

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

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

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

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

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 48 mg laktoze.

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

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

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 48 mg laktoze i 0,81 mg boje Allura Red AC.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

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

Žute, ovalne i bikonveksne filmom obložene tablete, veličine približno 14,5 mm × 7,4 mm, s utisnutim oznakama „CA2” na jednoj i „M” na drugoj strani.

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

Ružičaste, ovalne i bikonveksne filmom obložene tablete, veličine približno 14,8 mm × 7,8 mm, s utisnutim oznakama „CA3” na jednoj i „M” na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Viatris je indicirana za sekundarnu prevenciju aterotrombotičnih događaja u odraslih bolesnika koji već uzimaju klopidogrel i acetilsalicilatnu kiselinu (ASK).

Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Viatris je lijek s fiksnom kombinacijom djelatnih tvari koji je namijenjen za nastavak terapije:

- u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom bez elevacije ST-segmenta (nestabilna angina ili non-Q-infarkt miokarda), uključujući bolesnike kojima se ugrađuje stent nakon perkutane koronarne intervencije (engl. *percutaneous coronary intervention*, PCI),
- kod akutnog infarkta miokarda s elevacijom ST-segmenta (engl. *ST segment elevation acute myocardial infarction*, STEMI), u bolesnika koji se podvrgavaju PCI-ju (uključujući bolesnike koji se podvrgavaju ugradnji stenta) ili u medikamentozno liječenih bolesnika pogodnih za liječenje trombolitičkom/fibrinolitičkom terapijom.

Za dodatne informacije vidjeti dio 5.1.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli i starije osobe

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

Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Viatris daje se u jednokratnoj dnevnoj dozi od 75 mg/75 mg.

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

Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Viatris daje se u jednokratnoj dnevnoj dozi od 75 mg/100 mg.

Fiksna kombinacija lijeka Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Viatris primjenjuje se nakon započete terapije klopidogrelom i acetilsalicilatnom kiselinom koji su primjenjivani odvojeno i zamjenjuje pojedinačne lijekove s klopidogrelom i ASK.

- *U bolesnika s akutnim koronarnim sindromom bez elevacije ST-segmenta* (nestabilna angina ili non-Q- infarkt miokarda): optimalno trajanje liječenja još nije formalno utvrđeno. Rezultati kliničkih ispitivanja podupiru trajanje liječenja do najviše 12 mjeseci, a najveći učinak zabilježen je nakon 3 mjeseca liječenja (vidjeti dio 5.1). Ako se prekine primjena lijeka Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Viatris, bolesnik može imati koristi od nastavka liječenja pojedinačnim antitrombocitnim lijekom.
- *U bolesnika s akutnim infarktom miokarda s elevacijom ST-segmenta:*
 - Za medikamentozno liječene bolesnike, liječenje lijekom Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Viatris treba započeti što je ranije moguće nakon pojave simptoma te nastaviti tijekom najmanje četiri tjedna. Korist kombinacije klopidogrela s ASK u trajanju dužem od 4 tjedna nije ispitivana u ovim okolnostima (vidjeti dio 5.1). Ako se prekine primjena lijeka Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Viatris, bolesnik može imati koristi od nastavka liječenja pojedinačnim antitrombocitnim lijekom.
 - Kada je predviđen PCI, liječenje lijekom Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Viatris treba započeti što je ranije moguće nakon pojave simptoma i nastaviti do 12 mjeseci (vidjeti dio 5.1).

Propuštena doza:

- ako je prošlo manje od 12 sati nakon uobičajenog termina uzimanja lijeka: bolesnik treba odmah uzeti dozu, a sljedeću dozu bolesnik treba uzeti prema uobičajenom rasporedu.
- ako je prošlo više od 12 sati nakon uobičajenog termina uzimanja lijeka: bolesnik treba uzeti sljedeću dozu prema uobičajenom rasporedu i ne smije uzeti dvostruku dozu.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost klopidogrel/acetilsalicilatne kiseline u djece i adolescenata do 18 godina starosti još nije ustanovljena. Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Viatris ne preporučuje se za ovu populaciju.

Oštećenje funkcije bubrega

Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Viatris 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, u tih bolesnika, lijek Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Viatris treba primjenjivati s oprezom.

Oštećenje funkcije jetre

Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Viatris 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 bi mogli imati povećanu sklonost krvarenju je ograničeno (vidjeti dio 4.4). Stoga, u tih bolesnika, lijek Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Viatris treba primjenjivati s oprezom.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Može se uzeti s hranom ili bez nje.

4.3 Kontraindikacije

Zbog prisutnosti dvije djelatne tvari u lijeku, Klopido^grel/acetilsalicilatna kiselina Viatris je kontraindicirana u slučaju:

- preosjetljivosti na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1,
- teškog oštećenja funkcije jetre,
- aktivnog patološkog krvarenja, poput peptičkog ulkusa ili intrakranijalnog krvarenja.

Dodatno, zbog prisutnosti ASK, njegova je primjena također kontraindicirana:

- kod preosjetljivosti na nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL) i sindroma astme, rinitisa i nazalnih polipa. Bolesnici s već postojećom mastocitozom, kod kojih primjena acetilsalicilatne kiseline može izazvati teške reakcije preosjetljivosti (uključujući cirkulatorni šok s navalama crvenila, hipotenzijom, tahikardijom i povraćanjem),
- kod teškog oštećenja funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min),
- 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 napraviti druge odgovarajuće pretrage kad god se tijekom liječenja pojave klinički simptomi koji ukazuju na krvarenje (vidjeti dio 4.8). Kao dvostruki antitrombocitni lijek, Klopido^grel/acetilsalicilatna kiselina Viatris treba se s oprezom davati bolesnicima koji su izloženi povećanom riziku od krvarenja zbog ozljede, kirurških zahvata ili drugih patoloških stanja te bolesnicima koji se liječe ostalim nesteroidnim protuupalnim lijekovima, uključujući Cox-2 inhibitore ili heparinom, inhibitorima glikoproteina IIb/IIIa, selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina (SSRI), ili jake CYP2C19 induktore ili tromboliticima ili drugim lijekovima povezanim s rizikom od krvarenja kao što je pentoksifilin (vidjeti dio 4.5). Zbog povećanog rizika od krvarenja, trojna antitrombocitna terapija (klopido^grel + ASK + dipiridamol) za sekundarnu prevenciju moždanog udara ne preporučuje se u bolesnika s akutnim nekardioembolijskim ishemijskim moždanim udarom ili TIA-om (vidjeti dio 4.5 i dio 4.8). Bolesnike treba pomno nadzirati radi bilo kakvih znakova krvarenja, uključujući okultno krvarenje, poglavito tijekom prvih tjedana liječenja i/ili nakon invazivnih kardioloških postupaka ili kirurških zahvata. Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka Klopido^grel/acetilsalicilatna kiselina Viatris i drugih oralnih antikoagulanasa, jer to može pojačati intenzitet krvarenja (vidjeti dio 4.5).

Bolesnici trebaju obavijestiti liječnika ili stomatologa o uzimanju lijeka Klopido^grel/acetilsalicilatna kiselina Viatris prije planiranja bilo kakvog kirurškog zahvata i prije početka uzimanja bilo kojeg novog lijeka. Ako se razmatra elektivni kirurški zahvat, potrebno je ponovno razmotriti potrebu za terapijom dvostrukim antitrombocitnim lijekom te treba uzeti u obzir mogućnost liječenja pojedinačnim antitrombocitnim lijekom. Ako bolesnik mora privremeno prekinuti antitrombocitnu terapiju, lijek Klopido^grel/acetilsalicilatna kiselina Viatris treba prestati uzimati 7 dana prije kirurškog zahvata.

Klopido^grel/acetilsalicilatna kiselina Viatris produljuje vrijeme krvarenja, te ga s oprezom treba davati bolesnicima koji imaju lezije sklone krvarenju (posebice gastrointestinalne i intraokularne).

Bolesnicima koji uzimaju lijek Klopido^grel/acetilsalicilatna kiselina Viatris potrebno je objasniti da će krvarenje možda trajati dulje nego obično te da moraju obavijestiti liječnika ako se pojavi bilo kakvo neočekivano krvarenje (mjesto i trajanje krvarenja).

Trombotična trombocitopenična purpura (TTP)

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

Stečena hemofilija

Nakon primjene klopidogrela prijavljena je stečena hemofilija. U slučajevima kada je potvrđeno izolirano produljenje aktiviranog parcijalnog 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 klopidogrela treba prekinuti.

Nedavna tranzitorna ishemijska ataka (TIA) ili moždani udar

U bolesnika s TIA-om ili moždanim udarom, koji su izloženi visokom riziku rekurentnih ishemijskih događaja, utvrđeno je da kombinacija ASK i klopidogrela pojačava velika krvarenja. Stoga se ta kombinacija mora uzimati s oprezom izvan kliničkih situacija u kojima se kombinacija pokazala korisnom.

Citokrom P450 2C19 (CYP2C19)

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

S obzirom da se klopidogrel djelomično metabolizira u svoj aktivni metabolit pomoću enzima CYP2C19, očekuje se da će primjena lijekova koji inhibiraju aktivnost ovog enzima rezultirati smanjenom razinom aktivnog metabolita klopidogrela. Klinička važnost ove interakcije je nejasna. Kao mjera opreza, ne preporučuje se istodobna primjena s lijekovima koji su jaki ili umjereni inhibitori CYP2C19 (za popis inhibitora CYP2C19 vidjeti dio 4.5, također vidjeti dio 5.2).

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

Supstrati CYP2C8

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

Križne reakcije među tienopiridinima

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

Zbog ASK u sastavu lijeka potreban je oprez

- u bolesnika koji u anamnezi imaju astmu ili alergijske poremećaje, zbog povećanog rizika od razvoja reakcija preosjetljivosti,
- u bolesnika koji boluju od gihta, jer niske doze ASK mogu povećati koncentraciju urata,
- u djece mlađe od 18 godina, jer postoji vjerojatna povezanost između uzimanja ASK i pojave Reyeovog sindroma. Reyeov sindrom je vrlo rijetka bolest koja može biti smrtonosna.

- Ovaj se lijek mora primjenjivati pod strogim liječničkim nadzorom u bolesnika s nedostatkom glukoza-6-fosfat dehidrogenaze (G6PD) zbog rizika od hemolize (vidjeti dio 4.8).
- Alkohol može povećati rizik od gastrointestinalnog oštećenja kad se uzima s ASK. Bolesnike treba savjetovati o rizicima od gastrointestinalnog oštećenja i krvarenja ako konzumiraju alkohol tijekom liječenja klopido-grelom i ASK, osobito ako je konzumacija alkohola kronična ili obilna. (vidjeti dio 4.5).

Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)

Prijavljena je reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (*engl. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS*) u bolesnika koji su uzimali NSAIL lijekove kao što je ASK. Neki od tih događaja bili su smrtonosni ili opasni po život. DRESS se obično, iako ne isključivo, manifestira vrućicom, osipom, limfadenopatijom i/ili oticanjem lica. Druge kliničke manifestacije mogu uključivati hepatitis, nefritis, hematološke abnormalnosti, miokarditis ili miozitis. Ponekad simptomi DRESS-a mogu nalikovati akutnoj virusnoj infekciji. Često je prisutna eozinofilija. Budući da je prezentacija ovog poremećaja varijabilna, mogu biti uključeni i drugi organski sustavi koji ovdje nisu navedeni. Važno je imati na umu da rane manifestacije preosjetljivosti, poput vrućice ili limfadenopatije, mogu biti prisutne iako osip nije vidljiv. Ako su takvi znakovi ili simptomi prisutni, primjena ASK-a mora se prekinuti, a bolesnika treba odmah pregledati (vidjeti dio 4.8).

Gastrointestinalni sustav (GI)

Klopido-grel/acetilsalicilatna kiselina Viatrix treba se primjenjivati s oprezom u bolesnika koji u anamnezi imaju peptički ulkus ili gastroduodenalno krvarenje ili manje simptome u gornjem dijelu gastrointestinalnog trakta, budući da mogu biti posljedica želučanih ulceracija i dovesti do želučanog krvarenja. Nuspojave u gastrointestinalnom sustavu uključuju bol u trbuhu, žgaravicu, mučninu, povraćanje, a može se pojaviti i gastrointestinalno krvarenje. Manji gastrointestinalni simptomi, poput dispepsije, su česti i mogu se pojaviti u bilo koje vrijeme tijekom liječenja. Liječnici trebaju obratiti pozornost na znakove gastrointestinalnih ulceracija i krvarenja, čak i u izostanku navedenih gastrointestinalnih simptoma. Bolesnicima treba objasniti znakove i simptome mogućih gastrointestinalnih nuspojava i što učiniti ako se pojave. (vidjeti dio 4.8).

U bolesnika koji istodobno primaju nikorandil i NSAIL-ove uključujući ASK i LAS (lizin-acetilsalicilatna kiselina), povećan je rizik od teških komplikacija poput gastrointestinalne ulceracije, perforacije i hemoragije (vidjeti dio 4.5).

Pomoćne tvari

Klopido-grel/acetilsalicilatna kiselina Viatrix sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajima nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

Klopido-grel/acetilsalicilatna kiselina Viatrix filmom obložene tablete od 75 mg/100 mg sadrže boju Allura Red AC koja može izazvati alergijske reakcije.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Lijekovi povezani s rizikom od krvarenja

Povećan je rizik od krvarenja zbog mogućeg aditivnog učinka. Potreban je oprez pri istodobnoj primjeni lijekova povezanih s rizikom od krvarenja (vidjeti dio 4.4).

Oralni antikoagulansi

Istodobna primjena lijeka Klopido-grel/acetilsalicilatna kiselina Viatrix i drugih oralnih antikoagulansa se ne preporučuje, jer može povećati intenzitet krvarenja (vidjeti dio 4.4). Iako primjena klopido-grela u dozi od 75 mg dnevno nije utjecala na farmakokinetiku S-varfarina ili INR (*engl. International Normalised Ratio*) u bolesnika koji primaju dugotrajnu terapiju varfarinom, istodobna primjena klopido-grela s varfarinom povećava rizik od krvarenja zbog nezavisnih učinaka na hemostazu.

Inhibitori glikoproteina IIb/IIIa

Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Viatris se s oprezom mora davati bolesnicima koji istodobno primaju inhibitore glikoproteina IIb/IIIa (vidjeti dio 4.4).

Heparin

U kliničkom ispitivanju sa zdravim ispitanicima, primjena klopidogrela nije zahtijevala promjenu doze heparina, niti je mijenjala učinak heparina na koagulaciju. Istodobna primjena heparina nije djelovala na inhibiciju agregacije trombocita induciranu klopidogrelom. Farmakodinamička interakcija između lijeka Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Viatris i heparina je moguća i može povećati rizik od krvarenja. Zbog toga je pri istodobnoj primjeni potreban oprez (vidjeti dio 4.4).

Trombolitici

Sigurnost istodobne primjene klopidogrela, fibrinskih ili afibrinskih specifičnih trombolitika i heparina procijenjena je u bolesnika s akutnim infarktom miokarda. Incidencija klinički značajnog krvarenja bila je slična onoj zamijećenoj pri istodobnoj primjeni trombolitika i heparina s ASK (vidjeti dio 4.8). Sigurnost istodobne primjene klopidogrela/acetilsalicilatne kiseline i trombolitičkih lijekova nije formalno utvrđena te treba biti provedena s oprezom (vidjeti dio 4.4).

Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL)

U jednom kliničkom ispitivanju sa zdravim dobrovoljcima, istodobna primjena klopidogrela i naproksena povećala je gastrointestinalno okultno krvarenje. Stoga se ne preporučuje istodobna primjena klopidogrela i nesteroidnih protuupalnih lijekova, uključujući Cox-2 inhibitore (vidjeti dio 4.4).

Eksperimentalni podaci upućuju da, ako su primijenjeni istodobno, ibuprofen može inhibirati učinak niske doze acetilsalicilatne kiseline na agregaciju trombocita. Međutim, zbog ograničene količine podataka i nesigurnosti u ekstrapolaciji *ex vivo* podataka u kliničku situaciju, ne mogu se donijeti čvrsti zaključci za redovitu primjenu ibuprofena te se niti jedan klinički značajan učinak ne smatra vjerojatnim kod povremene primjene ibuprofena (vidjeti dio 5.1).

Metamizol

Metamizol može smanjiti učinak ASK na agregaciju trombocita kada se istodobno uzimaju. Stoga se ova kombinacija treba primjenjivati s oprezom u bolesnika koji uzimaju nisku dozu ASK za kardioprotekciju.

Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI)

Budući da lijekovi iz skupine SSRI utječu na aktivaciju trombocita i povećavaju rizik od krvarenja, potreban je oprez prilikom istodobne primjene SSRI i klopidogrela.

Ostala istodobna terapija s klopidogrelom

Induktori CYP2C19

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

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

Inhibitori CYP2C19

S obzirom da se klopidogrel djelomično metabolizira u svoj aktivni metabolit pomoću enzima CYP2C19, očekuje se da će primjena lijekova koji inhibiraju aktivnost ovog enzima rezultirati smanjenom razinom aktivnog metabolita klopidogrela. Klinička važnost ove interakcije je nejasna. Kao mjera opreza, ne preporučuje se istodobna primjena lijekova koji su jaki ili umjereni inhibitori CYP2C19 (vidjeti dio 4.4 i 5.2).

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

Inhibitori protonske pumpe (IPP)

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

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

Manje izraženo smanjenje izloženosti metabolitu opaženo je kod pantoprazola ili lanzoprazola. Koncentracija aktivnog metabolita u plazmi bila je smanjena za 20% (udarna doza) i 14% (doza održavanja) tijekom istodobnog liječenja pantoprazolom u dozi od 80 mg jednom dnevno. To je bilo povezano sa smanjenjem srednje vrijednosti inhibicije agregacije trombocita od 15% i 11%. Ovi rezultati upućuju na to da se klopidogrel može primjenjivati istodobno s pantoprazolom.

Nema dokaza da drugi lijekovi koji smanjuju lučenje želučane kiseline, poput H₂ - blokatora ili antacida, utječu na antitrombotični učinak klopidogrela.

Pojačana antiretrovirusna terapija (engl. *anti-retroviral therapy*, ART): Bolesnici s HIV infekcijom liječeni pojačanom antiretrovirusnom terapijom (ART) su u visokom riziku od krvožilnih događaja.

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

Ostali lijekovi

Provedeno je još nekoliko drugih kliničkih studija s klopidogrelom i nekim drugim istodobno primjenjivanim lijekovima kako bi se ispitala mogućnost farmakodinamičkih i farmakokinetičkih (PK) interakcija. Nisu primijećene klinički značajne farmakodinamičke interakcije pri istodobnoj primjeni klopidogrela i atenolola, odnosno nifedipina, ili klopidogrela i ta dva lijeka zajedno. Nadalje, na farmakodinamičku aktivnost klopidogrela nije značajno utjecala istodobna primjena fenobarbitala ili estrogena.

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

Podaci iz studije CAPRIE pokazuju da je istodobna primjena fenitoina i tolbutamida, koji se metaboliziraju pomoću CYP2C9, s klopidogrelom sigurna.

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

Rosuvastatin: Pokazalo se da klopidogrel povećava izloženost bolesnika rosuvastatinu za 1,4 puta (AUC) bez učinka na C_{max} , nakon ponovljene primjene klopidogrela u dozi od 75 mg.

Ostala istodobna terapija s ASK

Prijavljene su interakcije sa sljedećim lijekovima:

Urikozurici (benzbromaron, probenecid, sulfinpirazon)

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

Metotreksat

Metotreksat primijenjen u dozi većoj od 20 mg tjedno, treba primjenjivati s oprezom, jer lijek Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Viatrix, zbog ASK u svome sastavu, može smanjiti bubrežni klirens metotreksata, što može dovesti do toksičnih učinaka na koštanu srž.

Tenofovir

Istodobna primjena tenofovirdizoproksilfumarata i NSAIL-ova može povećati rizik od zatajenja bubrega.

Valproatna kiselina

Istodobna primjena salicilata i valproatne kiseline može uzrokovati smanjeno vezanje valproatne kiseline na proteine i inhibiciju metabolizma valproatne kiseline, što dovodi do povećanih vrijednosti ukupne i slobodne valproatne kiseline u serumu.

Cjepivo protiv varičela

Preporučuje se da se bolesnicima ne daju salicilati u razdoblju od šest tjedana nakon primanja cjepiva protiv varičela. Slučajevi Reyeva sindroma javili su se nakon primjene salicilata tijekom infekcije uzročnikom varičela (vidjeti dio 4.4).

Acetazolamid

Preporučeno je oprez pri istodobnoj primjeni salicilata i acetazolamida zbog povećanog rizika od metaboličke acidoze.

Nikorandil

U bolesnika koji istodobno primaju nikorandil i NSAIL-ove uključujući ASK i LAS (lizin-acetilsalicilatna kiselina), povećan je rizik od teških komplikacija poput gastrointestinalne ulceracije, perforacije i hemoragije (vidjeti dio 4.4).

Ostale interakcije s ASK

Također su prijavljene interakcije za visoku (protuupalnu) dozu ASK i sljedeće lijekove: inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE inhibitori), fenitoin, beta blokatori, diuretici i oralni hipoglikemici.

Alkohol

Alkohol može povećati rizik od gastrointestinalnog oštećenja kad se uzima s ASK. Bolesnike treba savjetovati o rizicima od gastrointestinalnog oštećenja i krvarenja ako konzumiraju alkohol tijekom liječenja klopidogrelom i ASK, osobito ako je konzumacija alkohola kronična ili obilna (vidjeti dio 4.4).

Ostale interakcije s klopidogrelom i ASK

Više od 30 000 bolesnika sudjelovalo je u kliničkim ispitivanjima u kojima su, uz klopidogrel i ASK u dozama održavanja jednakim ili manjim od 325 mg, primali niz istodobno primijenjenih različitih lijekova uključujući diuretike, beta-blokatore, ACE inhibitore, antagoniste kalcija, lijekove koji snižavaju razinu kolesterola, koronarne vazodilatatore, antidijabetike (uključujući inzulin), antiepileptike i GPIIb/IIIa antagoniste, bez dokaza klinički značajnih štetnih interakcija.

Osim gore opisanih specifičnih interakcija, nisu provedena ispitivanja interakcija lijeka Klopido^grel/acetilsalicilatna kiselina Viatri^s s drugim lijekovima koji se obično propisuju bolesnicima s aterotrombotskim bolestima.

Kao i kod drugih oralnih P2Y₁₂ inhibitora, istodobna primjena agonista opioida može potencijalno odgoditi i smanjiti apsorpciju klopido^grela, pretpostavlja se zbog usporenog želučanog pražnjenja. Klinički značaj je nepoznat. Potrebno je razmotriti primjenu parenteralnog antitrombocitnog lijeka u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom kod kojih se mora istodobno primijeniti morfin ili drugi agonisti opioida.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nisu dostupni klinički podaci o izloženosti klopido^grelu/acetilsalicilatnoj kiselini tijekom trudnoće. Klopido^grel/acetilsalicilatna kiselina Viatri^s ne smije se koristiti tijekom prva dva tromjesečja trudnoće, osim ako kliničko stanje bolesnice zahtijeva liječenje klopido^grelom/ASK.

Zbog ASK u svome sastavu, Klopido^grel/acetilsalicilatna kiselina Viatri^s je kontraindicirana tijekom trećeg tromjesečja trudnoće.

Klopido^grel:

S obzirom na to da nema dostupnih kliničkih podataka o izloženosti klopido^grelu tijekom trudnoće, preporučljivo je, kao mjera opreza, ne koristiti klopido^grel za vrijeme trudnoće.

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

ASK:

Niske doze (do 100 mg dnevno):

Klinička ispitivanja upućuju na to da se primjena doze do 100 mg dnevno, u ograničenoj opstetrijskoj uporabi, koja zahtijeva posebno praćenje, čini sigurna.

Doze od 100 – 500 mg dnevno:

Nema dovoljno kliničkog iskustva s primjenom doza iznad 100 – 500 mg dnevno. Stoga se ispod navedene preporuke za dnevne doze od 500 mg i više odnose i na ovaj raspon doza.

Doze od 500 mg dnevno i više:

Inhibicija sinteze prostaglandina može štetno utjecati na trudnoću i/ili embrio/fetalni razvoj. Podaci iz epidemioloških ispitivanja upućuju da se, nakon primjene inhibitora sinteze prostaglandina u ranoj trudnoći, povećava rizik od pobačaja, srčanih malformacija i gastroshize. Apsolutni rizik razvoja srčanih malformacija povećao se s manje od 1% na otprilike 1,5%. Vjeruje se da rizik raste s povećanjem doze i trajanjem terapije. Primjena inhibitora sinteze prostaglandina u životinja, rezultirala je reproduktivnom toksičnošću (vidjeti dio 5.3). Acetilsalicilatna kiselina se ne preporučuje do 24-og tjedna amenoreje (5-og mjeseca trudnoće), osim ako je primjena neophodna. Ako acetilsalicilatnu kiselinu uzimaju žene koje pokušavaju začeti ili žene do 24-og tjedna amenoreje (5-og mjeseca trudnoće), doza treba biti što niža, a trajanje liječenja što kraće.

Od početka šestog mjeseca trudnoće, svi inhibitori sinteze prostaglandina mogu izložiti:

- fetus:
 - kardiopulmonalnoj toksičnosti (s preranim zatvaranjem duktusa arteriosusa i plućnom hipertenzijom);
 - bubrežnoj disfunkciji, koja se može razviti u bubrežno zatajenje sa oligohidroamnionom;
- majku i novorođenčad, pri kraju trudnoće:
 - mogućem produljenju vremena krvarenja, antitrombocitnom učinku koji se može pojaviti već pri vrlo niskim dozama;
 - inhibiciji kontrakcije maternice što za ishod može imati odgođeni ili produljeni porod.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se klopidogrel u majčino mlijeko u ljudi. Ispitivanja na životinjama pokazala su da se klopidogrel izlučuje u mlijeko. Poznato je da se u ljudi ASK, u ograničenim količinama, izlučuje u majčino mlijeko. Dojenje treba prekinuti za vrijeme liječenja lijekom Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Viatris.

Plodnost

Nema podataka o plodnosti tijekom uzimanja klopidogrel/acetilsalicilatne kiseline. U ispitivanjima na životinjama, klopidogrel nije imao utjecaj na plodnost. Nije poznato utječe li doza ASK u lijeku Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Viatris na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost primjene klopidogrela procijenjena je na više od 42 000 bolesnika koji su sudjelovali u kliničkim ispitivanjima, uključujući više od 30 000 bolesnika liječenih kombinacijom klopidogrela plus ASK te više od 9000 bolesnika koji su lijek primali godinu ili više dana. Klinički značajne nuspojave opažene u četiri glavne studije CAPRIE (uspoređivan je sam klopidogrel prema acetilsalicilatnoj kiselini) te CURE, CLARITY i COMMIT (uspoređivan je klopidogrel plus ASK prema samoj ASK) opisane su u daljnjem tekstu. Sveukupno su, u studiji CAPRIE, podaci za klopidogrel u dozi od 75 mg/dan bili slični podacima za ASK u dozi od 325 mg/dan, bez obzira na dob, spol ili rasu. Uz iskustvo iz kliničkih ispitivanja, nuspojave su se prijavljivale i spontano.

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

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

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

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

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

U studiji TARDIS bolesnici s nedavnim ishemijskim moždanim udarom koji su primali intenzivnu antitrombocitnu terapiju s tri lijeka (ASK + klopidogrel + dipiridamol) imali su više krvarenja i krvarenja jačeg intenziteta u odnosu na sam klopidogrel ili na kombinaciju ASK i dipiridamol (prilagođeni zajednički OR 2,54, 95% CI 2,05 – 3,16, p<0,0001).

Tablični popis nuspojava

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

Klasifikacija organskih sustava	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko, nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava		trombocitopenija, leukopenija, eozinofilija	neutropenija, uključujući tešku neutropeniju	trombotična trombocitopenična purpura (TTP) (vidjeti dio 4.4), zatajenje koštane srži*, aplastična anemija, pancitopenija, bicitopenija*, agranulocitoza, teška trombocitopenija, stečena hemofilija A, granulocitopenija, anemija, hemolitička anemija u bolesnika s nedostatkom glukoza-6-fosfat dehidrogenaze (G6PD)* (vidjeti dio 4.4)
Srčani poremećaji				Kounisov sindrom (alergijska vazospastična angina / alergijski infarkt miokarda) u kontekstu reakcije preosjetljivosti na acetilsalicilatnu kiselinu* ili klopidogrel**

Klasifikacija organskih sustava	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko, nepoznato
Poremećaji imunološkog sustava				anafilaktički šok*, serumna bolest, anafilaktoidne reakcije, križno reaktivna preosjetljivost na lijekove iz skupine tienopiridina (kao što su tiklopidin, prasugrel) (vidjeti dio 4.4)**, autoimuni inzulinski sindrom koji može dovesti do teške hipoglikemije, osobito u bolesnika s podtipom HLA DRA4 (češći u japanskoj populaciji)**, pogoršanje simptoma alergije na hranu*
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, osobito u starijih osoba), glavobolja, parestezija, omaglica		poremećaji okusa, ageuzija
Poremećaji oka		krvarenje u oku (spojnica, unutrašnjost oka, mrežnica)		
Poremećaji uha i labirinta			vrtoglavica	gubitak sluha* ili tinitus*
Krvožilni poremećaji	hematomi			ozbiljno krvarenje, krvarenje kirurške rane, vaskulitis (uključujući Henoch-Schönleinovu purpuru*), hipotenzija

Klasifikacija organskih sustava	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko, nepoznato
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	epistaksa			krvarenje u dišnom sustavu (hemoptiza, plućno krvarenje), bronhospazam, intersticijski pneumonitis, nekardiogeni edem pluća pri kroničnoj primjeni i u sklopu reakcije preosjetljivosti na acetilsalicilatnu kiselinu*, eozinofilna pneumonija

Klasifikacija organskih sustava	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko, nepoznato
Poremećaji probavnog sustava	gastro-intestinalno krvarenje, proljev, bol u abdomenu, dispepsija	ulkus želuca i dvanaesnika, gastritis, povraćanje, mučnina, konstipacija, flatulencija	retroperitonealno krvarenje	Gastrointestinalna i retroperitonealna krvarenja sa smrtnim ishodom, pankreatitis. Poremećaji u gornjem gastrointestinalnom traktu (ezofagitis, ezofagealna ulceracija, perforacija, erozivni gastritis, erozivni duodenitis; gastro-duodenalni ulkus/perforacije)*; poremećaji u donjem gastrointestinalnom traktu (ulkusi tankog [jejunum i ileum] i debelog [kolon i rektum] crijeva, kolitis i perforacije crijeva)*; simptomi u gornjem gastrointestinalnom traktu*, npr. gastralgija (vidjeti dio 4.4); ove gastrointestinalne reakcije povezane s ASK mogu ili ne moraju biti udružene s krvarenjem, i mogu se javiti pri bilo kojoj dozi acetilsalicilatne kiseline i u bolesnika s ili bez upozoravajućih simptoma ili ranijih ozbiljnih gastrointestinalnih događaja u povijesti bolesti*. Kolitis (uključujući ulcerozni ili limfocitni kolitis), stomatitis, akutni pankreatitis u kontekstu reakcije preosjetljivosti na acetilsalicilatnu kiselinu*

Klasifikacija organskih sustava	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko, nepoznato
Poremećaji jetre i žuči				akutno zatajenje jetre, ozljeda jetre, uglavnom hepatocelularna*, hepatitis, povišenje jetrenih enzima*, abnormalni nalazi jetrene funkcije, kronični hepatitis*
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	stvaranje modrica	osip, svrbež, krvarenja na koži (purpura)		bulozni dermatitis (toksična epidermalna nekroliza, Stevens Johnsonov sindrom, <i>erythema multiforme</i> , akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP)), angioedem, sindrom preosjetljivosti izazvane lijekom, kožni osip uzrokovan lijekom s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. DRESS) (vidjeti dio 4.4)*, eritematozni ili ekfolijativni osip, urtikarija, ekcem, <i>lichen planus</i> , izbijanje kožnih promjena koje se javlja na istome mjestu*
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki			ginekomastija	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva				mišićno-koštano krvarenje (hemartroza), artritis, artralgiya, mialgija

Klasifikacija organskih sustava	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko, nepoznato
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		hematurija		zatajenje bubrega*, akutno oštećenje bubrežne funkcije (naročito u bolesnika s postojećim oštećenjem bubrega, srčanom dekompenzacijom, nefrotičkim sindromom, ili istodobnim liječenjem diureticima)*, glomerulonefritis, povišenje kreatinina u krvi
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	krvarenje na mjestu uboda			Vrućica, edem*
Pretrage		produljeno vrijeme krvarenja, smanjeni broj neutrofila, smanjeni broj trombocita		

* Podaci se odnose na objavljene podatke za ASK s učestalosti „nepoznato”.

** Podaci se odnose na klopidogrel s učestalosti „nepoznato”.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

4.9 Predoziranje

Klopidogrel

Predoziranje klopidogrelom 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 klopidogrela. Ako je hitno potrebno korigirati produljeno vrijeme krvarenja, transfuzija trombocita može smanjiti učinak klopidogrela.

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 alkaloze. 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.

Mogu se pojaviti i sljedeći simptomi: hipertermija i znojenje koji vode do dehidracije, nemir, 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.

Predoziranje s fiksnom kombinacijom ASK/klopidogrel može biti povezano s povećanim krvarenjem i posljedičnim komplikacijama krvarenja zbog farmakološke aktivnosti klopidogrela i ASK.

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: skupina: ATK oznaka: antitrombotici, 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 adenzin difosfata (ADP) za njegov receptor P2Y₁₂ na trombocitima te posljedično ADP-om posredovano aktiviranje glikoprotein kompleksa GPIIb/IIIa, sprečavajući tako agregaciju trombocita. Zbog ireverzibilnog vezanja, izloženi trombociti zahvaćeni su ovim učinkom do kraja svog životnog vijeka (oko 7 – 10 dana), a povrat normalne funkcije trombocita događa se brzinom koja odgovara brzini stvaranja novih trombocita. Klopidogrel, također, inhibira agregaciju trombocita induciranu drugim agonistima, pored ADP-a i to blokiranjem pojačavanja aktivacije trombocita oslobođenim ADP-om.

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

Farmakodinamički učinci

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

Acetilsalicilatna kiselina (ASK) inhibira agregaciju trombocita ireverzibilnom inhibicijom enzima prostaglandin ciklooksigenaze, čime sprječava stvaranje tromboksana A₂, koji potiče agregaciju trombocita i vazokonstrikciju. Ovaj učinak traje do kraja životnog vijeka trombocita.

Eksperimentalni podaci upućuju da istovremeno primijenjeni ibuprofen inhibira učinak niske doze acetilsalicilatne kiseline na agregaciju trombocita. U jednom ispitivanju, u kojem je primijenjena jednokratna doza ibuprofena od 400 mg unutar 8 sati prije ili unutar 30 min nakon uzimanja ASK s trenutnim otpuštanjem u dozi od 81 mg, primijećen je smanjeni učinak ASK na stvaranje

tromboksana ili agregaciju trombocita. Međutim, zbog ograničene količine podataka i nesigurnosti ekstrapolacije *ex vivo* podataka u kliničku situaciju, ne mogu se donijeti čvrsti zaključci za redovitu primjenu ibuprofena te se niti jedan klinički značajan učinak ne smatra vjerojatnim kod povremene uporabe ibuprofena.

Klinička djelotvornost i sigurnost primjene

Sigurnost primjene i djelotvornost klopidogrela plus ASK procijenjeni su u tri dvostruko slijepa studije koje su uključivale preko 61 900 bolesnika: CURE, CLARITY i COMMIT studije, u kojima se uspoređivalo djelovanje klopidogrela plus 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) plus 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 plus ASK niti u onj koja je primala ASK u monoterapiji.

U skupini koja je primala klopidogrel plus ASK bilo je 582 (9,3%) bolesnika s primarnim ishodom (smrt zbog kardiovaskularnih uzroka, infarkt miokarda ili moždani udar), a u skupini koja je primala samo ASK 719 (11,4%) bolesnika, što je 20%-tno smanjenje relativnog rizika (95% CI: 10% – 28%; p=0,0009) u skupini koja se liječila klopidogrelom plus 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% u bolesnika podvrgnutih aortokoronarnom premoštenju (CABG)]. Novi kardiovaskularni događaji (primarni ishod) su spriječeni, sa smanjenjem relativnog 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 razdoblja u studiji od 0 do 1 mjesec, 1 do 3 mjeseca, 3 do 6 mjeseci, 6 do 9 mjeseci, odnosno 9 do 12 mjeseci. Prema tome, zabilježena korist liječenja klopidogrelom plus ASK nakon 3 mjeseca, se nije dalje povećavala, dok je opasnost od krvarenja i nadalje postojala (vidjeti dio 4.4).

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

U skupini koja je primala klopidogrel plus ASK bilo je 1035 (16,5%) bolesnika sa koprimarym 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 klopidogrel plus ASK. Na taj učinak najviše je utjecalo statistički značajno smanjenje incidencije infarkta miokarda [287 (4,6%) u skupini koja je primala klopidogrel plus 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 ispitanika (primjerice nestabilna angina ili non-Q infarkt miokarda, niski ili visoki stupanj rizika, šećerna bolest, potreba za revaskularizacijom, dob, spol itd.) bili su sukladni rezultatima primarne analize. Rezultati tzv. *post-hoc* analize provedene na 2172 bolesnika (17% ukupne populacije ispitanika u CURE studiji) kojima je ugrađen stent (Stent-CURE), su pokazali da je klopidogrel u usporedbi s placebom, pokazao značajno smanjenje relativnog rizika (RRR) od 26,2% za koprimarym ishod (smrt zbog kardiovaskularnih uzroka, infarkt miokarda, moždani udar) kao i značajno smanjenje relativnog rizika od 23,9% za sekundarni koprimarym ishod (smrt zbog kardiovaskularnih uzroka, infarkt miokarda, moždani udar ili refraktorna ishemija).

Nadalje, sigurnosni profil klopidogrela u toj podskupini bolesnika nije potaknuo nikakvu posebnu zabrinutost. Prema tome, rezultati ove podskupine su u skladu s cjelokupnim rezultatima ispitivanja.

U bolesnika s akutnim infarktom miokarda s elevacijom ST spojnice (STEMI), sigurnost primjene i djelotvornost klopidogrela procijenjena je u 2 randomizirane, dvostruko-slijepe, placebom kontrolirane studije, CLARITY, prospektivnoj analizi podskupine u ispitivanju CLARITY (CLARITY PCI) i COMMIT.

Studija CLARITY uključivala je 3491 bolesnika, koji su unutar posljednjih 12 sati doživjeli infarkt miokarda s elevacijom ST-spojnice i planirala im se trombolitička terapija. Bolesnici su primali klopidogrel (prvo udarnu dozu od 300 mg, a nakon toga dozu od 75 mg na dan, N=1725) plus 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 rekurentni infarkt miokarda prije koronarne angiografije. Za bolesnike kojima nije učinjena angiografija primarni ishod bila je smrt ili rekurentni infarkt miokarda do osmog dana ili do otpusta iz bolnice. U populaciji ispitanika bilo je 19,7% žena i 29,2% bolesnika \geq 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 klopidogrelom plus ASK te 21,7% u skupini samo s ASK, što predstavlja apsolutno smanjenje od 6,7% i smanjenje šansi (od engl. *odds reduction*) od 36% u korist klopidogrela (95% CI: 24, 47%; $p < 0,001$), uglavnom povezano sa smanjenjem okluzija u koronarnim arterijama povezanih s infarktom. Ovaj učinak bio je dosljedno prisutan u svim unaprijed određenim podskupinama prema dobi i spolu bolesnika, lokaciji infarkta te tipu primijenjenog fibrinolitika ili heparina.

CLARITY PCI analiza podskupine uključila je 1863 STEMI bolesnika koja su se podvrgavala PCI-ju. Bolesnici koji su primili udarnu dozu klopidogrela od 300 mg (n=933) imali su značajno smanjenu incidenciju kardiovaskularne smrti, infarkta miokarda ili moždanog udara nakon PCI-ja u usporedbi s onima koji su primali placebo (n=930) (3,6% u bolesnika koji su prethodno primili klopidogrel naspram 6,2% u bolesnika koji su primili placebo, OR: 0,54; 95% CI: 0,35 – 0,85; $p = 0,008$). Bolesnici koji su primili udarnu dozu klopidogrela od 300 mg imali su značajno smanjenje incidencije kardiovaskularne smrti, infarkta miokarda ili moždanog udara kroz 30 dana nakon PCI-ja u usporedbi s onima koji su primili placebo (7,5% u bolesnika koji su prethodno primali klopidogrel naspram 12,0% u bolesnika koji su primili placebo, OR: 0,59; 95% CI: 0,43 – 0,81; $p = 0,001$). Međutim, ovaj kompozitni ishod kada je procijenjen u ukupnoj populaciji u CLARITY ispitivanju nije bio statistički značajan kao sekundarni ishod. Nije uočena značajna razlika u stopama većeg ili manjeg krvarenja između oba liječenja (2,0% u bolesnika koji su prethodno primali klopidogrel naspram 1,9% u bolesnika koji su primili placebo, $p > 0,99$). Nalazi ove analize podupiru ranu primjenu udarne doze klopidogrela u STEMI i strategiju rutinskog prethodnog liječenja klopidogrelom u bolesnika koji se podvrgavaju PCI-ju.

COMMIT, studija faktorskog dizajna 2×2 , 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) plus ASK (162 mg dnevno) ili samo ASK (162 mg dnevno, N=22 891) tijekom 28 dana ili do otpusta iz bolnice. Koprimarni 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 \geq 60 godina (26% \geq 70 godina) i 54,5% bolesnika koji su primali fibrinolitike.

Kombinacija klopidogrela plus 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 učinak je bio dosljedan bez obzira na dob, spol i primjenu fibrinolitika, a opažen je već unutar 24 sata od početka liječenja.

Dugotrajno (12 mjeseci) liječenje nakon PCI-ja klopidogetrom plus ASK u bolesnika sa STEMI-jem

CREDO (*Clopidogrel for the Reduction of Adverse Events During Observation*)

Ovo randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje provedeno je u Sjedinjenim Državama i Kanadi kako bi se procijenila korist dugotrajnog (12 mjeseci) liječenja klopidogetrom nakon PCI-ja. Ispitivanje je uključivalo 2116 ispitanika randomiziranih za primanje udarne doze klopidogetra od 300 mg (n=1053) ili placebo (n=1063) 3 do 24 sata prije PCI. Svi ispitanici su također primili 325 mg acetilsalicilatne kiseline. Nakon toga, svi ispitanici su primali klopidogetrol od 75 mg/dan do 28. dana u obje skupine. Od 29. dana do 12 mjeseci ispitanici u skupini s klopidogetrom primali su 75 mg/dan klopidogetra, a u kontrolnoj skupini placebo. Obje skupine primale su ASK tijekom ispitivanja (81 do 325 mg/dan). Nakon 1 godine primijećeno je značajno smanjenje kombiniranog rizika od smrti, infarkta miokarda ili moždanog udara s klopidogetrom (26,9% relativno smanjenje, 95% CI: 3,9% – 44,4%; p=0,02; apsolutno smanjenje 3%) u usporedbi s placebom. Nije primijećeno značajno povećanje stope velikog krvarenja (8,8% s klopidogetrom naspram 6,7% s placebom, p=0,07) ili manjeg krvarenja (5,3% s klopidogetrom naspram 5,6% s placebom, p=0,84) nakon 1 godine. Glavni nalaz ove studije je da nastavak uzimanja klopidogetra i ASK tijekom najmanje 1 godine dovodi do statistički i klinički značajnog smanjenja velikih trombotskih događaja.

EXCELLENT (*Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting*)

Ovo prospektivno, otvoreno, randomizirano ispitivanje provedeno je u Koreji kako bi se procijenilo hoće li 6-mjesečna dvostruka antitrombocitna terapija (engl. *dual antiplatelet therapy*, DAPT) biti neinferiorna 12-mjesečnoj DAPT terapiji nakon implantacije stentova koji oslobađaju lijek. Ispitivanje je uključivalo 1443 ispitanika koji su podvrgnuti implantaciji i randomizirani da primaju 6-mjesečnu DAPT terapiju (ASK 100 – 200 mg/dan i klopidogetrol 75 mg/dan tijekom 6 mjeseci i nakon toga samo ASK do 12 mjeseci) ili 12-mjesečnu DAPT terapiju (ASK 100 – 200 mg/dan i klopidogetrol 75 mg/dan tijekom 12 mjeseci). Nije primijećena značajna razlika u incidenciji zatajenja ciljne žile (kompozit srčane smrti, infarkt miokarda ili revaskularizacije ciljne žile) koja je bila primarni ishod između 6-mjesečnih ili 12-mjesečnih DAPT skupina (HR: 1,14; 95% CI: 0,70 – 1,86; p=0,60). Također, ispitivanje nije pokazalo značajnu razliku u sigurnosnom ishodu (kompozit smrti, infarkta miokarda, moždanog udara, tromboze stenta ili velikog krvarenja kod trombolize u infarktu miokarda) između 6-mjesečnih ili 12-mjesečnih DAPT skupina (HR: 1,15; 95% CI: 0,64 – 2,06; p=0,64). Glavni nalaz ovog ispitivanja bio je da 6-mjesečni DAPT nije bio inferioran u odnosu na 12-mjesečni DAPT u riziku od zatajenja ciljne žile.

De-eskalacija P2Y₁₂ inhibitora (prelazak s potentnijeg na slabiji P2Y₁₂ inhibitor) kod akutnog koronarnog sindroma

Prelazak s potentnijeg inhibitora P2Y₁₂ receptora na klopidogetrol u kombinaciji s acetilsalicilatnom kiselinom nakon akutne faze akutnog koronarnog sindroma ispitan je u dva randomizirana ispitivanja sponzorirana od strane ispitivača (engl. *investigator-sponsored studies*, ISS) TOPIC i TROPICAL-ACS, s podacima o kliničkim ishodima.

Klinička korist koju su u pivotalnim ispitivanjima pokazali potentniji inhibitori P2Y₁₂, tikagrelor i prasugrel, povezana je sa značajnim smanjenjem rekurentnih ishemijskih događaja (uključujući akutnu i subakutnu trombozu stenta, infarkt miokarda i hitnu revaskularizaciju). Iako je korist s obzirom na ishemiju bila konzistentna tijekom prve godine liječenja, veće smanjenje u pogledu ponovne pojave ishemije nakon akutnog koronarnog sindroma uočeno je tijekom prvih dana nakon započinjanja liječenja. Međutim, *post-hoc* analize pokazale su statistički značajno povećanje rizika od krvarenja kod potentnijih inhibitora P2Y₁₂, koji se javlja pretežno tijekom faze održavanja, nakon prvog mjeseca od pojave akutnog koronarnog sindroma. TOPIC i TROPICAL-ACS dizajnirane su da ispitaju kako smanjiti događaje krvarenja, a istovremeno zadržati djelotvornost lijeka.

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

Ovo randomizirano, otvoreno ispitivanje uključivalo je bolesnike s akutnim koronarnim sindromom u kojih je bila potrebna perkutana koronarna intervencija (PCI). Bolesnicima koji su primali acetilsalicilatnu kiselinu i potentniji blokator P2Y₁₂ te koji nisu imali štetne događaje prvih mjesec dana dodijeljen je ili prelazak na fiksnu dozu acetilsalicilatne kiseline i klopidogetra (de-eskalirana

dvojna antitrombocitna terapija – engl. *Dual Antiplatelet Therapy*, DAPT) ili nastavak postojećeg režima liječenja (nepromijenjen DAPT).

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

Primarni ishod, koji se sastojao od kardiovaskularne smrti, moždanog udara, hitne revaskularizacije i BARC (od engl. *Bleeding Academic Research Consortium*) stupnja krvarenja ≥ 2 u prvoj godini nakon akutnog koronarnog sindroma dogodio se u 43 bolesnika (13,4%) u skupini s de-eskaliranim DAPT-om i u 85 bolesnika (26,3%) u skupini s nepromijenjenim DAPT-om ($p < 0,01$). Ova statistički značajna razlika uglavnom je posljedica manjeg broja događaja krvarenja, bez prijavljene razlike u ishemijskim mjerama ishoda ($p = 0,36$), dok se BARC stupanj krvarenja ≥ 2 javljao rjeđe u skupini s de-eskaliranim DAPT-om (4,0%) u odnosu na skupinu s nepromijenjenim DAPT-om ($p < 0,01$). Događaji krvarenja definirani kao svi BARC stupnjevi dogodili su se u 30 bolesnika (9,3%) u skupini s de-eskaliranim DAPT-om i u 76 bolesnika (23,5%) u skupini s nepromijenjenim DAPT-om ($p < 0,01$).

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

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

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

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

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka koji sadrže klopido-grel/acetilsalicilatnu kiselinu 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 oralne doze od 75 mg dnevno, klopidogrel se brzo apsorbira. Prosječna vršna koncentracija nepromijenjenog klopidogrela u plazmi (oko 2,2 – 2,5 ng/ml nakon jednokratne oralne doze od 75 mg), postiže se otprilike 45 minuta nakon uzimanja lijeka. Apsorpcija iznosi najmanje 50%, na temelju izlučivanja metabolita klopidogrela putem mokraće.

Distribucija

Klopidogrel i glavni cirkulirajući (neaktivni) metabolit 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 esterazama, 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. Aktivni metabolit nastaje većinom putem CYP2C19 uz sudjelovanje nekoliko drugih CYP enzima, uključujući CYP1A2, CYP2B6 i CYP3A4. Aktivni tiolni metabolit, koji je izoliran *in vitro*, brzo se i ireverzibilno veže na receptore na trombocitima i time inhibira agregaciju trombocita.

C_{max} aktivnog metabolita je dvostruko veći nakon 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 oralne 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 oralne doze od 75 mg poluvijek izlučivanja klopidogrela iznosi otprilike 6 sati. Poluvijek 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-klopidogrela. 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 s 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 križnoj 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 (engl. *inhibition of platelet aggregation, IPA*) 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, antitrombotični odgovor bio je smanjen u sporih metabolizatora sa srednjom vrijednosti IPA (5 μ M ADP) od 24% (nakon 24 sata) te 37% (na dan 5), u usporedbi s vrijednostima IPA-e od 39% (24 sata) i 58% (dan 5) za brze metabolizatore te 37% (24 sata) i 60% (dan 5) za 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% (dan 5), što je više nego u sporih metabolizatora koji su primali režim doziranja od 300 mg/75 mg i slično je 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 s 335 osoba liječenih klopidogetrom 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 s brzim metabolizatorima.

Utjecaj CYP2C19 genotipa na kliničke ishode u bolesnika liječenih klopidogetrom nije procijenjen u prospektivnim, randomiziranim, kontroliranim ispitivanjima. Međutim, postoji veći broj retrospektivnih analiza za procjenu ovog učinka u bolesnika liječenih klopidogetrom 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 klopidogetra nije poznata u sljedećim posebnim skupinama bolesnika.

Oštećenje funkcije bubrega

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

Oštećenje funkcije jetre

Nakon ponovljenih doza klopidogetra 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 lijeka Klopido^grel/acetilsalicilatna kiselina Viatris 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 do 3 sata nakon doziranja.

Distribucija

ASK se slabo veže na proteine plazme te je njezin prividni volumen distribucije 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 u lijeku Klopido^grel/acetilsalicilatna kiselina Viatris brzo se u plazmi hidrolizira u salicilatnu kiselinu koja ima poluvijek od 0,3 do 0,4 sata za doze ASK od 75 do 100 mg. Salicilatna kiselina se u jetri primarno konjugira u saliciluričnu kiselinu, fenolni glukuronid, acil glukuronid i niz drugih manje zastupljenih metabolita. Poluvijek salicilatne kiseline iz lijeka Klopido^grel/acetilsalicilatna kiselina Viatris 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 života 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

Klopido^grel

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 klopido^grela 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 klopido^grela.

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

Nije bilo dokaza o karcinogenim učincima kad se klopido^grel 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).

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

Klopidogrel nije imao štetnih učinaka na fertilitet 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 s 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

Mikrokristalična celuloza

Laktoza

Kroskarmeloza natrij

Hidroksipropilceluloza

Silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

Talk

Ricinusovo ulje, hidrogenirano

Škrob, preželatiniziran

Stearatna kiselina

Željezov oksid, žuti (E172)

Ovojnica

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

Hipromeloza

Triacetin

Talk

Poli(vinilni alkohol) (djelomično hidroliziran)

Titanijev dioksid (E171)

Željezov oksid, žuti (E172)

Glicerol monokaprilokaprat (E422)

Natrijev laurilsulfat

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

Hipromeloza

Triacetin

Talk

Poli(vinilni alkohol) (djelomično hidroliziran)

Titanijev dioksid (E171)

Allura Red AC (E129)

Glicerol monokaprilokaprat (E422)

Natrijev laurilsulfat

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

Blisteri: 2 godine

Boce: 15 mjeseci

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

28 ili 30 filmom obloženih tableta u aluminijskim blisterima, sa slojem sredstva za sušenje.

28 ili 30 filmom obloženih tableta u perforiranim aluminijskim blisterima s jediničnim dozama, sa slojem sredstva za sušenje.

100 filmom obloženih tableta u boci od polietilena visoke gustoće (HDPE) s bijelim neprozirnim polipropilenskim navojnim zatvaračem s aluminijskom zaštitnom folijom i sredstvom za sušenje.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mylan Pharmaceuticals Limited

Damastown Industrial Park,

Mulhuddart, Dublin 15,

DUBLIN

Irska

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

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

EU/1/19/1395/001 - kutije s 28 filmom obloženih tableta u aluminijskim blisterima

EU/1/19/1395/002 - kutije s 30 filmom obloženih tableta u aluminijskim blisterima

EU/1/19/1395/003 - kutije s 28 x 1 (jedinična doza) filmom obloženih tableta u aluminijskim blisterima

EU/1/19/1395/004 - kutije s 30 x 1 (jedinična doza) filmom obloženih tableta u aluminijskim blisterima

EU/1/19/1395/005 – kutije sa 100 filmom obloženih tableta u bocama od polietilena visoke gustoće (HDPE)

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

EU/1/19/1395/006 - kutije s 28 filmom obloženih tableta u aluminijskim blisterima

EU/1/19/1395/007 - kutije s 30 filmom obloženih tableta u aluminijskim blisterima

EU/1/19/1395/008 - kutije s 28 x 1 (jedinična doza) filmom obloženih tableta u aluminijskim blisterima

EU/1/19/1395/009 - kutije s 30 x 1 (jedinična doza) filmom obloženih tableta u aluminijskim blisterima

EU/1/19/1395/010 - kutije sa 100 filmom obloženih tableta u bocama od polietilena visoke gustoće (HDPE)

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 09. siječnja 2020. godine

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

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

PRILOG II.

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

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

McDermott Laboratories Limited trading as Gerard Laboratories trading as Mylan Dublin, 35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13, Irska.

Mylan Hungary Kft, Mylan utca 1, Komárom, H-2900, 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 lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima 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 zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

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

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Viatrix 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

Blisteri

28 filmom obloženih tableta

30 filmom obloženih tableta

Blisteri s jediničnim dozama

28 × 1 filmom obložena tableta

30 × 1 filmom obložena tableta

Boce

100 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta.
Nemojte progutati sredstvo za sušenje.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

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.

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

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

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irska

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

EU/1/19/1395/001 - kutije s 28 filmom obloženih tableta u aluminijskim blisterima
EU/1/19/1395/002 - kutije s 30 filmom obloženih tableta u aluminijskim blisterima
EU/1/19/1395/003 - kutije s 28 x 1 (jedinična doza) filmom obloženih tableta u aluminijskim blisterima
EU/1/19/1395/004 - kutije s 30 x 1 (jedinična doza) filmom obloženih tableta u aluminijskim blisterima
EU/1/19/1395/005 - kutije sa 100 filmom obloženih tableta u bocama od polietilena visoke gustoće (HDPE)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Klopido^grel/acetilsalicilatna kiselina Viatris 75 mg/75 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**BOCA (NALJEPNICA)****1. NAZIV LIJEKA**

Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Viatris 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

100 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta.
Nemojte progutati sredstvo za sušenje.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

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.

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

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

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irska

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

EU/1/19/1395/005

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Viatris 75 mg/75 mg tablete

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Viartis 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 i boju Allura Red AC.
Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

Blisteri

28 filmom obloženih tableta

30 filmom obloženih tableta

Blisteri s jediničnim dozama

28 × 1 filmom obložena tableta

30 × 1 filmom obložena tableta

Boce

100 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta.
Nemojte progutati sredstvo za sušenje.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

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.

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

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irska

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

EU/1/19/1395/006 - kutije s 28 filmom obloženih tableta u aluminijskim blisterima
EU/1/19/1395/007 - kutije s 30 filmom obloženih tableta u aluminijskim blisterima
EU/1/19/1395/008 - kutije s 28 x 1 (jedinična doza) filmom obloženih tableta u aluminijskim blisterima
EU/1/19/1395/009 - kutije s 30 x 1 (jedinična doza) filmom obloženih tableta u aluminijskim blisterima
EU/1/19/1395/010 - kutije sa 100 filmom obloženih tableta u bocama od polietilena visoke gustoće (HDPE)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Viatris 75 mg/100 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

BOCA (NALJEPNICA)

1. NAZIV LIJEKA

Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Viatris 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 i boju Allura Red AC.
Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

100 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta.
Nemojte progutati sredstvo za sušenje.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

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.

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

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

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irska

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

EU/1/19/1395/010

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Viatris 75 mg/100 mg

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Viatris 75 mg/75 mg filmom obložene tablete **Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Viatris 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 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 Viatris i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Viatris
3. Kako uzimati lijek Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Viatris
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Viatris
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

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

Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Viatris sadrži klopidogrel i acetilsalicilatnu kiselinu (ASK) i pripada skupini lijekova koji se nazivaju antitrombocitni lijekovi. Trombociti su vrlo mala krvna tjelešca tzv. krvne pločice koje se nakupljaju tijekom zgrušavanja krvi. Sprječavanjem tog nakupljanja u nekim vrstama krvnih žila (arterijama), antitrombocitni lijekovi smanjuju mogućnost stvaranja krvnih ugrušaka (proces koji se zove aterotromboza).

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

Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Viatris 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 prsnoj koži, koji je poznat pod nazivom „nestabilna angina” ili ste imali srčani udar (infarkt miokarda). Za liječenje tog stanja liječnik Vam je možda ugradio stent (cjevčicu koja krvnu žilu drži protočnom) u začepljenu ili suženu arteriju da bi ponovno uspostavio normalan protok krvi.

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

Nemojte uzimati lijek Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Viatris

- ako ste alergični na klopidogrel, acetilsalicilatnu kiselinu (ASK) ili neki drugi sastojak ovog 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 stanje koje uključuje kombinaciju astme, curenja iz nosa i polipe (vrsta izraslina u nosu),
- ako imate stanje koje trenutno izaziva krvarenje, kao što je, primjerice, želučani ulkus 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 lijek Klopido[®]grel/acetilsalicilatna kiselina Viatris:

- ako postoji opasnost od krvarenja zbog:
 - medicinskih stanja kod kojih postoji opasnost od unutrašnjeg krvarenja (kao što je želučani ulkus),
 - poremećaja zgrušavanja 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 ste koristili za liječenje Vaše bolesti.
- ako imate giht.
- ako pijete alkohol, zbog povećanog rizika od krvarenja ili oštećenja probavnog sustava.
- ako imate nedostatak glukoza-6-fosfat dehidrogenaze (G6PD), zbog rizika od određene vrste anemije (nizak broj crvenih krvnih stanica).

Dok uzimate lijek Klopido[®]grel/acetilsalicilatna kiselina Viatris

- Obavijestite svog liječnika
- ako planirate kirurški zahvat (uključujući stomatološke zahvate),
- ako imate želučane ili abdominalne bolove ili krvarenje u želucu ili crijevima (crvena ili crna stolica).
- Odmah obavijestite svog liječnika ukoliko se pojavi bolest poznata kao trombotična trombocitopenična purpura ili TTP sa simptomima koji uključuju vrućicu i potkožne hematome koji se mogu pojaviti kao crvene točkice, s ili bez neobjašnjivog teškog umora, smetenosti i žute boje kože ili očiju (žutica) (pogledajte dio 4.).
- 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 male posjekotine ili ozljede, primjerice, porezotine nastale tijekom brijanja, obično se ne trebate zabrinjavati. Ako ste ipak zabrinuti zbog krvarenja, odmah obavijestite svog liječnika (pogledajte dio 4. „Moguće nuspojave”).
- Vaš liječnik će možda odrediti pretrage krvi.
- Odmah obavijestite svog liječnika ako razvijete simptome ili znakove reakcije na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), koji mogu uključivati simptome nalik gripi i osip s vrućicom, povećane limfne čvorove i povećani broj određene vrste bijelih krvnih stanica (eozinofilija). Druge poremećene vrijednosti u rezultatima krvnih pretraga mogu uključivati (između ostalog) povišene razine jetrenih enzima (pogledajte dio 4. „Moguće nuspojave”).

Djeca i adolescenti

Lijek Klopido[®]grel/acetilsalicilatna kiselina Viatris 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 sadrže acetilsalicilatnu kiselinu. Reyeov sindrom je vrlo rijetka bolest koja može imati smrtni ishod.

Drugi lijekovi i Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Viatris

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Neki lijekovi mogu utjecati na djelovanje lijeka Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Viatris ili obratno.

Posebno je važno obavijestiti liječnika ako uzimate

- lijekove koji mogu povećati rizik od krvarenja, na primjer:
 - 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,
 - tiklopidin ili drugi antitrombocitni lijek,
 - selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina (uključujući, ali ne ograničeno na fluoksetin ili fluvoksamin), lijekove koji se obično koriste za liječenje depresije,
 - rifampicin (koristi se za liječenje teških infekcija)
- omeprazol ili esomeprazol, lijekove za smanjenje želučanih tegoba,
- metotreksat, lijek koji se koristi za liječenje teških bolesti zglobova (reumatoidni artritis) ili bolesti kože (psorijaza),
- acetazolamid, lijek koji se koristi za liječenje glaukoma (povišenog očnog tlaka) ili epilepsije ili za povećanje protoka urina,
- probenecid, benzobromaron ili sulfipirazon, lijekove koji se primjenjuju za liječenje gihta,
- flukonazol ili vorikonazol, lijekove koji se koriste za liječenje gljivičnih infekcija,
- efavirenz ili tenofovir, ili druge antiretrovirusne lijekove (primjenjuju se za liječenje HIV infekcije)
- valproatnu kiselinu, valproat ili karbamazepin, lijekove koji se primjenjuju za liječenje nekih oblika epilepsije,
- cjepivo protiv varicela, lijek koji se koristi za prevenciju vodenih kozica ili herpesa zostera, u razdoblju od 6 tjedana nakon uzimanja lijeka Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Viatris, ili ako trenutno imate aktivnu infekciju vodenih kozica ili herpesa zostera (pogledajte dio 2 „Djeca i adolescenti”),
- moklobemid, lijek za liječenje depresije,
- repaglinid, lijek za liječenje dijabetesa,
- paklitaksel, lijek za liječenje raka,
- nikorandil, lijek za liječenje boli u prsnom košu uzrokovane problemima sa srcem,
- opioide - dok se liječite klopidogrelom, potrebno je o tome obavijestiti svog liječnika prije nego što Vam propiše bilo koje opioide (koriste se za liječenje jake boli),
- rosuvastatin (koristi se za snižavanje razine kolesterola).

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

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

Metamizol (lijek koji se koristi za ublažavanje boli i snižavanje vrućice) može smanjiti učinak acetilsalicilatne kiseline na agregaciju trombocita (krvne stanice koje se sljepljuju i stvaraju krvni ugrušak), ako se uzima istodobno. Stoga ovu kombinaciju treba primjenjivati s oprezom u bolesnika koji uzimaju nisku dozu acetilsalicilatne kiseline za zaštitu srca.

Trudnoća i dojenje

Nemojte uzimati lijek Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Viatris u trećem tromjesečju trudnoće. Ne preporučuje se uzimanje ovog lijeka u prvom i drugom tromjesečju trudnoće.

Ako ste trudni ili sumnjate na trudnoću, obavijestite svog liječnika ili ljekarnika prije nego što uzmete lijek Klopido^grel/acetilsalicilatna kiselina Viatris. Ako zatrudnite za vrijeme uzimanja lijeka Klopido^grel/acetilsalicilatna kiselina Viatris, odmah se posavjetujte s liječnikom, jer nije preporučeno uzimati lijek Klopido^grel/acetilsalicilatna kiselina Viatris za vrijeme trudnoće.

Dok uzimate lijek Klopido^grel/acetilsalicilatna kiselina Viatris, ne biste smjeli doći. Ako dođete ili planirate doći, razgovarajte sa svojim liječnikom prije uzimanja ovog lijeka.

Prije uzimanja bilo kojeg lijeka posavjetujte se sa svojim liječnikom ili ljekarnikom.

Upravljanje vozilima i strojevima

Lijek Klopido^grel/acetilsalicilatna kiselina Viatris ne bi trebao utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima ili strojevima.

Klopido^grel/acetilsalicilatna kiselina Viatris sadrži laktozu

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

Klopido^grel/acetilsalicilatna kiselina Viatris sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

Klopido^grel/acetilsalicilatna kiselina Viatris 75 mg/100 mg filmom obložene tablete sadrži boju Allura Red AC

Allura Red AC može izazvati alergijske reakcije.

3. Kako uzimati lijek Klopido^grel/acetilsalicilatna kiselina Viatris

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako su Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza je jedna tableta lijeka Klopido^grel/acetilsalicilatna kiselina Viatris dnevno koja se uzima kroz usta, s čašom vode, s hranom ili bez nje.

Lijek treba uzeti u isto vrijeme svaki dan.

Ovisno o Vašem stanju, liječnik će Vam odrediti duljinu terapije lijekom Klopido^grel/acetilsalicilatna kiselina Viatris. Ako ste imali srčani udar, terapija bi trebala trajati najmanje 4 tjedna. U svakom slučaju lijek trebate uzimati sve dok Vam ga liječnik propisuje.

Ako uzmete više lijeka Klopido^grel/acetilsalicilatna kiselina Viatris nego što ste trebali

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

Ako ste zaboravili uzeti lijek Klopido^grel/acetilsalicilatna kiselina Viatris

Ako zaboravite uzeti dozu lijeka Klopido^grel/acetilsalicilatna kiselina Viatris, ali se toga sjetite u roku od 12 sati od uobičajenog vremena uzimanja, 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. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu tabletu.

Ako prestanete uzimati lijek Klopido^grel/acetilsalicilatna kiselina Viatris

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

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

4. **Moguće nuspojave**

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

Odmah kontaktirajte svog liječnika ako primijetite:

- vrućicu, znakove infekcije ili teškog umora. Ti simptomi mogu biti posljedica rijetkog smanjenja broja nekih krvnih stanica;
- znakove jetrenih tegoba kao što su žuta boja kože i/ili očiju (žutica), bez obzira jesu li povezani s krvarenjem koje se pojavljuje kao crvene točkice ispod kože i/ili zbunjenošću (pogledajte 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.
- teška reakcija koja zahvaća kožu, krv i unutarnje organe (DRESS) (pogledajte dio 2. „Upozorenja i mjere opreza”)

Najčešća nuspojava lijeka Klopido[®]grel/acetilsalicilatna kiselina Viatris jest krvarenje. Krvarenje se može pojaviti u obliku krvarenja u želucu ili crijevima, stvaranja modrica, hematoma (neuobičajeno krvarenje ili stvaranje modrica ispod kože), krvarenja iz nosa, krvi u mokraći. U malom broju slučajeva, zabilježena su krvarenja u oku, glavi (osobito u starijih osoba), plućima ili zglobovima.

Ako pri uzimanju lijeka Klopido[®]grel/acetilsalicilatna kiselina Viatris imate produljeno krvarenje

Ako se porežete ili ozlijedite, može trajati dulje nego obično da krvarenje prestane. To je povezano s načinom na koji djeluje lijek, jer sprječava mogućnost stvaranja krvnih ugrušaka. Za male posjekotine ili ozljede, primjerice, porezotine nastale tijekom brijanja, ne treba se zabrinjavati. Ako ste ipak zabrinuti zbog krvarenja, odmah obavijestite svog liječnika (pogledajte dio 2. „Upozorenja i mjere opreza”).

Ostale nuspojave uključuju:

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

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

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

Vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 000 osoba):
žutica (žuta boja kože i/ili očiju); žarenje u želucu i/ili jednjaku (ždrijelo); jaka bol u trbuhu s ili bez bolova u leđima; vrućica, teškoće pri disanju, ponekad povezane s kašljem, generalizirane alergijske reakcije (primjerice, opći osjećaj vrućine s iznenadnom općom nelagodnom do nesvjesticice); oticanje u ustima; mjehurići na koži; kožne alergijske reakcije; upala u usnoj šupljini (stomatitis); pad krvnoga tlaka; zbunjenošću; halucinacije; bol u zglobovima; bol u mišićima; poremećaj okusa ili gubitak osjeta okusa hrane, upala malih krvnih žila.

Nuspojave nepoznate učestalosti (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):
perforacija (puknuće) čira, zujanje u ušima, gubitak sluha, iznenadne, po život opasne alergijske reakcije ili reakcije preosjetljivosti s boli u prsnoj koži ili trbuhu, bolest bubrega, niska razina šećera u krvi, giht (stanje bolnih, nateknutih zglobova uzrokovanih kristalima mokraćne kiseline) i pogoršanje alergije na hranu, određena vrsta anemije (nizak broj crvenih krvnih stanica) (pogledajte dio 2. „Upozorenja i mjere opreza”), oticanje.

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

Prijavljivanje nuspojava

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

5. Kako čuvati lijek Klopido^grel/acetilsalicilatna kiselina Viatris

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

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

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.

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

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

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Klopido^grel/acetilsalicilatna kiselina Viatris sadrži

Klopido^grel/acetilsalicilatna kiselina Viatris 75 mg/75 mg filmom obložene tablete

Djelatne tvari su klopido^grel i acetilsalicilatna kiselina. Jedna tableta sadrži 75 mg klopido^grela (u obliku klopido^grelhidrogensulfata) i 75 mg acetilsalicilatne kiseline.

x

Drugi sastojci su:

Je^zgra tablete: mikrokristalična celuloza, laktoza (pogledajte dio 2. „Klopido^grel/acetilsalicilatna kiselina Viatris sadrži laktozu”), kroskarmeloza natrij, hidroksipropilceluloza, koloidni bezvodni silicijev dioksid, talk, hidrogenirano ricinusovo ulje, preželatinizirani škrob, stearatna kiselina, žuti željezov oksid (E172).

Ovojnica tablete: hipromeloza, triacetin, talk, poli(vinilni alkohol) (djelomično hidroliziran), titanijev dioksid (E171), glicerol monokaprilokapat (E422), natrijev laurilsulfat, žuti željezov oksid (E172).

Klopido^grel/acetilsalicilatna kiselina Viatris 75 mg/100 mg filmom obložene tablete

Djelatne tvari su klopido^grel i acetilsalicilatna kiselina. Jedna tableta sadrži 75 mg klopido^grela (u obliku klopido^grelhidrogensulfata) i 100 mg acetilsalicilatne kiseline.

Drugi sastojci su:

Je^zgra tablete: mikrokristalična celuloza, laktoza (pogledajte dio 2. „Klopido^grel/acetilsalicilatna kiselina Viatris sadrži laktozu”), kroskarmeloza natrij, hidroksipropilceluloza, koloidni bezvodni silicijev dioksid, talk, hidrogenirano ricinusovo ulje, preželatinizirani škrob, stearatna kiselina, žuti željezov oksid (E172).

Ovojnica tablete: hipromeloza, triacetin, talk, poli(vinilni alkohol) (djelomično hidroliziran), titanijev dioksid (E171), glicerol monokaprilokapat (E422), natrijev laurilsulfat, Allura Red AC (E129) (pogledajte dio 2 „Klopido^grel/acetilsalicilatna kiselina Viatris sadrži boju Allura Red AC“)

Kako Klopido­gre­l/acetilsalicilatna kiselina Viatris iz­gleda i sadržaj pakiranja

Klopido­gre­l/acetilsalicilatna kiselina Viatris 75 mg/75 mg filmom obložene tablete su žute, ovalne, bikon­veksne tablete s utisnutom oznakom „CA2“ na jednoj i „M“ na drugoj strani.

Klopido­gre­l/acetilsalicilatna kiselina Viatris 75 mg/100 mg filmom obložene tablete su ružičaste, ovalne, bikon­veksne tablete s utisnutom oznakom „CA3“ na jednoj i „M“ na drugoj strani.

Tablete su dostupne u blisterima s 28 ili 30 tableta ili perforiranim blisterima s jediničnim dozama s 28 ili 30 tableta ili plastičnim bocama sa 100 tableta. U bocama se nalazi sredstvo za sušenje. Sredstvo za sušenje se ne smije progutati.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irska

Proizvođač

McDermott Laboratories Limited trading as Gerard Laboratories trading as Mylan Dublin,
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13, Irska
Mylan Hungary Kft, H-2900 Komárom, Mylan utca 1, Mađarska

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

België/Belgique/Belgien

Viатris
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Viатris CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Viатris Healthcare Kft
Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viатris ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viатris Healthcare GmbH
Tel: + 49 800 0700 800

Nederland

Mylan BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal
Tel: + 372 6363 052

Norge

Viатris AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatriis Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

España

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

France

Viatriis Santé
Tél : +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

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

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Viatriis Italia S.r.l.
Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: + 357 2220 7700

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

Polska

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

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 21 412 72 00

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viatriis d.o.o
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viatriis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/ GGGG}

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