

PRILOG I
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Klopidoġrel HCS 75 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 75 mg klopidoġrela (u obliku klopidoġrelklorida).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna filmom obložena tableta sadrži 13 mg hidrogeniranog ricinusovog ulja.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Ružičaste, okrugle i blago ispupčene filmom obložene tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Sekundarna prevencija aterotrombotičkih događaja

Klopidoġrel je indiciran u:

- odraslih bolesnika koji su pretrpjeli infarkt miokarda (u rasponu od nekoliko do najviše 35 dana), ishemijski moždani udar (u rasponu od 7 dana do najviše 6 mjeseci) ili imaju utvrđenu bolest perifernih arterija.
- odraslih bolesnika koji boluju od akutnog koronarnog sindroma:
 - Akutni koronarni sindrom bez elevacije ST-segmenta (nestabilna angina ili non-Q infarkt miokarda), uključujući bolesnike koji se podvrgavaju ugradnji stenta nakon perkutane koronarne intervencije, u kombinaciji s acetilsalicilatnom kiselinom (ASK).
 - Akutni infarkt miokarda s elevacijom ST-segmenta, u kombinaciji s ASK u medikamentozno liječenih bolesnika pogodnih za liječenje trombolitičkom terapijom.

Prevencija aterotrombotičkih i tromboembolijskih događaja kod fibrilacije atrijske

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

Za dodatne informacije vidjeti dio 5.1.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

- Odrasli i starije osobe (u dobi iznad 65 godina)

Klopidoġrel se daje u jednokratnoj dnevnoj dozi od 75 mg.

Bolesnici s akutnim koronarnim sindromom:

- Akutni koronarni sindrom bez elevacije ST-segmenta (nestabilna angina ili non-Q infarkt miokarda): liječenje klopidoġrelom treba započeti s jednokratnom udarnom dozom od 300 mg, a zatim nastaviti sa 75 mg jedanput na dan (uz acetilsalicilatnu kiselinu (ASK)

75 mg do 325 mg na dan). Budući da se više doze acetilsalicilatne kiseline povezuju s visokim rizikom od krvarenja, preporučuje se da doza ASK ne bude veća od 100 mg. Optimalno trajanje liječenja još formalno nije utvrđeno. Rezultati kliničkih ispitivanja podupiru trajanje liječenja do 12 mjeseci, a najveći učinak zabilježen je u trećem mjesecu liječenja (vidjeti dio 5.1.).

- Akutni infarkt miokarda s elevacijom ST-segmenta: liječenje klopido-grelom provodi se jednom dnevnom dozom od 75 mg, a započinje udarnom dozom od 300 mg u kombinaciji s ASK i s tromboliticima ili bez njih. U bolesnika starijih od 75 godina liječenje klopido-grelom ne treba započinjati udarnom dozom. Kombinirano liječenje treba započeti što je ranije moguće nakon pojave simptoma i nastaviti kroz najmanje 4 tjedna. Korist kombinacije klopido-grela s ASK u trajanju dužem od 4 tjedna nije ispitivana u ovom stanju (vidjeti dio 5.1.).

U bolesnika s fibrilacijom atrijske, klopido-grel se daje u jednokratnoj dnevnoj dozi od 75 mg. Primjenu ASK (75-100 mg na dan) treba započeti i nastaviti je davati u kombinaciji s klopido-grelom (vidjeti dio 5.1.).

Propuštena doza:

- Ako je prošlo manje od 12 sati od uobičajenog termina uzimanja lijeka: bolesnik treba odmah uzeti dozu, a sljedeću dozu treba uzeti prema uobičajenom rasporedu.
 - Ako je prošlo više od 12 sati: bolesnik treba sljedeću dozu uzeti prema uobičajenom rasporedu i ne smije uzeti dvostruku dozu.
- Pedijatrijska populacija
Klopido-grel se ne primjenjuje u djece zbog nedostatka podataka o djelotvornosti (vidjeti dio 5.1.).
 - Oštećenje funkcije bubrega
Terapijsko iskustvo u bolesnika s narušenom funkcijom bubrega je ograničeno (vidjeti dio 4.4.).
 - Oštećenje funkcije jetre
Terapijsko iskustvo u bolesnika s umjereno narušenom funkcijom jetre koji mogu imati hemoragijsku dijatezu je ograničeno (vidjeti dio 4.4.).

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Može se uzimati uz obrok ili bez obroka.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 2 ili dijelu 6.1.
- Teško oštećenje funkcije jetre.
- Aktivno patološko krvarenje, poput peptičkog ulkusa ili intrakranijalnog krvarenja.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Krvarenje i hematološki poremećaji

Zbog opasnosti od krvarenja i hematoloških nuspojava, potrebno je odmah provjeriti krvnu sliku i/ili druge relevantne nalaze kad god se tijekom liječenja pojave klinički znakovi koji ukazuju na krvarenje (vidjeti dio 4.8.). Kao i u slučaju drugih antitrombotičnih lijekova, klopido-grel s oprezom treba davati bolesnicima koji su izloženi povećanom riziku od krvarenja zbog povreda, kirurških zahvata ili drugih patoloških stanja te bolesnicima koji se liječe s ASK, heparinom, inhibitorima glikoproteina IIb/IIIa ili nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAIL), uključujući Cox-2 inhibitore ili selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina (SSRI) ili druge lijekove povezane s rizikom od krvarenja kao što je pentoksifilin (vidjeti dio 4.5). Bolesnike treba pomno nadzirati radi mogućih znakova krvarenja, uključujući okultno krvarenje, i to poglavito tijekom prvih tjedana liječenja i/ili nakon invazivnih kardioloških postupaka ili kirurških zahvata. Ne preporučuje se istodobna primjena klopido-grela i

drugih oralnih antikoagulanasa, jer to može pojačati intenzitet krvarenja (vidjeti dio 4.5.).

Ako se bolesnik planira podvrgnuti elektivnom kirurškom zahvatu, pa antitrombocitni učinak trenutno nije poželjan, primjenu klopidogrela treba prekinuti 7 dana prije zahvata. Bolesnici moraju obavijestiti liječnika i stomatologa o uzimanju klopidogrela prije planiranja bilo kakvog kirurškog zahvata i prije uzimanja bilo kojeg novog lijeka. Klopidogrel produljuje vrijeme krvarenja i mora se davati s oprezom bolesnicima koji imaju lezije s mogućnošću krvarenja (osobito gastrointestinalne i intraokularne).

Bolesnicima koji uzimaju klopidogrel (kao monoterapiju ili u kombinaciji s ASK) potrebno je objasniti da će krvarenje možda trajati dulje nego obično i da moraju obavijestiti liječnika o svakom neočekivanom krvarenju (odnosno o mjestu i trajanju krvarenja).

Trombotična trombocitopenična purpura (TTP)

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

Stečena hemofilija

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

Nedavni ishemijski moždani udar

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

Citokrom P450 2C19 (CYP2C19)

Farmakogenetika: u bolesnika koji su slabi CYP2C19 metabolizatori, pri primjeni preporučenih doza klopidogrela stvara se manja količina aktivnog metabolita te klopidogrel ima manji učinak na funkciju trombocita. Dostupni su testovi za određivanje CYP2C19 genotipa bolesnika.

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

Supstrati CYP2C8

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

Križne reakcije među tienopiridinima

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

Oštećenje funkcije bubrega

Terapijsko je iskustvo s klopidogrelom u bolesnika s narušenom funkcijom bubrega je ograničeno. Stoga se tim bolesnicima klopidogrel mora davati s oprezom (vidjeti dio 4.2.).

Oštećenje funkcije jetre

Ograničeno je iskustvo u bolesnika s umjereno narušenom funkcijom jetre koji bi mogli imati hemoragičnu diatezu. Klopido­grel se u toj skupini bolesnika mora primjenjivati s oprezom (vidjeti dio 4.2).

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži hidrogenirano ricinusovo ulje koje može uzrokovati probavne tegobe i proljev.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

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

Oralni antikoagulansi

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

Inhibitori glikoproteina IIb/IIIa

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

Acetilsalicilatna kiselina (ASK)

ASK nije promijenila klopido­gre­lom posredovanu inhibiciju agregacije trombocita koju inducira ADP, ali je klopido­grel potencirao učinak ASK na agregaciju trombocita posredovanu kolagenom. Međutim, istodobna primjena 500 mg ASK dva puta na dan tijekom jednog dana nije značajno produljila vrijeme krvarenja već produljeno uzimanjem klopido­gre­la. Farmakodinamička interakcija između klopido­gre­la i acetilsalicilatne kiseline moguća je i ona može povećati rizik od krvarenja. Zbog toga je kod istodobne primjene potreban oprez (vidjeti dio 4.4.). Međutim, klopido­grel i ASK istodobno su primjenjivani u trajanju do jedne godine (vidjeti dio 5.1.).

Heparin

U jednoj kliničkoj studiji provedenoj na zdravim ispitanicima, primjena klopido­gre­la nije iziskivala promjenu doze heparina, niti je mijenjala učinak heparina na koagulaciju. Istodobna primjena heparina nije utjecala na inhibiciju agregacije trombocita induciranu klopido­gre­lom. Farmakodinamička interakcija između klopido­gre­la i heparina je moguća i može povećati rizik od krvarenja. Zbog toga je pri istodobnoj primjeni potreban oprez (vidjeti dio 4.4.).

Trombolitici

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

Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL)

U jednoj kliničkoj studiji provedenoj na zdravim dobrovoljcima, istodobna primjena klopido­gre­la i naproksena povećala je gubitak krvi okultnim krvarenjem iz probavnog trakta. Međutim, zbog nepostojanja studija u kojima se prati interakcija s drugim lijekovima iz skupine NSAIL, za sada nije jasno odnosi li se povećani rizik od gastrointestinalnog krvarenja na sve nesteroidne protuupalne lijekove. Stoga je potreban oprez pri istodobnoj primjeni NSAIL, uključujući Cox-2 inhibitore, i klopido­gre­la (vidjeti dio 4.4.).

Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI)

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

Ostala istodobna terapija

S obzirom da se klopido^grel do svog aktivnog metabolita djelomično metabolizira enzimom CYP2C19, očekuje se da će primjena lijekova koji inhibiraju aktivnost ovog enzima rezultirati smanjenim razinama aktivnog metabolita klopido^grela. Klinički značaj ove interakcije nije jasan. Zbog opreza, ne preporučuje se istodobna primjena klopido^grela i lijekova koji su jaki ili umjereni inhibitori CYP2C19 (vidjeti dio 4.4. i 5.2.).

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

Inhibitori protonske pumpe (IPP):

Omeprazol primjenjen u dozi od 80 mg na dan, istodobno s klopido^grelom ili s razmakom od 12 sati od primjene dvaju lijekova, smanjio je koncentraciju aktivnog metabolita klopido^grela za 45% (udarna doza) i 40% (doza održavanja). Smanjenje je bilo povezano s oslabljenom inhibicijom agregacije trombocita od 39% (udarna doza) i 21% (doza održavanja). Očekuju se i slične interakcije između esomeprazola i klopido^grela.

Podaci prijavljeni i iz opservacijskih i iz kliničkih studija o kliničkim implikacijama ove farmakokinetičke (PK)/farmakodinamičke (PD) interakcije u smislu značajnih kardiovaskularnih događaja nisu konzistentni. Stoga se zbog opreza, ne preporučuje istodobna primjena s omeprazolom ili esomeprazolom (vidjeti dio 4.4).

Manje izraženo smanjenje izloženosti aktivnom metabolitu klopido^grela opaženo je kod primjene pantoprazola i lanzoprazola.

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

Nema dokaza da drugi lijekovi koji smanjuju lučenje želučane kiseline, poput H₂ blokatora ili antacida, utječu na antitrombotičnu aktivnost klopido^grela.

Ostali lijekovi: Provedene su određene kliničke studije s klopido^grelom i nekim drugim istodobno primjenjivanim lijekovima kako bi se ispitala mogućnost farmakodinamičkih i farmakokinetičkih interakcija. Nisu primijećene klinički značajne farmakodinamičke interakcije pri istodobnoj primjeni klopido^grela i atenolola, odnosno nifedipina, ili klopido^grela i ta dva lijeka zajedno. Nadalje, na farmakodinamičku aktivnost klopido^grela nije značajno utjecala istodobna primjena fenobarbitala ili estrogena.

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

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

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

Osim prethodno opisanih interakcija sa specifičnim lijekovima, nisu provedena ispitivanja interakcija klopido^grela s nekim lijekovima koji se obično propisuju bolesnicima s aterotrombotskom bolesti. Međutim, bolesnici koji su sudjelovali u kliničkim ispitivanjima s klopido^grelom istodobno su primali niz lijekova, među kojima su bili diuretici, beta blokatori, ACE inhibitori, antagonisti kalcija, lijekovi

za snižavanje kolesterola, koronarni vazodilatatori, antidiabetici (uključujući inzulin), antiepileptici te antagonisti glikoproteina IIb/IIIa i nisu primjećene klinički značajne štetne interakcije.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

S obzirom na to da nema dovoljno podataka o primjeni klopido-rela u trudnica, preporučuje se, kao mjera opreza, ne koristiti klopido-rel za vrijeme trudnoće.

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

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se klopido-rel u majčino mlijeko. Ispitivanja na životinjama pokazala su da se klopido-rel izlučuje u mlijeko. Kao mjera opreza, treba prestati s dojenjem za vrijeme liječenja lijekom Klopido-rel HCS

Plodnost

U ispitivanjima na životinjama klopido-rel nije utjecao na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Klopido-rel ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak profila sigurnosti primjene

Sigurnost primjene klopido-rela ispitana je na više od 44 000 bolesnika koji su sudjelovali u kliničkim ispitivanjima, uključujući više od 12 000 bolesnika koji su lijek primali godinu ili više dana. Sveukupno su, u studiji CAPRIE, podaci za klopido-rel u dozi od 75 mg/dan bili slični podacima za ASK u dozi od 325 mg/dan, bez obzira na dob, spol ili rasu. Klinički značajne nuspojave opažene u studijama CAPRIE, CURE, CLARITY i COMMIT i ACTIVE-A opisane su u daljnjem tekstu. Uz iskustvo iz kliničkih ispitivanja, nuspojave su prijavljivane i spontano.

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

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

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

U studiji CLARITY, uočeno je ukupno povećanje krvarenja u grupi koja je primala klopido-rel uz ASK u odnosu na skupinu koja je uzimala placebo uz ASK. Incidencija velikih krvarenja bila je slična u obje skupine. Kozistentni podaci dobiveni su i u podskupinama bolesnika koje su definirane prema početnim karakteristikama i tipu terapije fibrinolitikima ili heparinom.

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

U studiji ACTIVE-A stopa velikih krvarenja bila je veća u skupini klopido-rel + ASK, nego u skupini placebo + ASK (6,7% naspram 4,3%). Velika su krvarenja su najčešće bila ekstrakranijalnog porijekla

u obje skupine (5,3% u skupini klopido­grel + ASK; 3,5% u skupini placebo + ASK), uglavnom iz probavnog trakta (3,5% naspram 1,8%). U skupini klopido­grel + ASK zabilježen je veći broj intrakranijalnih krvarenja, u odnosu na skupinu placebo + ASK (1,4% naspram 0,8%). Nije bilo statistički značajne razlike među skupinama u stopama fatalnih krvarenja (1,1% u skupini klopido­grel + ASK i 0,7% u skupini placebo + ASK) i hemoragijskog moždanog udara (0,8% naspram 0,6%).

Tablični popis nuspojava

Nuspojave prikupljene u kliničkim studijama kao i nuspojave prijavljene spontano, nabrojene su u tablici. Njihova je učestalost definirana na sljedeći način: česte ($\geq 1/100$, $< 1/10$); manje česte ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rijetke ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$); vrlo rijetke ($< 1/10\,000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svakog organskog sustava nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Klasifikacija organskih sustava	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko, nepoznato*
Poremećaji krvi i limfnog sustava		trombocitopenija, leukopenija, eozinofilija	neutropenija, uključujući tešku neutropeniju	trombotična trombocitopenična purpura (TTP) (vidjeti dio 4.4.), aplastična anemija, pancitopenija, agranulocitoza, teška trombocitopenija, stečena hemofilija A, granulocitopenija, anemija
Srčani poremećaji				Kounisov sindrom (alergijska vazospastična angina / alergijski infarkt miokarda) u kontekstu reakcije preosjetljivosti na klopido­grel*
Poremećaji imunološkog sustava				serumska bolest, anafilaktoidne reakcije, križno reaktivna preosjetljivost na lijekove iz skupine tienopiridinima (kao što su tiklopidin, prasugrel) (vidjeti dio 4.4)*
Psihijatrijski poremećaji				halucinacije, konfuznost
Poremećaji živčanog sustava		intrakranijalno krvarenje (prijavljeni su neki slučajevi s fatalnim ishodom), glavobolja, parestezija, omaglica		poremećaj okusa, ageuzija
Poremećaji oka		krvarenje u oku (spojnica, unutrašnjost oka, mrežnica)		

Klasifikacija organskih sustava	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko, nepoznato*
Poremećaji uha i labirinta			vertoglavica	
Krvožilni poremećaji	hematomi			ozbiljno krvarenje, krvarenje kirurške rane, vaskulitis, hipotenzija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	epistaksa			krvarenje u dišnome sustavu (hemoptiza, plućno krvarenje), bronhospazam, intersticijski pneumonitis, eozinofilna pneumonija
Poremećaji probavnog sustava	gastro-intestinalno krvarenje, proljev, bol u trbuhu, dispepsija	ulkus želuca i dvanaesnika, gastritis, povraćanje, mučnina, konstipacija, flatulencija	retroperitonealno krvarenje	gastrointestinalno i retroperitonealno krvarenje s fatalnim ishodom, pankreatitis, kolitis (uključujući ulcerozni ili limfocitni kolitis), stomatitis
Poremećaji jetre i žuči				akutno zatajenje jetre, hepatitis, poremećene vrijednosti jetrenih enzima
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	modrice	osip, svrbež, krvarenja na koži (purpura)		bulozni dermatitis (toksična epidermalna nekroliza, Stevens Johnsonov sindrom, erythema multiforme, akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP)), angioedem, sindrom preosjetljivosti izazvane lijekom, osip uzrokovan lijekom s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. DRESS), eritematozni ili eksfolijativni osip, urtikarija, ekcem, lichen planus
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki			ginekomastija	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva				mišićnokoštano krvarenje (hemartroza), artritis, artralgija, mijalgija
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		hematurija		glomerulonefritis, povećanje kreatinina u krvi

Klasifikacija organskih sustava	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko, nepoznato*
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	krvarenje na mjestu punkcije			vrućica
Pretrage		produljeno vrijeme krvarenja, smanjeni broj neutrofila, smanjeni broj trombocita		

* 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

Predoziranje klopido­grelom može produljiti vrijeme krvarenja i naknadno dovesti do komplikacija s krvarenjem. Ako se primijeti krvarenje, treba razmotriti primjerenu terapiju.

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: inhibitori agregacije trombocita izuzev heparina, ATK oznaka: B01AC04.

Mehanizam djelovanja

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

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

Farmakodinamički učinci

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

Klinička djelotvornost i sigurnost

Sigurnost primjene i djelotvornost klopidogrela procijenjena je u 5 dvostrukoslijepih studija koje su uključivale više od 88 000 bolesnika: studija CAPRIE, u kojoj su uspoređivani klopidogrel i ASK, te studije CURE, CLARITY, COMMIT i ACTIVE-A, u kojima je uspoređivano djelovanje klopidogrela u odnosu na placebo, a obje su terapije davane u kombinaciji s ASK i drugom standardnom terapijom.

Nedavni infarkt miokarda (IM), nedavni moždani udar ili utvrđena bolest perifernih arterija

Studija CAPRIE uključivala je 19 185 bolesnika s aterosklerozom koja se manifestirala kao nedavni infarkt miokarda (<35 dana), nedavni ishemijski moždani udar (između 7 dana i 6 mjeseci) ili utvrđena bolest perifernih arterija (BPA). Bolesnici su randomizirani u skupine koje su dnevno primale 75 mg klopidogrela ili 325 mg acetilsalicilatne kiseline na dan te su praćeni od 1 do 3 godine. U podskupini s infarktom miokarda većina je bolesnika prvih nekoliko dana nakon akutnog infarkta miokarda primala ASK.

U usporedbi s ASK, klopidogrel je značajno smanjio incidenciju novih ishemijskih događaja (kombinirani ishod infarkta miokarda, ishemijskog moždanog udara i vaskularne smrti). U analizi ITT (engl. *'intention to treat'*) zabilježeno je 939 slučajeva u skupini koja je primala klopidogrel, a 1020 u skupini koja je primala ASK (relativno smanjenje rizika, RRR – engl. *relative risk reduction* = 8,7% [95% CI: 0,2 do 16,4]; $p=0,045$), što odgovara broju od dodatnih 10 bolesnika kojima je spriječen novi ishemijski događaj na svakih 1000 bolesnika liječenih 2 godine [CI: 0 do 20]. Analiza ukupne smrtnosti, sekundarnog ishoda studije, nije pokazala značajnu razliku između klopidogrela (5,8%) i ASK (6,0%).

U analizi podskupina sačinjenih prema stanju (infarkt miokarda, ishemijski moždani udar, BPA) najveću su korist od liječenja (postignuta statistička značajnost pri $p = 0,003$) imali bolesnici s bolešću perifernih arterija (BPA), posebno oni koji su u anamnezi imali infarkt miokarda (RRR = 23,7%; CI: 8,9 do 36,2), a manja korist (ne značajno različita od učinka ASK) uočena je u bolesnika s moždanim udarom (RRR = 7,3%; CI: -5,7 do 18,7 [$p=0,258$]). U bolesnika koji su u studiju uključeni samo zbog nedavnog infarkta miokarda, klopidogrel je bio brojčano slabiji, ali se statistički nije razlikovao od ASK (RRR = -4,0%; CI: -22,5 do 11,7 [$p=0,639$]). Dodatno, analiza podskupina prema dobi ukazuje da je korist od liječenja klopidogrelom manja u bolesnika iznad 75 godina nego u onih ≤ 75 godina.

Kako kliničko ispitivanje CAPRIE nije za cilj imalo procijeniti djelotvornost u pojedinačnim podskupinama, nije jasno jesu li razlike relativnog smanjenja rizika unutar podskupina stvarne ili su slučajni rezultat.

Akutni koronarni sindrom

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

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

premoštenje (CABG, engl. *Coronary Artery Bypass Graft*). Novi su kardiovaskularni događaji (primarni ishod) spriječeni, sa smanjenjem relativnoga rizika od 22% (CI: 8,6, 33,4), 32% (CI: 12,8, 46,4), 4% (CI: -26,9, 26,7), 6% (CI: -33,5, 34,3) i 14% (CI: -31,6, 44,2) tijekom studijskih razdoblja od 0 do 1 mjesec, 1 do 3 mjeseca, 3 do 6 mjeseci, 6 do 9 mjeseci, odnosno 9 do 12 mjeseci. Tako se, nakon 3 mjeseca, zabilježena korist liječenja kombinacijom klopidogetrela + ASK nije dalje povećavala, dok je opasnost od krvarenja i nadalje postojala (vidjeti dio 4.4.).

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

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

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

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

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

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

Petnaest posto (15,0%) bolesnika u skupini s klopidogetrelom i 21,7% u skupini s placebo dostigli su primarni ishod, što predstavlja apsolutno smanjenje od 6,7% i smanjenje izgleda (engl. *odds reduction*) od 36% u korist klopidogetrela (95% CI: 24, 47%; $p<0,001$), većinom povezano sa smanjenjem okluzije arterija povezanih s infarktom. Ovaj učinak bio je dosljedno prisutan u svim prethodno određenim

podskupinama koje su uključivale dob i spol bolesnika, lokaciju infarkta i tip primijenjenog fibrinolitika ili heparina.

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

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

Fibrilacija atrijsa

Studije ACTIVE-W i ACTIVE-A, zasebna ispitivanja u programu ACTIVE, uključivale su bolesnike s fibrilacijom atrijsa (FA) koji su imali najmanje jedan faktor rizika za krvožilne događaje. Na osnovi uključujućih kriterija liječnici su bolesnike uključili u studiju ACTIVE-W ako su bili kandidati za terapiju antagonistima vitamina K (kao što je varfarin). Studija ACTIVE-A uključivala je bolesnike koji nisu mogli primiti terapiju VKA zbog toga što nisu bili podobni ili nisu željeli primiti terapiju.

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

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

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

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

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

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

Broj bolesnika koji su dostigli primarni ishod (vrijeme do prve pojave moždanog udara, infarkta miokarda, ne-CNS sistemske embolije ili smrti od vaskularnog uzroka) bio je 832 (22,1%) u skupini

liječenju klopidogetrelom + ASK te 924 (24,4%) u skupini placebo + ASK (relativno smanjenje rizika od 11,1%; 95% CI od 2,4% do 19,1%; $p=0,013$), primarno zbog velikog smanjenja incidencije moždanih udara. Moždani udar doživjelo je 296 (7,8%) bolesnika koji su primali klopidogetrel + ASK te 408 (10,8%) bolesnika koji su primali placebo + ASK (relativno smanjenje rizika od 28,4%; 95% CI, 16,8% do 38,3%; $p=0,00001$).

Pedijatrijska populacija

U studiji s postupnim povećanjem doze u 86 novorođenčadi ili dojenčadi u dobi do najviše 24 mjeseca te s rizikom od tromboze (PICOLO), procijenjen je učinak klopidogetrela u konsektivnim dozama od 0,01, 0,1 i 0,2 mg/kg u novorođenčadi i dojenčadi te u dozi od 0,15 mg/kg samo u novorođenčadi. S dozom od 0,2 mg/kg postignut je prosječni postotak inhibicije od 49,3% (5 μ M ADP-om inducirane agregacije trombocita), što je usporedivo s postotkom u odraslih koji uzimaju klopidogetrel u dozi od 75 mg/dnevno.

U randomiziranoj, dvostrukoslijepoj studiji s paralelnim skupinama (CLARINET), 906 pedijatrijskih bolesnika (novorođenčad i dojenčad) s cijanotičnom kongenitalnom bolešću srca ublaženom sistemsko-plućnim arterijskim šantom, bilo je randomizirano u skupinu koje je primala klopidogetrel u dozi od 0,2 mg/kg ($n=467$) ili placebo ($n=439$) zajedno s istodobnom popratnom terapijom sve do drugog operativnog zahvata. Prosječno vrijeme između ugradnje šanta te prve primjene lijeka iz studije bilo je 20 dana. Približno 88% bolesnika istodobno je primalo ASK (u rasponu od 1 do 23 mg/kg/dnevno). Nije bilo značajne razlike među skupinama u primarnom kompozitnom ishodu koji se odnosi na smrt, trombozu šanta ili kardiološku intervenciju prije 120-og dana starosti nakon događaja za koji se smatra da je tromboleške prirode (89 [19,1%] za klopidogetrel skupinu i 90 [20,5%] za placebo skupinu) (vidjeti dio 4.2). Krvarenje je bilo najčešće prijavljena nuspojava u klopidogetrel i placebo skupini, međutim, nije bilo značajne razlike u učestalosti krvarenja među skupinama. U dugotrajnoj nastavnoj studiji o sigurnosti primjene, 26 bolesnika koji su još uvijek imali šant nakon godinu dana starosti, primali su klopidogetrel do 18 mjeseci starosti. Nisu primjećeni problemi vezani uz sigurnost primjene lijeka tijekom ove dugotrajne nastavne studije.

Studije CLARINET i PICOLO provedene su korištenjem konstituirane otopine klopidogetrela. U relativnoj studiji bioraspoloživosti lijeka u odraslih, konstituirana otopina klopidogetrela pokazala je sličan raspon i neznatno veću brzinu apsorpcije glavnog cirkulirajućeg (inaktivnog) metabolita, u usporedbi s tabletom.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon jednokratne i ponovljenih oralnih doza od 75 mg na dan, klopidogetrel se brzo apsorbira. Srednje vršne razine nepromijenjenog klopidogetrela u plazmi (oko 2,2 - 2,5 ng/ml nakon jednokratne oralne doze od 75 mg), postižu se otprilike 45 minuta nakon uzimanja lijeka. Apsorpcija iznosi najmanje 50%, na temelju izlučivanja metabolita klopidogetrela putem mokraće.

Distribucija

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

Biotransformacija

Klopidogetrel se najvećim dijelom metabolizira u jetri. *In vitro* i *in vivo*, klopidogetrel se metabolizira kroz dva glavna metabolička puta: jednim posredovanim esterazom, koji dovodi do hidrolize u neaktivni derivat karboksilne kiseline (koji čini 85% cirkulirajućih metabolita) i drugim posredovanim višestrukim enzimima skupine citokroma P450. Klopidogetrel se prvo metabolizira u intermedijarni metabolit 2-okso-klopidogetrel. Naknadni metabolizam 2-okso-klopidogetrela rezultira nastajanjem aktivnog metabolita, tiolnog derivata klopidogetrela. Aktivni metabolit nastaje većinom putem CYP2C19 uz sudjelovanje nekoliko drugih CYP enzima, uključujući CYP1A2, CYP2B6 i CYP3A4. Aktivni tiolni metabolit, koji je izoliran *in vitro*, brzo se i ireverzibilno veže na receptore na trombocitima i time inhibira agregaciju trombocita.

$C_{\max}$ aktivnog metabolita je dvostruko veći nakon jednokratne udarne doze od 300 mg klopido­gre­la, nego nakon uzimanja doze održavanja od 75 mg tijekom četiri dana. $C_{\max}$ postiže se otprilike 30 do 60 minuta nakon doziranja.

Eliminacija

Nakon oralne doze klopido­gre­la obilježenog s ^{14}C u ljudi, približno 50% doze izlučilo se u mokraću, a približno 46% u stolicu u intervalu od 120 sati nakon doziranja. Nakon jednokratne oralne primjene klopido­gre­la u dozi od 75 mg, poluvijek klopido­gre­la iznosio je otprilike 6 sati. Poluvijek eliminacije glavnog cirkulirajućeg (neaktivnog) metabolita iznosio je 8 sati nakon jednokratne i ponovljene primjene.

Farmakogenetika

CYP2C19 je uključen u formiranje aktivnog metabolita i 2-okso-klopido­gre­l intermedijarnog metabolita. Farmakokinetika i antitrombocitni učinak aktivnog metabolita klopido­gre­la, mjereni u *ex vivo* testovima agregacije trombocita, razlikuju se ovisno o genotipu CYP2C19.

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

U križnoj studiji na 40 zdravih osoba, po 10 iz svake skupine CYP2C19 metabolizatora (ultrabrzi, brzi, umjereni i slabi), procijenjen je farmakokinetički i antitrombocitni odgovor primjenom doze od 300 mg, nakon čega je slijedila doza od 75 mg/dan te primjenom doze od 600 mg, nakon čega je uslijedila doza od 150 mg/dan, u trajanju od ukupno 5 dana (stanje dinamičke ravnoteže). Nisu opažene značajne razlike u izloženosti aktivnom metabolitu i prosječnoj vrijednosti inhibicije agregacije trombocita (IAT) između ultrabrzih, brzih i umjerenih metabolizatorima. U slabih metabolizatora, izloženost aktivnom metabolitu bila je smanjena za 63-71% u usporedbi s brzim metabolizatorima. Nakon režima doziranja od 300 mg/75 mg, antitrombocitni odgovor bio je smanjen u slabih metabolizatora sa srednjom vrijednosti IAT (5 μM ADP) od 24% (nakon 24 sata) te 37% (na dan 5), u usporedbi s vrijednostima IAT-e od 39% (24 sata) i 58% (dan 5) u brzih metabolizatora te 37% (24 sata) i 60% (dan 5) u umjerenih metabolizatora. Kad su slabi metabolizatori primili dozu od 600 mg/150 mg, izloženost aktivnom metabolitu bila je veća nego kod režima doziranja od 300 mg/75 mg. Dodatno, vrijednost IAT iznosila je 32% (24 sata) i 61% (dan 5), što je više nego u slabih metabolizatora koji su primali režim doziranja od 300 mg/75 mg i slično je ostalim skupinama CYP2C19 metabolizatora koje su primale doze od 300 mg/75 mg. U kliničkim studijama nije utvrđen odgovarajući režim doziranja za ovu populaciju bolesnika.

U skladu s gore navedenim rezultatima, metaanaliza koja je uključivala 6 studija sa 335 osoba liječenih klopido­gre­lom u stanju dinamičke ravnoteže, pokazala je da je izloženost aktivnom metabolitu smanjena za 28% u umjerenih metabolizatora te za 72% u slabih metabolizatora, dok je inhibicija agregacije trombocita (5 μM ADP) smanjena uz razlike u vrijednosti IAT-e od 5,9%, odnosno 21,4%, u usporedbi s brzim metabolizatorima.

Utjecaj CYP2C19 genotipa na kliničke ishode u bolesnika liječenih klopido­gre­lom nije procijenjen u prospektivnim, randomiziranim, kontroliranim ispitivanjima. Međutim, postoji veći broj retrospektivnih analiza za procjenu ovog učinka u bolesnika liječenih klopido­gre­lom 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 studija.

U studiji TRITON-TIMI 38 i 3 kohortne studije (Collet, Sibbing, Giusti), stopa kardiovaskularnih događaja (smrt, infarkt miokarda i moždani udar) ili tromboze stenta bila je veća u kombiniranoj skupini bolesnika sa statusom umjerenih ili slabih metabolizatora nego u brzih metabolizatora.

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

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

Niti jedna od ovih analiza nije bila odgovarajuće veličine kako bi se otkrile moguće razlike u ishodu u slabih metabolizatora.

Posebne populacije

Farmakokinetika aktivnog metabolita klopidogrela nije poznata za sljedeće posebne skupine bolesnika.

Oštećenje funkcije bubrega

Nakon ponovljenih doza od 75 mg klopidogrela na dan, 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) nego u zdravih ispitanika, iako je produljenje vremena krvarenja bilo slično onom zabilježenom u zdravih bolesnika koji su primali 75 mg klopidogrela na dan. Osim toga, klinička podnošljivost bila je dobra u svih bolesnika.

Oštećenje funkcije jetre

Nakon ponovljenih dnevnih doza klopidogrela od 75 mg tijekom deset dana, u bolesnika s teško oštećenom funkcijom jetre inhibicija ADP-om inducirane agregacije trombocita bila je slična u usporedbi sa zdravim ispitanicima. Srednje produljenje vremena krvarenja također je bilo slično u obje skupine.

Rasa

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

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Tijekom nekliničkih ispitivanja na štakorima i babunima, najčešće zabilježeni učinci bile su promjene na jetri. One su se javljale pri dozama koje su odgovarale barem 25 puta većoj od izloženosti od one u bolesnika koji su primali kliničku dozu od 75 mg klopidogrela na dan i bile su posljedice učinka na jetrene metaboličke enzime. Učinak na jetrene metaboličke enzime nije primijećen u ljudi koji su primali terapijske doze klopidogrela.

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

Nije bilo dokaza o kancerogenim učincima kad se klopidogrel davao miševima 78 tjedana i štakorima 104 tjedna u dozama do 77 mg/kg na dan (što predstavlja barem 25 puta veću izloženost nego u ljudi koji primaju kliničku dozu od 75 mg/dan).

Klopidogrel je testiran u mnogim genotoksičnim studijama *in vivo* i *in vitro* i nije pokazao genotoksičnu aktivnost.

Klopidogrel nije imao štetnih učinaka na fertilitet muških i ženskih štakora i nije pokazao teratogene učinke na štakorima i kunićima. Kad se davao ženjkama štakora u vrijeme dojenja, klopidogrel je izazivao neznatno kašnjenje u razvitku mladunčadi. Specifične farmakokinetičke studije provedene s radioaktivno označenim klopidogrelom pokazale su da se izvorna tvar ili njezini metaboliti izlučuju u mlijeko. Stoga se ne može isključiti izravni (slaba toksičnost) ili neizravni (loš okus) učinak.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

celuloza, mikrokristalična
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
krospovidon (tip A)
makrogol 6000
ricinusovo ulje, hidrogenirano

Film-ovojnica:

Poli(vinilni alkohol)
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, crveni (E172)
željezov oksid, žuti (E172)
talk
makrogol 3000

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage i svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

OPA/Al/PVC-Al blisteri koji sadrže 28, 30, 50, 56, 84, 90 i 100 filmom obloženih tableta ili perforirani blisteri djeljivi na jedinične doze (OPA/Al/PVC-Al) koji sadrže 28x1, 28x1 (kalendarsko pakovanje), 30x1, 50x1, 56x1, 84x1, 90x1 i 100x1 filmom obloženih tableta u kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HCS bvba
H. Kennisstraat 53
B-2650 Edegem
Belgija

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

EU/1/10/651/001	Kutija sa 28 filmom obloženih tableta u OPA/Al/PVC - Al blisteru
EU/1/10/651/002	Kutija sa 30 filmom obloženih tableta u OPA/Al/PVC - Al blisteru

EU/1/10/651/003	Kutija sa 50 filmom obloženih tableta u OPA/Al/PVC - Al blisteru
EU/1/10/651/004	Kutija sa 56 filmom obloženih tableta u OPA/Al/PVC - Al blisteru
EU/1/10/651/005	Kutija sa 84 filmom obloženih tablete u OPA/Al/PVC - Al blisteru
EU/1/10/651/006	Kutija sa 90 filmom obloženih tableta u OPA/Al/PVC - Al blisteru
EU/1/10/651/007	Kutija sa 100 filmom obloženih tableta u OPA/Al/PVC - Al blisteru
EU/1/10/651/008	Kutije sa 28x1 filmom obloženih tableta u OPA/Al/PVC - Al perforiranim blisterima djeljivim na jedinične doze
EU/1/10/651/009	Kutije sa 28x1 filmom obloženih tableta u OPA/Al/PVC - Al perforiranim blisterima djeljivim na jedinične doze (kalendarsko pakovanje)
EU/1/10/651/010	Kutije sa 30x1 filmom obloženih tableta u OPA/Al/PVC - Al perforiranim blisterima djeljivim na jedinične doze
EU/1/10/651/011	Kutije sa 50x1 filmom obloženih tableta u OPA/Al/PVC - Al perforiranim blisterima djeljivim na jedinične doze
EU/1/10/651/012	Kutije sa 56x1 filmom obloženih tableta u OPA/Al/PVC - Al perforiranim blisterima djeljivim na jedinične doze
EU/1/10/651/013	Kutije sa 84x1 filmom obloženih tableta u OPA/Al/PVC - Al perforiranim blisterima djeljivim na jedinične doze
EU/1/10/651/014	Kutije sa 90x1 filmom obloženih tableta u OPA/Al/PVC – Al perforiranim blisterima djeljivim na jedinične doze
EU/1/10/651/015	Kutije sa 100x1 filmom obloženih tableta u OPA/Al/PVC - Al perforiranim blisterima djeljivim na jedinične doze

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 28. listopada 2010.

Datum posljednje obnove odobrenja: 16. lipnja 2015

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

<DD mjesec GGGG>

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

PRILOG II

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

A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANA UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

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

- **Periodička izvješća o neškodljivosti**

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

- **Farmakovigilancijski sustav**

Nositelj odobrenja mora osigurati da je farmakovigilancijski sustav, prikazan u Modulu 1.8.1. nositelja odobrenja, ustrojen i funkcionalan prije i za vrijeme dok je lijek na tržištu.

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

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nije primjenjivo.

PRILOG III
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKO PAKIRANJE****1. NAZIV LIJEKA**

Klopidogrel HCS 75 mg filmom obložene tablete
klopidogrel

2. NAVOĐENJE DJELATNE (IH) TVARI

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

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: hidrogenirano ricinusovo ulje.
Vidjeti uputu o lijeku za detaljnije informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

28 filmom obloženih tableta
28x1 filmom obloženih tableta
30 filmom obloženih tableta
30x1 filmom obloženih tableta
50 filmom obloženih tableta
50x1 filmom obloženih tableta
56 filmom obloženih tableta
56x1 filmom obloženih tableta
84 filmom obložene tablete
84x1 filmom obloženih tableta
90 filmom obloženih tableta
90x1 filmom obloženih tableta
100 filmom obloženih tableta
100x1 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

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

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage i svjetlosti.

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**

HCS bvba
H. Kennisstraat 53
B-2650 Edegem
Belgija

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

EU/1/10/651/001	28 filmom obloženih tableta
EU/1/10/651/002	30 filmom obloženih tableta
EU/1/10/651/003	50 filmom obloženih tableta
EU/1/10/651/004	56 filmom obloženih tableta
EU/1/10/651/005	84 filmom obloženih tableta
EU/1/10/651/006	90 filmom obloženih tableta
EU/1/10/651/007	100 filmom obloženih tableta
EU/1/10/651/008	28x1 filmom obloženih tableta
EU/1/10/651/009	28x1 filmom obloženih tableta (kalendarsko pakovanje)
EU/1/10/651/010	30x1 filmom obloženih tableta
EU/1/10/651/011	50x1 filmom obloženih tableta
EU/1/10/651/012	56x1 filmom obloženih tableta
EU/1/10/651/013	84x1 filmom obloženih tableta
EU/1/10/651/014	90x1 filmom obloženih tableta
EU/1/10/651/015	100x1 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

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

Klopidogrel HCS 75 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER (28, 28x1, 30, 30x1, 50, 50x1, 56, 56x1, 84, 84x1, 90 90x1, 100, 100x1 filmom obloženih tableta)

1. NAZIV LIJEKA

Klopidogrel HCS 75 mg filmom obložene tablete
klopidogrel

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HCS bvba

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

(BLISTER 28x1 filmom obloženih tableta-kalendarsko pakiranje)

1. NAZIV LIJEKA

Klopidogrel HCS 75 mg filmom obložene tablete
klopidogrel

2. IME NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HCS bvba

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Pon
Uto
Sri
Čet
Pet
Sub
Ned

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije a za korisnika

Klopidogrel HCS 75 mg filmom obložene tablete klopidogrel

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

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovo 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 HCS i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Klopidogrel HCS
3. Kako uzimati Klopidogrel HCS
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Klopidogrel HCS
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Klopidogrel HCS i za što se koristi

Klopidogrel HCS sadrži klopidogrel i pripada skupini lijekova koji se nazivaju antitrombocitni lijekovi. Trombociti su vrlo mala krvna tjelešca, tzv. krvne pločice, koje se nakupljaju tijekom zgrušavanja krvi. Sprječavanjem tog nakupljanja, antitrombocitni lijekovi smanjuju mogućnost stvaranja krvnih ugrušaka (proces zvan tromboza).

Klopidogrel HCS uzimaju odrasli za sprječavanje stvaranja krvnih ugrušaka (tromba) u otvrdnutim krvnim žilama (arterijama), a taj poremećaj zove se aterotromboza i može dovesti do aterotrombotičkih događaja (kao što su moždani udar, srčani udar ili smrt).

Klopidogrel HCS Vam je propisan za sprječavanje stvaranja krvnih ugrušaka i smanjivanje opasnosti od ovih ozbiljnih događaja jer:

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

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Klopidogrel HCS

Nemojte uzimati Klopidogrel HCS:

- ako ste alergični na klopidogrel ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

- ako imate poremećaj koji izaziva krvarenje, kao što je, primjerice, čir želuca ili krvarenje u mozgu.
- ako patite od teške bolesti jetre.

Ako se bilo što od navedenog odnosi na Vas ili ako niste sigurni, obratite se svom liječniku prije uzimanja lijeka Klopido[®] HCS.

Upozorenja i mjere opreza

Ako se na Vas odnosi bilo koje od stanja navedenih u daljnjem tekstu, morate obavijestiti liječnika prije nego što uzmete Klopido[®] HCS:

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

Dok uzimate Klopido[®] HCS:

- Obavijestite svog liječnika ako planirate kirurški zahvat (uključujući stomatološke zahvate).
- Također, odmah obavijestite svog liječnika ako se pojavi medicinsko stanje (koje se naziva "trombotična trombocitopenična purpura" ili "TTP") sa simptomima koji uključuju vrućicu i potkožne modrice koje se mogu pojaviti kao crvene točkice, sa ili bez neobjašnjivog teškog umora, zbunjenosti i žute boje kože ili očiju (žutica) (vidjeti dio 4. "Moguće nuspojave").
- Ako se porežete ili ozlijedite, možda će biti potrebno više vremena da se krvarenje zaustavi. To je povezano s načinom na koji lijek djeluje, jer sprječava mogućnost stvaranja krvnih ugrušaka. Ne trebate biti zabrinuti zbog manjih posjekotina ili ozljeda, primjerice porezotina nastalih tijekom brijanja. Ako ste ipak zabrinuti zbog krvarenja, odmah obavijestite svog liječnika (vidjeti dio 4. "Moguće nuspojave").
- liječnik će možda odrediti da Vam se naprave pretrage krvi.

Djeca i adolescenti

Nemojte dati ovaj lijek djeci (mlađoj od 12 godina) jer ne djeluje.

Drugi lijekovi i Klopido[®] HCS

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

Neki lijekovi mogu utjecati na djelovanje lijeka Klopido[®] HCS i obratno.

Posebno je važno obavijestiti liječnika ako uzimate

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

- moklobemid, lijek za liječenje depresije,
- repaglinid, lijek za liječenje dijabetesa,
- paklitaksel, lijek za liječenje raka.

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

Trudnoća i dojenje

Ne preporučuje se uzimanje lijeka **Klopido[®]grel HCS** za vrijeme trudnoće.

Ako ste trudni ili sumnjate na trudnoću, obavijestite svog liječnika ili ljekarnika prije nego što uzmete Klopido[®]grel HCS. Ako zatrudnite za vrijeme uzimanja lijeka Klopido[®]grel HCS, odmah se posavjetujte s liječnikom jer nije preporučeno uzimati klopido[®]grel za vrijeme trudnoće.

Dok uzimate ovaj lijek, ne biste smjeli dojiti.

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

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

Upravljanje vozilima i strojevima

Klopido[®]grel HCS ne bi trebao utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima ili strojevima.

Klopido[®]grel HCS sadrži hidrogenirano ricinusovo ulje

To može uzrokovati želučane tegobe i proljev.

3. Kako uzimati Klopido[®]grel HCS

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

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

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

Lijek Klopido[®]grel HCS trebate uzimati sve dok Vam ga liječnik propisuje.

Ako uzmete više tableta Klopido[®]grel HCS nego što ste trebali

Odmah se morate javiti liječniku ili u najbliži odjel hitne medicinske pomoći zbog povećanog rizika od krvarenja.

Ako ste zaboravili uzeti Klopido[®]grel HCS

Ako zaboravite uzeti jednu dozu lijeka Klopido[®]grel HCS, ali se toga sjetite u roku od 12 sati, odmah uzmite tabletu, a sljedeću tabletu uzmite u uobičajeno vrijeme.

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

Na pakiranju od 28x1 tableta možete pomoću kalendara otisnutog na blisteru provjeriti dan kada ste zadnji put uzeli tabletu Klopido[®]grel HCS.

Ako prestanete uzimati Klopidogrel HCS

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

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

4. Moguće nuspojave

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

Odmah se obratite svom liječniku ako primijetite:

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

Najčešća nuspojava lijeka Klopidogrel HCS jest krvarenje.

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

Ako pri uzimanju lijeka Klopidogrel HCS imate produljeno krvarenje

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

Ostale nuspojave uključuju:

Česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba):

Proljev, bol u trbuhu, loša probava ili žgaravica.

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

Glavobolja, čir želuca, povraćanje, mučnina, zatvor, povećano stvaranje plinova u želucu ili crijevima, osip, svrbež, omaglica, osjećaj trnaca i utrnulosti.

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

Vrtoglavica, povećanje grudi u muškaraca.

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

Žutica; jaka bol u trbuhu s bolovima u leđima ili bez njih; vrućica, teškoće pri disanju, ponekad povezane s kašljem; generalizirane alergijske reakcije (primjerice, sveukupni osjećaj vrućine s iznenadnom općom nelagodom do nesvjestice); oticanje u ustima; mjehurići na koži; kožne alergijske reakcije; upala u usnoj šupljini (stomatitis); pad krvnoga tlaka; zbunjenoost; halucinacije; bol u zglobovima; bol u mišićima, poremećaj okusa ili gubitak osjeta okusa hrane.

Nuspojave s nepoznatom učestalošću (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka): reakcije preosjetljivosti s bolovima u prsnoj koži ili trbuhu.

Također, Vaš liječnik može naći promjene u nalazima 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 Klopidogrel HCS

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

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

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage i svjetlosti.

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 Klopidogrel HCS sadrži

- Djelatna tvar je klopidogrel. Jedna filmom obložena tableta sadrži 75 mg klopidogrela (u obliku klopidogrelklorida).
- Drugi sastojci su (vidjeti dio 2. "Klopidogrel HCS sadrži hidrogenirano ricinusovo ulje"):
 - Jezgra tablete: mikrokristalična celuloza, koloidni, bezvodni silicijev dioksid, krosповidon (tip A), makrogol 6000 i hidrogenirano ricinusovo ulje.
 - Ovojnica tablete: poli(vinilni alkohol), titanijev dioksid (E171), crveni željezov oksid (E172), žuti željezov oksid (E172), talk i makrogol 3000

Kako Klopidogrel HCS izgleda i sadržaj pakiranja

Ružičaste, okrugle blago ispupčene filmom obložene tablete.

Dostupne su kutije sa 28, 30, 50, 56, 84, 90 ili 100 filmom obloženih tableta u blisteru ili kutije sa 28x1, 28x1 (kalendarsko pakovanje), 30x1, 50x1, 56x1, 84x1, 90x1 i 100x1 filmom obloženih tableta u perforiranim blisterima djeljivim na jedinične doze.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijekau promet

HCS bvba, H. Kennisstraat 53, B 2650 Edegem, Belgija

Proizvođač

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: (+49) 731 402 08

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech
Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

Teva Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 72 79 099

España

TEVA PHARMA, S.L.U.
Tel: +(34) 91 387 32 80

France

Teva Santé
Tél: +(33) 1 55 91 7800

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 (0)51 321 740

Ísland

ratiopharm Oy
Finnland
Sími: +358 20 180 5900

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +(39) 028917981

Κύπρος

Teva Ελλάς Α.Ε.
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 72 79 099

Luxembourg/Luxemburg

ratiopharm GmbH
Allemagne/Deutschland
Tél: +49 731 402 02

Magyarország

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

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +353 51 321740

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 800 0228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: 47 66 77 55 90

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43/1/97007-0

Polska

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

Portugal

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

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +4021 230 65 24

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +(46) 42 12 11 00

Latvija

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā

Tel: +371 67 323 666

United Kingdom

Teva UK Limited

Tel: +44(0) 1977 628500

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

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