60 minuta nakon primjene.

Eliminacija

Nakon primjene peroralne doze ^{14}C radioaktivno označenog klopidogrela u ljudi, otprilike 50% doze se izlučuje u urinu te otprilike 46% u fecesu u razdoblju od 120 sati nakon doziranja. Nakon jednokratne peroralne doze od 75 mg poluvrijeme izlučivanja klopidogrela iznosi otprilike 6 sati. Poluvrijeme izlučivanja glavnog cirkulirajućeg (neaktivnog) metabolita iznosi 8 sati, nakon jednokratne i ponovljene primjene.

Farmakogenetika

CYP2C19 je uključen u nastanak aktivnog metabolita i intermedijarnog metabolita, 2-oksoklopidogrela. Farmakokinetika i antitrombocitni učinak aktivnog metabolita klopidogrela, mjereni u *ex vivo* ispitivanjima agregacije trombocita, razlikuju se ovisno o genotipu CYP2C19.

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

U ukriženoj studiji na 40 zdravih ispitanika, po 10 iz svake od 4 skupine CYP2C19 metabolizatora (vrlo brzi, brzi, intermedijarni i spori), procijenjen je farmakokinetički i antitrombocitni odgovor upotrebom doze od 300 mg, nakon čega je slijedila doza od 75 mg/dan te doze od 600 mg, nakon čega je slijedila doza od 150 mg/dan, u trajanju od ukupno 5 dana (stanje dinamičke ravnoteže). Nisu opažene značajne razlike u izloženosti aktivnom metabolitu i srednjoj vrijednosti inhibicije agregacije trombocita (IPA, engl. Inhibition of platelet aggregation) među vrlo brzim, brzim i intermedijarnim metabolizatorima. U sporih metabolizatora, izloženost aktivnom metabolitu bila je smanjena za 63-71% u usporedbi s brzim metabolizatorima. Nakon režima doziranja od 300 mg/75 mg, antitrombocitni odgovor bio je smanjen u sporih metabolizatora sa srednjom vrijednosti IPA (5 μ M ADP) od 24% (nakon 24 sata) te 37% (5. dan), u usporedbi s vrijednostima IPA-e od 39% (24 sata) i 58% (5. dan) za brze metabolizatore te 37% (24 sata) i 60% (5. dan) za intermedijarne metabolizatore. Kad su spori metabolizatori primili režim od 600 mg/150 mg, izloženost aktivnom metabolitu bila je veća nego kod režima od 300 mg/75 mg. Dodatno, vrijednost IPA iznosila je 32% (24 sata) i 61% (5. dan), što je više nego u sporih metabolizatora koji su primali režim doziranja od 300 mg/75 mg i bila je slična ostalim skupinama CYP2C19 metabolizatora koje su primale režim od 300 mg/75 mg. U kliničkim studijama nije utvrđen odgovarajući režim doziranja za ovu populaciju bolesnika.

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

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

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

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

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

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

Posebne populacije

Farmakokinetika aktivnog metabolita klopidogetrela nije poznata u sljedećim posebnim skupinama bolesnika.

Oštećenje funkcije bubrega

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

Oštećenje funkcije jetre

Nakon ponovljenih doza klopidozela od 75 mg dnevno tijekom deset dana, u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre, inhibicija ADP-om inducirane agregacije trombocita bila je slična u usporedbi sa zdravim ispitanicima. Srednje produljenje vremena krvarenja također je bilo slično u obje skupine.

Rasa

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

Acetilsalicilatna kiselina (ASK):

Apsorpcija

Nakon apsorpcije, ASK iz kombinacije klopidozel/acetilsalicilatna kiselina se hidrolizira u salicilatnu kiselinu čija se vršna koncentracija u plazmi pojavljuje unutar jednog sata od primjene, tako da je koncentraciju ASK u plazmi gotovo nemoguće odrediti poslije 1,53 sata nakon doziranja.

Raspodjela

ASK se slabo veže na proteine plazme te je njezin prividni volumen raspodjele nizak (10 l). Njezin metabolit, salicilatna kiselina, u velikoj se mjeri veže na proteine plazme, ali vezanje ovisi o koncentraciji (nelinearno). Pri niskim koncentracijama (<100 µg/ml), otprilike 90% salicilatne kiseline vezano je za albumin. Salicilatna kiselina dobro je raspodijeljena po svim tkivima i tekućinama u tijelu uključujući središnji živčani sustav, majčino mlijeko i fetalno tkivo.

Biotransformacija i eliminacija

ASK iz kombinacije klopidozel/acetilsalicilatna kiselina brzo se u plazmi hidrolizira u salicilatnu kiselinu koja ima poluvrijeme izlučivanja od 0,3-0,4 sata za doze ASK od 75 do 100 mg. Salicilatna kiselina se primarno konjugira u jetri u saliciluričnu kiselinu, fenolni glukuronid, acil glukuronid i niz drugih manje zastupljenih metabolita. Poluvijek salicilatne kiseline iz kombinacije klopidozel/acetilsalicilatna kiselina u plazmi iznosi približno 2 sata. Pri visokim serumskim koncentracijama, metabolizam salicilata je zasićen te se ukupni klirens smanjuje, zbog ograničene mogućnosti istodobnog stvaranja salicilurične kiseline i fenolnog glukuronida u jetri. Nakon toksičnih doza (10-20 g) poluvijek u plazmi može biti produljen na preko 20 sati. Pri visokim dozama ASK, eliminacija salicilatne kiseline slijedi kinetiku nultog reda (tj. brzina eliminacije je konstantna u odnosu na koncentraciju u plazmi), s prividnim poluvijekom od 6 sati i više. Bubrežno izlučivanje nepromijenjene djelatne tvari ovisi o pH urina. Kad se pH urina poveća iznad 6,5, bubrežni klirens slobodne frakcije salicilata poveća se sa <5% na >80%. Nakon terapijskih doza, otprilike 10% se izluči urinom u obliku salicilatne kiseline, 75% u obliku salicilurične kiseline, 10% u obliku fenolnih i 5% u obliku acil glukuronida salicilatne kiseline.

S obzirom na farmakokinetička i metabolička svojstva obje djelatne tvari, nije vjerojatna pojava klinički značajnih farmakokinetičkih interakcija.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Klopidozel: tijekom nekliničkih ispitivanja na štakorima i babunima, najčešće su uočene promjene na jetri. Te promjene su se javljale pri dozama koje su bile najmanje 25 puta veće od izloženosti u ljudi koji su primali kliničku dozu od 75 mg klopidozela na dan i bile su posljedice učinka na jetrene

metaboličke enzime. Učinak na jetrene metaboličke enzime nije primijećen u ljudi koji su primali terapijske doze klopidogrela.

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

Nije bilo dokaza o karcinogenim učincima kad se klopidogrel davao miševima 78 tjedana i štakorima 104 tjedna u dozama do 77 mg/kg dnevno (što predstavlja najmanje 25 puta veću izloženost od one primijećene u ljudi kod primijenjene kliničke doze od 75 mg/dan primijenjene u ljudi).

Klopidogrel je testiran u različitim *in vivo* i *in vitro* studijama genotoksičnosti te nije pokazao genotoksičnu aktivnost.

Klopidogrel nije imao štetnih učinaka na plodnost mužjaka i ženki štakora te nije pokazao teratogene učinke na štakorima i kunićima. Kad se davao ženkama štakora u vrijeme laktacije, klopidogrel je izazivao neznatno usporeni razvoj mladunčadi. Specifične farmakokinetičke studije provedene s radioaktivno označenim klopidogrelom pokazale su da se ishodišni spoj klopidogrel ili njegovi metaboliti izlučuju u mlijeko. Stoga se ne može isključiti izravni (slaba toksičnost) ili neizravni (loš okus) učinak.

Acetilsalicilatna kiselina: ispitivanja sa jednokratnom dozom pokazala su da je oralna toksičnost ASK niska. Ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza pokazala su da su koncentracije do 200 mg/kg dnevno štakori dobro podnosili, dok su psi bili osjetljiviji, vjerojatno zbog visoke osjetljivosti pasa na ulcerogene učinke NSAIL-a. U primjeni ASK nisu zabilježeni zabrinjavajući slučajevi genotoksičnosti i klastogeneze. Iako s ASK nisu provedena formalna ispitivanja karcinogeneze, pokazalo se da ASK nije tumorski promotor.

Podaci o reproduktivnoj toksičnosti pokazuju da je ASK teratogena u nekoliko laboratorijskih životinja.

U životinja, primjena inhibitora sinteze prostaglandina uzrokovala je povećani gubitak embrija prije i poslije implantacije te embrio-fetalnu smrt. Nadalje, u životinja koje su tijekom perioda organogeneze primale inhibitore sinteze prostaglandina, prijavljena je veća učestalost različitih malformacija uključujući kardiovaskularne.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

laktoza hidrat
celuloza, mikrokristalična
hidroksipropilceluloza 100 cP
krospovidon (tip A)
stearatna kiselina
karmelozanatrij, umrežena
hidrogenirano biljno ulje
natrijev laurilsulfat

Ovojnica tablete:

hipromeloza 15 cP
polidekstroza
titanijev dioksid (E171)
talk
maltodekstrin

trigliceridi, srednje duljine lanca
željezov oksid, žuti (E172)
karmin (E120)
željezov oksid, crveni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

18 mjeseci.

Nakon prvog otvaranja boce: 30 dana

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Aluminij + sredstvo za sušenje – aluminijski blisteri. Pakiranja sa 10, 14, 28, 30, 50, 90 i 100 filmom obloženih tableta.

Bijele HDPE boce i zeleni polipropilenski (PP) sigurnosni zatvarač za djecu sa sredstvom za sušenje. Pakiranja sa 30 filmom obloženih tableta.

Bijele HDPE višeslojne boce i i zeleni polipropilenski (PP) sigurnosni zatvarač za djecu sa sredstvom za sušenje. Pakiranja sa 30 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemska

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/14/942/006-014

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

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

Lijek koji više nije odobren

DODATAK II

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

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

Nazivi i adrese proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Strasse 3
D-89143 Blaubeuren-Weiler
Njemačka

Pliva Croatia Ltd
Prilaz baruna Filipovica 25
10 000 Zagreb
Hrvatska

TEVA Czech Industries s.r.o.
Ostravská 29, č.p. 305, Opava - Komárov, -
747 70,
Češka Republika

TEVA UK Limited
BRAMPTON ROAD
HAMPDEN PARK
EASTBOURNE,
EAST SUSSEX, BN22 9AG,
Ujedinjeno Kraljevstvo

Teva Operations Poland Sp. z o.o.
ul. Mogilska 80.
31-546, Krakow
Poljska

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
NL-2031 GA Haarlem
Nizozemska

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
HU-4042 Debrecen
Mađarska

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- Periodička izvješća o neškodljivosti

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

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će dodatne farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom, a koji je opisan u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim nadopunama Plana.

Nadalje, nadopunjeni RMP treba dostaviti:

- Na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- Uoči svake izmjene sustava za upravljanje rizicima, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je omjer korist/rizik rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili smanjenja rizika).

Ako se rokovi podnošenja periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudaraju s nadopunama Plana (RMP), dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

DODATAK III
OZNAČAVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČAVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA za blistere****1. NAZIV LIJEKA**

Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Teva 75 mg/75 mg filmom obložene tablete
klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

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

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Vidjeti Uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

14 filmom obloženih tableta
28 filmom obloženih tableta
30 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

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

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

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

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemska

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

EU/1/14/942/001-003

13. BROJ SERIJE

Serijski broj

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Teva 75 mg/75 mg

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Teva 75 mg/75 mg tablete
klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina

2. IME NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Teva Pharma B.V.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Serijski broj

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA za boce****1. NAZIV LIJEKA**

Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselinaTeva 75 mg/75 mg filmom obložene tablete
klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

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

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Vidjeti Uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

30 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

Nakon prvog otvaranja boce, lijek potrošiti u roku od 30 dana.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

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

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

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

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemska

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

EU/1/14/942/004-005

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Teva 75 mg/75 mg

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**NALJEPNICA NA BOCI****1. NAZIV LIJEKA**

Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Teva 75 mg/75 mg filmom obložene tablete
klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

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

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Vidjeti Uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

30 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

Nakon prvog otvaranja boce lijek potrošiti u roku od 30 dana.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

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

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

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

EU/1/14/942/004-005

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA za blistere****1. NAZIV LIJEKA**

Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Teva 75 mg/100 mg filmom obložene tablete
klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 75 mg klopidogrela (u obliku klopidogrelhidrogensulfata) i 100 mg acetilsalicilatne kiseline.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Vidjeti Uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

10 filmom obloženih tableta
14 filmom obloženih tableta
28 filmom obloženih tableta
30 filmom obloženih tableta
50 filmom obloženih tableta
90 filmom obloženih tableta
100 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

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

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

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

Teva Pharma B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Nizozemska

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

EU/1/14/942/006-012

13. BROJ SERIJE

Serijski broj

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Teva 75 mg/100 mg

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Teva 75 mg/100 mg tablete
klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina

2. IME NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Teva Pharma B.V.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Serijski broj

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA za boce****1. NAZIV LIJEKA**

Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselinaTeva 75 mg/100 mg filmom obložene tablete
klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 75 mg klopidogrela (u obliku klopidogrelhidrogensulfata) i 100 mg acetilsalicilatne kiseline.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Vidjeti Uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

30 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

Nakon prvog otvaranja boce, lijek potrošiti u roku od 30 dana.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

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

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

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

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemska

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

EU/1/14/942/013-014

13. BROJ SERIJE

Serijski broj

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

Klopidoogrel/acetilsalicilatna kiselina Teva 75 mg/100 mg

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**NALJEPNICA NA BOCI****1. NAZIV LIJEKA**

Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Teva 75 mg/100 mg filmom obložene tablete
klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 75 mg klopidogrela (u obliku klopidogrelhidrogensulfata) i 100 mg acetilsalicilatne kiseline.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Vidjeti Uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

30 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

Nakon prvog otvaranja boce, lijek potrošiti u roku od 30 dana.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

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

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

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

EU/1/14/942/013-014

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacija za korisnika

Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Teva 75 mg/75 mg filmom obložene tablete klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina

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

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

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Teva i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Teva
3. Kako uzimati Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Teva
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Teva
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Klopidogrel/Acetilsalicilatna kiselina Teva i za što se koristi

Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Teva sadrži klopidogrel i acetilsalicilatnu kiselinu (ASK) i pripada skupini lijekova koji se nazivaju antitrombotični lijekovi. Trombociti su vrlo mala krvna tjelešca koja se međusobno sljepljuju tijekom zgrušavanja krvi. Sprječavanjem tog sljepljivanja u nekim vrstama krvnih žila (arterijama), antitrombotični lijekovi smanjuju mogućnost stvaranja krvnih ugrušaka (proces koji se naziva aterotromboza).

Lijek Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Teva uzimaju odrasli za sprječavanje stvaranja krvnih ugrušaka u zadebljanim arterijama, što može dovesti do aterotrombotičkih događaja (kao što su moždani udar, srčani udar ili smrt).

Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Teva Vam je propisan u zamjenu za dva odvojena lijeka, klopidogrel i ASK, u svrhu sprječavanja stvaranja krvnih ugrušaka jer ste imali teški oblik boli u prsištu, koji je poznat pod nazivom "nestabilna angina" ili ste imali srčani udar (infarkt miokarda). Za liječenje tog stanja liječnik Vam je možda ugradio stent u začepljenu ili suženu arteriju da bi ponovno uspostavio normalan protok krvi.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Teva

Nemojte uzimati Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Teva

- ako ste alergični na klopidogrel, acetilsalicilatnu kiselinu (ASK) ili na bilo koji drugi sastojak ovoga lijeka (naveden u dijelu 6)
- ako ste alergični na druge lijekove koji se zovu nesteroidni protuupalni lijekovi i koji se obično koriste za liječenje bolnih i/ili upalnih stanja mišića ili zglobova
- ako imate bolest koja uključuje kombinaciju astme, curenja iz nosa i polipe (vrsta izraslina u nosu),
- ako imate bolest koja trenutno izaziva krvarenje, kao što su primjerice čir na želucu ili krvarenje u mozgu
- ako patite od teške bolesti jetre
- ako patite od teške bolesti bubrega
- ako ste u zadnjem tromjesečju trudnoće.

Upozorenja i mjere opreza

Ako se na Vas odnosi bilo koje od dolje navedenih stanja, morate obavijestiti liječnika prije nego što uzmete Klopido[®]grel/acetilsalicilatna kiselina Teva:

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

Dok uzimate lijek Klopido[®]grel/acetilsalicilatna kiselina Teva:

- Obavijestite svog liječnika
 - ako planirate kirurški zahvat (uključujući stomatološke zahvate).
 - ako imate bolove u želucu ili trbuhu ili krvarenje u želucu ili crijevima (crvena ili crna stolica).
- **Odmah obavijestite svog liječnika** ako se pojavi bolest (poznata kao trombotička trombocitopenična purpura ili TTP) sa simptomima koji uključuju vrućicu i potkožne hematome koji se mogu pojaviti kao crvene točkice, s neobjašnjivim izrazitim umorom, zbunjenošću i žutom bojom kože ili očiju (žutica) ili bez njih (vidjeti dio 4. „Moguće nuspojave“).
- Ako se porežete ili ozlijedite, možda će biti potrebno više vremena da se krvarenje zaustavi. To je povezano s načinom na koji Vaš lijek djeluje jer sprječava mogućnost stvaranja krvnih ugrušaka. Za manje posjekotine ili ozljede, kao što su primjerice porezotine nastale tijekom brijanja, obično se ne trebate zabrinjavati. Ako ste ipak zabrinuti zbog krvarenja, odmah obavijestite svog liječnika (vidjeti dio 4. „Moguće nuspojave“).
- Vaš liječnik će možda odrediti da Vam se naprave pretrage krvi.

Djeca i adolescenti

Klopido[®]grel/acetilsalicilatna kiselina Teva nije namijenjen liječenju djece ili adolescenata mlađih od 18 godina. Postoji sumnja na moguću povezanost između acetilsalicilatne kiseline (ASK) i pojave Reyeovog sindroma kad se djeci ili adolescentima koji imaju virusnu infekciju daju lijekovi koji sadržavaju acetilsalicilatnu kiselinu. Reyeov sindrom je vrlo rijetka bolest koja može imati smrtni ishod.

Drugi lijekovi i Klopido[®]grel/acetilsalicilatna kiselina Teva

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

Neki lijekovi mogu utjecati na djelovanje lijeka Klopido[®]grel/acetilsalicilatna kiselina Teva ili obrnuto.

Posebno je važno obavijestiti liječnika ako uzimate

- oralne antikoagulanse, lijekove koji sprječavaju zgrušavanje krvi
- ASK ili druge nesteroidne protuupalne lijekove koji se obično koriste za liječenje bolnih i/ili upalnih stanja mišića ili zglobova
- heparin ili bilo koji drugi lijek koji se daje injekcijom za sprječavanje zgrušavanja krvi,
- omeprazol, esomeprazol ili cimetidin koji se koriste za ublažavanje želučanih tegoba
- metotreksat, lijek koji se koristi za liječenje teških bolesti zglobova (reumatoidni artritis) ili bolesti kože (psorijaza),
- probenecid, benzbromaron ili sulfipirazon, lijekove koji se koriste za liječenje gihta

- flukonazol, vorikonazol, ciprofloksacin ili kloramfenikol, lijekove koji se koriste za liječenje bakterijskih i gljivičnih infekcija
- fluoksetin, fluvoksamin ili moklobemid, lijekove koji se koriste u liječenju depresije
- karbamazepin ili okskarbazepin, lijekove koji se koriste u liječenju nekih oblika epilepsije
- tiklodipin, druge antitrombotičke lijekove.

Dok uzimate lijek Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Teva, **trebate prekinuti** drugu terapiju klopidogrelom.

Povremeno uzimanje ASK (ne više od 1000 mg unutar 24 sata) ne bi smjelo predstavljati nikakav problem, ali o duljem uzimanju ASK pod drugim okolnostima trebate razgovarati sa svojim liječnikom ili ljekarnikom.

Trudnoća i dojenje

NE uzimajte Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Teva u trećem tromjesečju trudnoće.

Ne preporučuje se uzimanje lijeka u prvom i drugom tromjesečju trudnoće.

Ako ste trudni ili sumnjate na trudnoću, obavijestite svojega liječnika ili ljekarnika prije nego što uzmete Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Teva. Ako zatrudnite za vrijeme uzimanja lijeka Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Teva, **odmah se posavjetujte s liječnikom** jer nije preporučeno uzimati Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Teva za vrijeme trudnoće.

Ne smijete doжитi dok uzimate ovaj lijek.

Ako doјite ili planirate doјiti, razgovarajte sa svojim liječnikom prije uzimanja ovog lijeka.

Upitajte svog liječnika ili ljekarnika za savjet prije nego što uzmete bilo koji lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Teva ne bi trebao utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima ili strojevima.

Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Teva sadrži laktozu

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere (npr. laktozu), obratite mu se prije nego što počnete uzimati ovaj lijek.

3. Kako uzimati Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Teva

Uvijek uzimajte ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza lijeka Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Teva je jedna tableta na dan koja se uzima kroz usta, s čašom vode, uz obrok ili bez obroka.

Lijek treba uzeti u isto vrijeme svaki dan.

Ovisno o Vašem stanju, liječnik će odrediti duljinu liječenja lijekom Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Teva. Ako ste imali srčani udar, liječenje bi trebalo trajati najmanje 4 tjedna. U svakom slučaju lijek trebate uzimati sve dok Vam ga liječnik propisuje.

Ako ste uzeli više lijeka Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Teva nego što trebate

Odmah se morate obratiti svom liječniku ili otići u najbližu stanicu hitne medicinske pomoći zbog povećanog rizika od krvarenja.

Ako ste zaboravili uzeti Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Teva

Ako zaboravite uzeti dozu lijeka Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Teva, ali se toga sjetite u roku od 12 sati, odmah uzmite tabletu, a sljedeću tabletu uzmite u uobičajeno vrijeme.

Ako se ne sjetite propuštene doze u roku od 12 sati, uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme. Ne uzimajte dvostruku dozu kako biste nadoknadili propuštenu tabletu.

Ako prestanete uzimati Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Teva

Ne prekidajte liječenje osim ako Vam to ne savjetuje liječnik. Prije prekida terapije obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

Ako Vam je liječnik rekao da privremeno prekinete uzimanje lijeka, upitajte ga kada trebate nastaviti terapiju.

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

4. Moguće nuspojave

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

Odmah se obratite svom liječniku ako primijetite:

- vrućicu, znakove infekcije ili izrazitog umora; ti simptomi mogu biti posljedica rijetkog smanjenja broja nekih krvnih stanica.
- znakove jetrenih tegoba kao što su žuta boja kože ili očiju (žutica), bez obzira na to jesu li povezani s krvarenjem koje se pojavljuje kao crvene točkice ispod kože i/ili zbunjenošću ili nisu (vidjeti dio 2. „Upozorenja i mjere opreza“).
- oticanje u ustima ili kožne poremećaje kao što su osip i svrbež te mjehurići na koži; ti simptomi mogu biti znakovi alergijske reakcije.

Najčešća nuspojava pri primjeni lijeka Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Teva je krvarenje.

Krvarenje se može pojaviti u obliku krvarenja u želucu ili crijevima, modrica, hematoma (neuobičajeno krvarenje ili modrica ispod kože), krvarenja iz nosa, krvi u mokraći. U manjem broju slučajeva, zabilježena su krvarenja u oku, glavi, plućima ili zglobovima

Ako pri uzimanju lijeka Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Teva imate produljeno krvarenje

Ako se porežete ili ozlijedite, može trajati dulje nego obično da krvarenje prestane. To je povezano s načinom na koji lijek djeluje jer sprječava mogućnost stvaranja krvnih ugrušaka. Ne trebate se zabrinjavati zbog manjih posjekotina ili ozljeda, kao što su primjerice porezotine nastale tijekom brijanja. Ako ste ipak zabrinuti zbog krvarenja, **odmah obavijestite svog liječnika** (vidjeti dio 2. „Upozorenja i mjere opreza“).

Ostale nuspojave uključuju:

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- proljev
- bol u trbuhu
- probavne tegobe ili žgaravica. .

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- glavobolja
- čir na želucu
- povraćanje
- mučnina
- zatvor
- povećano stvaranje plinova u želucu ili crijevima
- osip
- svrbež
- omaglica
- osjećaj trnaca i utrnulost

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):

- vrtoglavica.

Vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba):

- žutica
- žarenje u želucu i/ili jednjaku
- jaka bol u trbuhu s bolovima u leđima ili bez njih
- vrućica
- teškoće pri disanju, ponekad povezane s kašljem
- generalizirane alergijske reakcije (primjerice opći osjećaj vrućine s iznenadnom općom nelagodom do nesvjestice)
- oticanje u ustima
- mjehurići na koži
- kožna alergija
- upala u usnoj šupljini (stomatitis)
- pad krvnoga tlaka
- zbunjenost
- halucinacije
- bol u zglobovima
- bol u mišićima
- poremećaj okusa hrane
- upala malih krvnih žila.

Nuspojave nepoznate učestalosti (učestalost se ne može procijeniti na osnovi dostupnih podataka):

- perforacija (puknuće) čira
- zujanje u ušima
- gubitak sluha
- iznenadne, po život opasne alergijske reakcije
- bolest bubrega
- niska razina šećera u krvi,
- giht (stanje bolnih, nateknutih zglobova uzrokovanih kristalima mokraćne kiseline)
- pogoršanje alergije na hranu.

Također, liječnik može identificirati promjene u rezultatima pretraga krvi ili urina.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti i izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti prikupljanju dodatnih informacija o sigurnosti primjene ovoga lijeka.

5. Kako čuvati lijek Klopido[®]grel/acetilsalicilatna kiselina Teva

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

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

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

Nakon prvog otvaranja boce, lijek potrošiti u roku od 30 dana.

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

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

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Klopido[®]grel/acetilsalicilatna kiselina Teva sadrži

- Djelatne tvari su klopido[®]grel i acetilsalicilatna kiselina.
 - Jedna tableta sadrži 75 mg klopido[®]grela (u obliku klopido[®]grelhidrogensulfata) i 75 mg acetilsalicilatne kiseline.
- Drugi sastojci su:
 - Jezgra tablete: laktoza hidrat, mikrokristalična celuloza, hidroksipropilceluloza 100 cP, krospovidon (tip A), stearatna kiselina, umrežena karmelozanatrij, hidrogenirano biljno ulje i natrijev laurilsulfat.
 - Ovojnica tablete: hipromeloza, polidekstroza, titanijev dioksid (E171), quinoline yellow aluminium lake (E104), talk, maltodekstrin, trigliceridi srednje duljine lanca i željezov oksid žuti (E172).

Kako Klopido[®]grel/acetilsalicilatna kiselina Teva izgleda i sadržaj pakiranja

Klopido[®]grel/acetilsalicilatna kiselina Teva 75 mg/75 mg filmom obložene tablete su žute, filmom obložene tablete u obliku kapsula. Tablete su dugačke 14,0 mm i široke 6,8 mm.

Klopido[®]grel/acetilsalicilatna kiselina Teva dostupan je u blisterima, u pakiranjima sa 14, 28 i 30 filmom obloženih tableta ili u bocama sa 30 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet:

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemska

Proizvođači:

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
4042 Debrecen
Mađarska

TEVA UK Ltd
Brampton Road
Hampden Park
Eastbourne
East Sussex, BN22 9AG
Ujedinjeno Kraljevstvo

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemska

Teva Czech Industries s.r.o.
Ostravska 29, c.p. 305
74770 Opava-Komarov

Češka Republika

Teva Operations Poland Sp. z o.o.
ul. Mogilska 80
31-546 Krakow
Poljska

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Njemačka

Pliva Croatia Ltd
Prilaz baruna Filipovica 25
10 000 Zagreb
Hrvatska

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

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 02 03

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt
Tel.: +36 1 288 64 00

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Deutschland

Teva GmbH
Tel: +49 731 402 08

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228 400

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 6677 55 90

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs GmbH
Tel: +43 1 97007 0

España

Teva Pharma S.L.U.
Tél: +34 91 387 32 80

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o
Tel: + 385 1 37 20 000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Ísland

ratiopharm Oy
Sími: +358 20 180 5900

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028 917 981

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 67 323 666

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: +351 21 476 75 50

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +4021 230 6524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5726 7911

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628 500

Ova uputa je zadnji puta revidirana u <MM/GGGG>.

Detaljni podaci o ovome lijeku dostupni su na stranicama Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Uputa o lijeku: Informacija za korisnika

Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Teva 75 mg/100 mg filmom obložene tablete klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina

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

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

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Teva i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Teva
3. Kako uzimati Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Teva
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Teva
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Teva i za što se koristi

Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Teva sadrži klopidogrel i acetilsalicilatnu kiselinu (ASK) i pripada skupini lijekova koji se nazivaju antitrombocitni lijekovi. Trombociti su vrlo mala krvna tjelešca koja se međusobno sljepljuju tijekom zgrušavanja krvi. Sprječavanjem tog sljepljivanja u nekim vrstama krvnih žila (arterijama), antitrombocitni lijekovi smanjuju mogućnost stvaranja krvnih ugrušaka (proces koji se naziva aterotromboza).

Lijek Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Teva uzimaju odrasli za sprječavanje stvaranja krvnih ugrušaka u zadebljanim arterijama, što može dovesti do aterotrombotičkih događaja (kao što su moždani udar, srčani udar ili smrt).

Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Teva Vam je propisan u zamjenu za dva odvojena lijeka, klopidogrel i ASK, u svrhu sprječavanja stvaranja krvnih ugrušaka jer ste imali teški oblik boli u prsištu, koji je poznat pod nazivom "nestabilna angina" ili ste imali srčani udar (infarkt miokarda). Za liječenje tog stanja liječnik Vam je možda ugradio stent u začepljenu ili suženu arteriju da bi ponovno uspostavio normalan protok krvi.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Teva

Nemojte uzimati Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Teva

- ako ste alergični na klopidogrel, acetilsalicilatnu kiselinu (ASK) ili na bilo koji drugi sastojak ovoga lijeka (naveden u dijelu 6)
- ako ste alergični na druge lijekove koji se zovu nesteroidni protuupalni lijekovi i koji se obično koriste za liječenje bolnih i/ili upalnih stanja mišića ili zglobova
- ako imate bolest koja uključuje kombinaciju astme, curenja iz nosa i polipe (vrsta izraslina u nosu),
- ako imate bolest koja trenutno izaziva krvarenje, kao što su primjerice čir na želucu ili krvarenje u mozgu
- ako patite od teške bolesti jetre

- ako patite od teške bolesti bubrega
- ako ste u zadnjem tromjesečju trudnoće.

Upozorenja i mjere opreza

Ako se na Vas odnosi bilo koje od dolje navedenih stanja, morate obavijestiti liječnika prije nego što uzmete Klopido[®]grel/acetilsalicilatna kiselinaTeva:

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

Dok uzimate lijek Klopido[®]grel/acetilsalicilatna kiselinaTeva:

- Obavijestite svog liječnika
 - ako planirate kirurški zahvat (uključujući stomatološke zahvate).
 - ako imate bolove u želucu ili trbuhu ili krvarenje u želucu ili crijevima (crvena ili crna stolica).
- **Odmah obavijestite svog liječnika** ako se pojavi bolest (poznata kao trombotička trombocitopenična purpura ili TTP) sa simptomima koji uključuju vrućicu i potkožne hematome koji se mogu pojaviti kao crvene točkice, s neobjašnjivim teškim umorom, zbunjenošću i žutom bojom kože ili očiju (žutica) ili bez njih (vidjeti dio 4. „Moguće nuspojave“).
- Ako se porežete ili ozlijedite, možda će biti potrebno više vremena da se krvarenje zaustavi. To je povezano s načinom na koji Vaš lijek djeluje jer sprječava mogućnost stvaranja krvnih ugrušaka. Za manje posjekotine ili ozljede, kao što su primjerice porezotine nastale tijekom brijanja, obično se ne trebate zabrinjavati. Ako ste ipak zabrinuti zbog krvarenja, odmah obavijestite svog liječnika (vidjeti dio 4. „Moguće nuspojave“).
- Vaš liječnik će možda odrediti da Vam se naprave pretrage krvi.

Djeca i adolescenti

Klopido[®]grel/acetilsalicilatna kiselina Teva nije namijenjen liječenju djece ili adolescenata mlađih od 18 godina. Postoji sumnja na moguću povezanost između acetilsalicilatne kiseline (ASK) i pojave Reyeovog sindroma kad se djeci ili adolescentima koji imaju virusnu infekciju daju lijekovi koji sadržavaju acetilsalicilatnu kiselinu. Reyeov sindrom je vrlo rijetka bolest koja može imati smrtni ishod.

Drugi lijekovi i Klopido[®]grel/acetilsalicilatna kiselinaTeva

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

Neki lijekovi mogu utjecati na djelovanje lijeka Klopido[®]grel/acetilsalicilatna kiselinaTeva ili obrnuto.

Posebno je važno obavijestiti liječnika ako uzimate

- oralne antikoagulanse, lijekove koji sprječavaju zgrušavanje krvi
- ASK ili druge nesteroidne protuupalne lijekove koji se obično koriste za liječenje bolnih i/ili upalnih stanja mišića ili zglobova
- heparin ili bilo koji drugi lijek koji se daje injekcijom za sprječavanje zgrušavanja krvi,
- omeprazol, esomeprazol ili cimetidin koji se koriste za ublažavanje želučanih tegoba

- metotreksat, lijek koji se koristi za liječenje teških bolesti zglobova (reumatoidni artritis) ili bolesti kože (psorijaza),
- probenecid, benzbromaron ili sulfinpirazon, lijekove koji se koriste za liječenje gihta
- flukonazol, vorikonazol, ciprofloksacin ili kloramfenikol, lijekove koji se koriste za liječenje bakterijskih i gljivičnih infekcija
- fluoksetin, fluvoksamin ili moklobemid, lijekove koji se koriste u liječenju depresije
- karbamazepin ili okskarbazepin, lijekove koji se koriste u liječenju nekih oblika epilepsije
- tiklodipin, druge antitrombotičke lijekove.

Dok uzimate lijek Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Teva **trebate prekinuti** drugu terapiju klopidogrelom.

Povremeno uzimanje ASK (ne više od 1000 mg unutar 24 sata) ne bi smjelo predstavljati nikakav problem, ali o duljem uzimanju ASK pod drugim okolnostima trebate razgovarati sa svojim liječnikom ili ljekarnikom.

Trudnoća i dojenje

NE uzimajte Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Teva u trećem tromjesečju trudnoće.

Ne preporučuje se uzimanje lijeka u prvom i drugom tromjesečju trudnoće.

Ako ste trudni ili sumnjate na trudnoću, obavijestite svojega liječnika ili ljekarnika prije nego što uzmete Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Teva. Ako zatrudnite za vrijeme uzimanja lijeka Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Teva, **odmah se posavjetujte s liječnikom** jer nije preporučeno uzimati Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Teva za vrijeme trudnoće.

Ne smijete dobiti dok uzimate ovaj lijek.

Ako dođite ili planirate dobiti, razgovarajte sa svojim liječnikom prije uzimanja ovog lijeka.

Upitajte svog liječnika ili ljekarnika za savjet prije nego što uzmete bilo koji lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Teva ne bi trebao utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima ili strojevima.

Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Teva sadrži laktozu

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere (npr. laktozu), obratite mu se prije nego što počnete uzimati ovaj lijek.

3. Kako uzimati Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Teva

Uvijek uzimajte ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza lijeka Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Teva je jedna tableta na dan koja se uzima kroz usta, s čašom vode, uz obrok ili bez obroka.

Lijek treba uzeti u isto vrijeme svaki dan.

Ovisno o Vašem stanju, liječnik će odrediti duljinu liječenja lijekom Klopidogrel/Acetilsalicilatna kiselina Teva. Ako ste imali srčani udar, liječenje bi trebalo trajati najmanje 4 tjedna. U svakom slučaju lijek trebate uzimati sve dok Vam ga liječnik propisuje.

Ako ste uzeli više lijeka Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Teva nego što trebate

Odmah se morate obratiti svom liječniku ili otići u najbližu stanicu hitne medicinske pomoći zbog povećanog rizika od krvarenja.

Ako ste zaboravili uzeti Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselinaTeva

Ako zaboravite uzeti dozu lijeka Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselinaTeva, ali se toga sjetite u roku od 12 sati, odmah uzmite tabletu, a sljedeću tabletu uzmite u uobičajeno vrijeme.

Ako se ne sjetite propuštene doze u roku od 12 sati, uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme. Ne uzimajte dvostruku dozu kako biste nadoknadili propuštenu tabletu.

Ako prestanete uzimati Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselinaTeva

Ne prekidajte liječenje osim ako Vam to ne savjetuje liječnik. Prije prekida terapije obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

Ako Vam je liječnik rekao da privremeno prekinete uzimanje lijeka, upitajte ga kada trebate nastaviti terapiju.

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

4. Moguće nuspojave

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

Odmah se obratite svom liječniku ako primijetite:

- vrućicu, znakove infekcije ili izrazitog umora; ti simptomi mogu biti posljedica rijetkog smanjenja broja nekih krvnih stanica.
- znakove jetrenih tegoba kao što su žuta boja kože ili očiju (žutica), bez obzira na to jesu li povezani s krvarenjem koje se pojavljuje kao crvene točkice ispod kože i/ili zbunjenošću ili nisu (vidjeti dio 2. „Upozorenja i mjere opreza“).
- oticanje u ustima ili kožne poremećaje kao što su osip i svrbež te mjehurići na koži; ti simptomi mogu biti znakovi alergijske reakcije.

Najčešća nuspojava pri primjeni lijeka Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselinaTeva je krvarenje.

Krvarenje se može pojaviti u obliku krvarenja u želucu ili crijevima, modrica, hematoma (neuobičajeno krvarenje ili modrica ispod kože), krvarenja iz nosa, krvi u mokraći. U manjem broju slučajeva, zabilježena su krvarenja u oku, glavi, plućima ili zglobovima

Ako pri uzimanju lijeka Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselinaTeva imate produljeno krvarenje

Ako se porežete ili ozlijedite, može trajati dulje nego obično da krvarenje prestane. To je povezano s načinom na koji lijek djeluje jer sprječava mogućnost stvaranja krvnih ugrušaka. Ne trebate se zabrinjavati zbog manjih posjekotina ili ozljeda, kao što su primjerice porezotine nastale tijekom brijanja. Ako ste ipak zabrinuti zbog krvarenja, **odmah obavijestite svog liječnika** (vidjeti dio 2. „Upozorenja i mjere opreza“).

Ostale nuspojave uključuju:**Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):**

- proljev
- bol u trbuhu
- probavne tegobe ili žgaravica. .

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- glavobolja
- čir na želucu
- povraćanje
- mučnina
- zatvor
- povećano stvaranje plinova u želucu ili crijevima
- osip
- svrbež

- omaglica,
- osjećaj trnaca i utrnulost

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):

- vrtoglavica.

Vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 od na 10 000 osoba):

- žutica
- žarenje u želucu i/ili jednjaku
- jaka bol u trbuhu s bolovima u leđima ili bez njih
- vrućica
- teškoće pri disanju, ponekad povezane s kašljem
- generalizirane alergijske reakcije (primjerice opći osjećaj vrućine s iznenadnom općom nelagodom do nesvjestice)
- oticanje u ustima
- mjehurići na koži
- kožna alergija
- upala u usnoj šupljini (stomatitis)
- pad krvnoga tlaka
- zbunjenost
- halucinacije
- bol u zglobovima
- bol u mišićima
- poremećaj okusa hrane
- upala malih krvnih žila.

Nuspojave nepoznate učestalosti (učestalost se ne može procijeniti na osnovi dostupnih podataka):

- perforacija (puknuće) čira
- zujanje u ušima
- gubitak sluha
- iznenadne, po život opasne alergijske reakcije
- bolest bubrega
- niska razina šećera u krvi,
- giht (stanje bolnih, nateknutih zglobova uzrokovanih kristalima mokraćne kiseline)
- pogoršanje alergije na hranu.

Također, liječnik može identificirati promjene u rezultatima pretraga krvi ili urina.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti i izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti prikupljanju dodatnih informacija o sigurnosti primjene ovoga lijeka.

5. Kako čuvati lijek Klopido®grel/acetilsalicilatna kiselina Teva

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

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

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

Nakon prvog otvaranja boce, lijek potrošiti u roku od 30 dana.

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

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

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Klopido[®]grel/acetilsalicilatna kiselina Teva sadrži

- Djelatne tvari su klopido[®]grel i acetilsalicilatna kiselina.
 - Jedna tableta sadrži 75 mg klopido[®]grela (u obliku klopido[®]grel hidrogensulfata) i 100 mg acetilsalicilatne kiseline.
- Drugi sastojci su:
 - Jezgra tablete: laktoza hidrat, mikrokristalična celuloza, hidroksipropil celuloza 100 cP, krospovidon (tip A), stearatna kiselina, umrežena karmelozanatrij, hidrogenirano biljno ulje i natrijev laurilsulfat.
 - Ovojnica tablete: hipromeloza, polidekstroza, titanijev dioksid (E171), quinoline yellow aluminium lake (E104), talk, maltodekstrin, trigliceridi srednje duljine lanca, željezov oksid žuti (E172), karmin (E120), željezov oksid crveni (E172).

Kako Klopido[®]grel/acetilsalicilatna kiselina Teva izgleda i sadržaj pakiranja

Klopido[®]grel/acetilsalicilatna kiselina Teva 75 mg/100 mg filmom obložene tablete su svijetloružičaste do ružičaste filmom obložene tablete u obliku kapsula. Tablete su dugačke 14,0 mm i široke 6,8 mm.

Klopido[®]grel/acetilsalicilatna kiselina Teva dostupan je u blisterima, u pakiranjima sa 10, 14, 28, 30, 50, 90 i 100 filmom obloženih tableta ili u bocama sa 30 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet:

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemska

Proizvođači:

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
4042 Debrecen
Mađarska

TEVA UK Ltd
Brampton Road
Hampden Park
Eastbourne
East Sussex, BN22 9AG
Ujedinjeno Kraljevstvo

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemska

Teva Czech Industries s.r.o.
Ostravska 29, c.p. 305
74770 Opava-Komarov
Češka Republika

Teva Operations Poland Sp. z o.o.
ul. Mogilska 80
31-546 Krakow
Poljska

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Njemačka

Pliva Croatia Ltd
Prilaz baruna Filipovica 25
10 000 Zagreb
Hrvatska

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

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 02 03

България

Тева Фармасиутикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt
Tel.: +36 1 288 64 00

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Deutschland

Teva GmbH
Tel: +49 731 402 08

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228 400

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 6677 55 90

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs GmbH
Tel: +43 1 97007 0

España

Teva Pharma S.L.U.
Tél: +34 91 387 32 80

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o
Tel: + 385 1 37 20 000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Ísland

ratiopharm Oy
Sími: +358 20 180 5900

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028 917 981

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 67 323 666

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: +351 21 476 75 50

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +4021 230 6524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5726 7911

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628 500

Ova uputa je zadnji puta revidirana u <MM/GGGG>.

Detaljni podaci o ovome lijeku dostupni su na stranicama Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.