

Lijek koji više nije odobren

PRILOG I
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Klopidoĝrel ratiopharm GmbH 75 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 75 mg klopidoĝrela (u obliku klopidoĝrelbesilata).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna filmom obložena tableta sadrži 3,80 mg hidrogeniranog ricinusovog ulja.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Bijele do gotovo bijele, mramorne, okrugle i bikonveksne filmom obložene tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Klopidoĝrel je indiciran kod odraslih za sekundarnu prevenciju aterotrombotičkih događaja 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.

Za dodatne informacije vidjeti dio 5.1.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

- Odrasli i starije osobe

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

Propuštena doza:

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

Način primjene

Za primjenu kroz usta.

Može se uzimati uz obrok ili bez obroka.

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Krvarenje i hematološki poremećaji

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

Ako se bolesnik planira podvrgnuti elektivnom kirurškom zahvatu pa antitrombocitni učinak trenutno nije poželjan, davanje klopidogetrela treba prekinuti 7 dana prije zahvata. Bolesnici moraju obavijestiti liječnika i stomatologa o uzimanju klopidogetrela prije nego se planira bilo kakav kirurški zahvat i prije nego se započne uzimati bilo koji novi lijek. Klopidogetrel produljuje vrijeme krvarenja i mora se davati s oprezom bolesnicima koji imaju lezije s mogućnošću krvarenja (osobito gastrointestinalne i intraokularne).

Bolesnicima koji uzimaju klopidogetrel (kao monoterapiju ili u kombinaciji s ASK) potrebno je objasniti da će krvarenje možda trajati dulje nego obično i da moraju obavijestiti liječnika o bilo kakvom neočekivanom krvarenju (s obzirom na mjesto i trajanje krvarenja).

Trombotična trombocitopenična purpura (TTP)

Trombotična trombocitopenična purpura (TTP) zabilježena je vrlo rijetko nakon primjene klopidogetrela, 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 klopidogetrela 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 klopidogetrela treba prekinuti.

Nedavni ishemijski moždani udar

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

Citokrom P450 2C19 (CYP2C19)

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

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

Oštećenje funkcije bubrega

Terapijsko iskustvo s klopidogetrelom u bolesnika s narušenom funkcijom bubrega je ograničeno. Stoga se tim bolesnicima klopidogetrel 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).

Pomoćna(e) tvar(i)

Ricinusovo ulje

Klopido­grel ratiopharm GmbH sadrži hidrogenirano ricinusovo ulje koje može uzrokovati nadražaj želuca i proljev.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

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

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

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

Acetilsalicilatna kiselina (ASK): ASK nije utjecala na promjenu klopido­grelom posredovane inhibicije ADP-om inducirane agregacije trombocita, ali je klopido­grel potencirao učinak ASK na agregaciju trombocita posredovanu kolagenom. Međutim, istodobna primjena 500 mg ASK dva puta dnevno tijekom jednog dana nije značajno produljila vrijeme krvarenja već produljeno uzimanjem klopido­grela. Farmakodinamička interakcija između klopido­grela i acetilsalicilatne kiseline moguća je i ona može povećati rizik od krvarenja. Zbog toga je kod istodobne primjene potreban oprez (vidjeti dio 4.4). Međutim, klopido­grel i ASK su se istodobno primjenjivali u trajanju do jedne godine (vidjeti dio 5.1).

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

Trombolitici: sigurnost istodobne primjene klopido­grela, fibrinskih ili afibrinskih specifičnih trombolitika i heparina procjenjivala se u bolesnika s akutnim infarktom miokarda. Incidencija klinički značajnog krvarenja bila je slična onoj 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 klopido­gre­l do svog aktivnog metabolita djelomično metabolizira putem CYP2C19, očekuje se da će primjena lijekova koji inhibiraju aktivnost ovog enzima rezultirati smanjenim razinama aktivnog metabolita klopido­gre­la. Klinički značaj ove interakcije nije jasan. Kao mjera opreza, ne preporučuje se istodobna primjena klopido­gre­la i lijekova koji su jaki ili umjereni inhibitori CYP2C19 (vidjeti dio 4.4 i 5.2).

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

Značajno niža izloženost aktivnom metabolitu klopido­gre­la i smanjena inhibicija trombocita opaženi su u bolesnika zaraženih HIV-om koji su liječeni antiretrovirusnim terapijama (ART) pojačanim ritonaviro­m ili kobicistatom. Iako klinički značaj ovih nalaza nije jasan, zabilježene su spontane prijave slučajeva u kojima su bolesnici zaraženi HIV-om a liječeni pojačanim ART-om, doživjeli ponovnu okluziju nakon uspostavljanja prohodnosti ili doživjeli trombozu tijekom razdoblja liječenja udarnom dozom klopido­gre­la. Izloženost klopido­gre­lu i prosječna inhibicija trombocita mogu se smanjiti istodobnom primjenom ritonavira. Stoga istodobnu primjenu klopido­gre­la s pojačanim terapijama ARTa treba izbjegavati.

Inhibitori protonske pumpe (IPP):

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

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

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

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

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

Ostali lijekovi:

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

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

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

Lijekovi koji su supstrati CYP2C8: Pokazalo se da 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).

Osim gore opisanih interakcija specifičnih lijekova, nisu provedena ispitivanja interakcija klopidogrela s nekim lijekovima koji se obično propisuju bolesnicima s aterotrombotskom bolesti.

Međutim, bolesnici koji su sudjelovali u kliničkim ispitivanjima s klopidogrelom istodobno su primali niz lijekova, među kojima su bili diuretici, beta blokatori, ACE inhibitori, antagonisti kalcija, lijekovi za snižavanje kolesterola, koronarni vazodilatatori, antidijabetici (uključujući inzulin), antiepileptici te antagonisti glikoproteina IIb/IIIa, bez znakova klinički značajnih štetnih interakcija.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

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

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

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se klopidogrel u majčino mlijeko. Ispitivanja na životinjama pokazala su da se klopidogrel izlučuje u mlijeko. Kao mjera opreza, treba prestati s dojenjem za vrijeme liječenja klopidogrelom.

Plodnost

U ispitivanjima na životinjama, klopidogrel nije imao utjecaj na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Klopidogrel ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak profila sigurnosti primjene

Sigurnost primjene klopidogrela ispitana je na više od 42 000 bolesnika koji su sudjelovali u kliničkim ispitivanjima, uključujući više od 9000 bolesnika koji su lijek primali godinu ili više dana. Podaci za klopidogrel u dozi od 75 mg/dan bili su slični podacima za ASK u dozi od 325 mg/dan u CAPRIE studiji, bez obzira na dob, spol ili rasu. Klinički značajne nuspojave opažene u studijama CAPRIE, CURE, CLARITY i COMMIT opisane su u daljnjem tekstu. Uz iskustvo iz kliničkih ispitivanja, nuspojave su se prijavljivale i spontano.

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

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

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

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

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

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 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)*
Psihijatrijski poremećaji				Halucinacije, konfuzija
Poremećaji živčanog sustava		Intrakranijalno krvarenje (prijavljeni su neki slučajevi s fatalnim ishodom) glavobolja, parestezija, omaglica		Poremećaj okusa, ageuzija

Klasifikacija organskih sustava	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko, nepoznato*
Poremećaji oka		Krvarenje u oku (spojnica, unutrašnjost oka, mrežnica)		
Poremećaji uha i labirinta			Vrtoglavica	
Krvožilni poremećaji	Hematomi			Ozbiljno krvarenje, krvarenje kirurške rane, vaskulitis, hipotenzija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	Epistaksa			Krvarenje u dišnome sustavu (hemoptiza, plućno krvarenje), bronhospazam, intersticijski pneumonitis, eozinofilna pneumonija
Poremećaji probavnog sustava	Gastro-intestinalno krvarenje, proljev, bol u trbuhu, dispepsija	Ulkus želuca i dvanaesnika, gastritis, povraćanje, mučnina, konstipacija, flatulencija	Retroperitonealno krvarenje	Gastrointestinalno i retroperitonealno krvarenje s fatalnim ishodom, pankreatitis, kolitis (uključujući ulcerozni ili limfocitni kolitis), stomatitis
Poremećaji jetre i žuči				Akutno zatajenje jetre, hepatitis, abnormalni nalazi jetrene funkcije
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Modrice	Osip, svrbež, krvarenja na koži (purpura)		Bulozni dermatitis (toksična epidermalna nekroliza, Stevens Johnsonov sindrom, erythema multiforme, akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP)), angioedem, sindrom preosjetljivosti izazvane lijekom, osip uzrokovan lijekom s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. DRESS), eritematozni ili ekfolijativni osip, urtikarija, ekcem, lichen planus
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki			ginekomastija	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva				Mišićnokoštano krvarenje (hemartroza), artritis, artralgija, mijalgija

Klasifikacija organskih sustava	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko, nepoznato*
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		Hematurija		Glomerulonefritis, povećanje kreatinina u krvi
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“.

Prijava sumnji na nuspojave

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 izazvati produljenje vremena krvarenja i posljedičnog krvarenja kao komplikacije. 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 ADP-om posredovano aktiviranje kompleksa GPIIb/IIIa, inhibirajući tako agregaciju trombocita. Zbog ireverzibilnog vezanja, izloženi trombociti zahvaćeni su ovim učinkom do kraja svog životnog vijeka (oko 7-10 dana), a povrat normalne funkcije trombocita događa se brzinom koja odgovara brzini stvaranja novih trombocita. 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 prvoga dana; to se progresivno pojačava i dostiže stanje dinamičke ravnoteže

između dana 3 i dana 7. U stanju dinamičke ravnoteže prosječna opažena razina inhibicije, uz dozu od 75 mg dnevno, iznosi između 40% i 60%. Agregacija trombocita i vrijeme krvarenja postupno se vraćaju na početne vrijednosti, obično unutar 5 dana nakon prekida uzimanja lijeka.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Sigurnost primjene i djelotvornost klopidogrela procijenjena je u 4 dvostrukoslijepa studije koje su uključivale preko 80 000 bolesnika: studija CAPRIE, u kojoj se uspoređivao klopidogrel i ASK te CURE, CLARITY i COMMIT studije, u kojima se uspoređivalo djelovanje klopidogrela prema placebo, s tim da su obje terapije davane u kombinaciji s ASK i drugom standardnom terapijom.

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

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

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

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

Kako kliničko ispitivanje CAPRIE nije za cilj imalo procijeniti djelotvornost u pojedinačnim podskupinama, nije jasno jesu li razlike relativnog smanjenja rizika unutar podskupina stvarne ili su 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. Uključujući kriteriji su bili promjene u EKG-u povezane s novom ishemijom ili povećane vrijednosti srčanih enzima, ili troponin I ili T barem dva puta veći od gornje granice normalnih vrijednosti. Bolesnici su randomizirani u skupine koje su primale klopidogrel (udarna doza od 300 mg, a nakon toga 75 mg/dan, $N=6259$) ili placebo ($N=6303$), oboje u kombinaciji s ASK (75 do 325 mg jedanput dnevno) i drugom standardnom terapijom. Bolesnici su lijek primali do jedne godine. U studiji CURE 823 (6,6%) bolesnika istodobno je primalo antagoniste receptora GPIIb/IIIa. Heparin je primalo više od 90% bolesnika, a na relativni stupanj krvarenja u skupini koja je primala klopidogrel i onoj koja je primala placebo nije značajno utjecalo istodobno liječenje heparinom.

Broj bolesnika koji su doživjeli primarni ishod [kardiovaskularna smrt, infarkt miokarda ili moždani udar] bio je 582 (9,3%) u skupini koja je primala klopido­grel i 719 (11,4%) u skupini koja je primala placebo, uz 20%-tno smanjenje relativnog rizika (95% CI od 10% do 28%; $p=0,00009$) u skupini koja se liječila klopido­grelom (17% smanjenje relativnoga rizika u bolesnika koji su liječeni konzervativno, 29% u bolesnika podvrgnutih perkutanoj transluminalnoj koronarnoj angioplastici (PTCA) sa ili bez ugradnje stenta i 10% za bolesnike kojima je obavljeno aortokoronarno premoštenje (CABG, engl. Coronary Artery Bypass Graft). Novi su kardiovaskularni događaji (primarni ishod) spriječeni, sa smanjenjem relativnoga rizika od 22% (CI: 8,6, 33,4), 32% (CI: 12,8, 46,4), 4% (CI: -26,9, 26,7), 6% (CI: -33,5, 34,3) i 14% (CI: -31,6, 44,2) tijekom studijskih razdoblja od 0 do 1 mjesec, 1 do 3 mjeseca, 3 do 6 mjeseci, 6 do 9 mjeseci, odnosno 9 do 12 mjeseci. Tako se, nakon 3 mjeseca, zabilježena korist liječenja kombinacijom klopido­grela + ASK nije dalje povećavala, dok je opasnost od krvarenja i nadalje postojala (vidjeti dio 4.4).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Prelazak s potentnijeg inhibitora P2Y₁₂ receptora na klopidogrel 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 TROPICALACS, 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 ishemijsku 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 ispituju 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 klopidogrela (de-eskalirana dvojnica antitrombotična 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 sa de-eskaliranim DAPT-om i 318 bolesnika (98,5%) u skupini sa 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 sa de-eskaliranim DAPT-om i u 85 bolesnika (26,3%) u skupini s nepromijenjenim DAPT-om. 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 sa 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 sa 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) ($n=1309$) ili prasugrel u dozi od 5 ili 10 mg/dan (dan 0-7) nakon čega su prebačeni na de-eskaliranu terapiju - klopidogetrel u dozi od 75 mg/dan (dan 8-14) ($n=1309$) 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 klopidogetrelom u dozi od 75 mg/dan još 11,5 mjeseci. Dakle, u skupini sa deeskalacijom vođenoj na temelju vrijednosti HPR-a, bolesnici su primali ili prasugrel (40%) ili klopidogetrel (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 sa 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

U studiji s postupnim povećanjem doze na 86 novorođenčadi ili dojenčadi u dobi do najviše 24 mjeseca te s rizikom od tromboze (PICOLO), procijenjen je učinak 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 da primaju 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 trombološke 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 klopido grel do 18 mjeseci starosti. Nisu primjećeni problemi vezani uz sigurnost primjene lijeka tijekom ove dugotrajne nastavne studije.

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

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon jednokratne i ponovljene oralne doze od 75 mg dnevno, klopido grel se brzo apsorbira. Srednje vršne razine nepromijenjenog klopido grela 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 klopido grela putem mokraće.

Distribucija

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

Biotransformacija

Klopido grel se najvećim dijelom metabolizira u jetri. *In vitro* i *in vivo*, klopido grel se metabolizira kroz dva glavna metabolička puta: jednim posredovanim esterazom, koji dovodi do hidrolize u neaktivni derivat karboksilne kiseline (koji čini 85% cirkulirajućih metabolita) i drugim posredovanim višestrukim enzimima skupine citokrom P450. Klopido grel se prvo metabolizira u intermedijarni metabolit 2-okso-klopido grel . Naknadni metabolizam 2-okso-klopido grela rezultira nastajanjem aktivnog metabolita, tiolnog derivata klopido grela . 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 klopido grela , 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 klopido grela 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 klopido grela u dozi od 75 mg, poluvijek klopido grela 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-klopido grel intermedijarnog metabolita. Farmakokinetika i antitrombocitni učinak aktivnog metabolita klopido grela , mjereni u *ex vivo* testovima agregacije trombocita, razlikuju se ovisno o genotipu CYP2C19.

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

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

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

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

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

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

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

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

Posebne populacije

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

Oštećenje funkcije bubrega

Nakon ponovljenih doza od 75 mg klopidogetrela 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 bolesnika koji su primali 75 mg klopidogetrela dnevno. Osim toga, klinička podnošljivost bila je dobra u svih bolesnika.

Oštećenje funkcije jetre

Nakon ponovljenih dnevnih doza klopidogetrela 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 klopidozela na dan i bile su posljedice učinka na jetrene metaboličke enzime. Učinak na jetrene metaboličke enzime nije primijećen u ljudi koji su primali terapijske doze klopidozela.

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

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

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

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

makrogol 6000
celuloza, mikrokristalična (E460)
krospovidon tip A
ricinusovo ulje, hidrogenirano

Film ovojnice:

makrogol 6000
etilceluloza
titanijev dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Čuvati u originalnom blisteru radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Al/Al blisteri, koji sadrže 7, 14, 28, 30, 50, 84, 90 i 100 filmom obloženih tableta, pakirani u kartonske kutije.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtijeva

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Archie Samuel s.r.o.

Slunná 16

61700 Brno

Češka Republika

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

EU/1/09/541/001 - Kutije sa 14 filmom obloženih tableta u Al/Al blisterima

EU/1/09/541/002 - Kutije sa 28 filmom obloženih tableta u Al/Al blisterima

EU/1/09/541/003 - Kutije sa 30 filmom obloženih tableta u Al/Al blisterima

EU/1/09/541/004 - Kutije sa 50 filmom obloženih tableta u Al/Al blisterima

EU/1/09/541/005 - Kutije sa 84 filmom obloženih tableta u Al/Al blisterima

EU/1/09/541/006 - Kutije sa 90 filmom obloženih tableta u Al/Al blisterima

EU/1/09/541/007 - Kutije sa 100 filmom obloženih tableta u Al/Al blisterima

EU/1/09/541/008 - Kutije sa 7 filmom obloženih tableta u Al/Al blisterima

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 28.07.2009.

Datum posljednje obnove odobrenja: 22.05.2014.

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

A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Strasse 3
89143 Blaubeuren
Njemačka

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

Farmakovigilancijski sustav

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

Periodička izvješća o neškodljivosti

U trenutku izdavanja odobrenja za ovaj lijek podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti nije potrebno. Nositelj odobrenja će periodička izvješća o neškodljivosti podnositi ako je lijek uvršten u referentni popis datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107(c) stavkom 7 Direktive 2001/83/EZ i objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

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

Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nije primjenjivo.

Zahtjev se temelji na referentnom lijeku za koji nisu potrebne sigurnosne mjere za dodatnu minimizaciju rizika.

PRILOG III
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

Lijek koji više nije odobren

A. OZNAČIVANJE

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKO PAKIRANJE

1. NAZIV LIJEKA

Klopidogrel ratiopharm GmbH 75 mg filmom obložene tablete
klopidogrel

2. NAVOĐENJE DJELATNE (IH) TVARI

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

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži hidrogenirano ricinusovo ulje. Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

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

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

kroz usta

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Čuvati u originalnom blisteru radi zaštite od vlage.

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

Archie Samuel s.r.o.
Slunná 16
61700 Brno
Češka Republika

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

EU/1/09/541/001 - 14 filmom obloženih tableta
EU/1/09/541/002 - 28 filmom obloženih tableta
EU/1/09/541/003 - 30 filmom obloženih tableta
EU/1/09/541/004 - 50 filmom obloženih tableta
EU/1/09/541/005 - 84 filmom obloženih tableta
EU/1/09/541/006 - 90 filmom obloženih tableta
EU/1/09/541/007 - 100 filmom obloženih tableta
EU/1/09/541/008 - 7 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 ratiopharm GmbH 75 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC:

SN:

NN:

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Klopido[®]grel ratiopharm GmbH 75 mg filmom obložene tablete
klopido[®]grel

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Archie Samuel s.r.o.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Lijek koji više nije odobren

B. UPUTA O LIJEKU

Lijek koji više nije odobren

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Klopidogrel ratiopharm GmbH 75 mg filmom obložene tablete klopidogrel

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

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

1. Što je Klopidogrel ratiopharm GmbH i za što se koristi

Klopidogrel ratiopharm GmbH sadrži djelatnu tvar klopidogrel i pripada skupini lijekova koji se nazivaju antitrombocitni lijekovi. Krvne pločice ili trombociti su vrlo mala krvna tjelešca koja se nakupljaju tijekom zgrušavanja krvi. Sprječavanjem tog nakupljanja, antitrombocitni lijekovi smanjuju mogućnost stvaranja krvnih ugrušaka (proces zvan tromboza).

Klopidogrel ratiopharm GmbH se uzima kod odraslih 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 ratiopharm GmbH Vam je propisan za sprječavanje stvaranja krvnih ugrušaka i smanjivanje opasnosti od ovih ozbiljnih događaja jer:

- imate otvrdnuće arterija (koje se još zove ateroskleroza) te
- ste već imali srčani udar, moždani udar ili imate stanje koje se zove bolest perifernih arterija, ili
- ste imali teški oblik boli u prsištu, poznat pod nazivom "nestabilna angina" ili "infarkt miokarda" (srčani udar). Za liječenje tog stanja liječnik Vam može ugraditi stent (potpornicu) u začepljenu ili suženu arteriju da bi ponovno uspostavio učinkovit protok krvi. Liječnik će Vam propisati i acetilsalicilatnu kiselinu (tvar koju sadržavaju mnogi lijekovi za ublažavanje boli i snižavanje povišene temperature, kao i oni za sprječavanje stvaranja krvnih ugrušaka).

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Klopidogrel ratiopharm GmbH

Nemojte uzimati Klopidogrel ratiopharm GmbH

- Ako ste alergični (preosjetljivi) na klopidogrel ili na neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- Ako imate poremećaj koji trenutno izaziva krvarenje, kao što je, primjerice, želučani čir ili krvarenje u mozgu.
- Ako patite od teške bolesti jetre.

Ako se bilo što od navedenog odnosi na Vas, ili niste sigurni, obratite se svom liječniku prije uzimanja Klopidogrel ratiopharm GmbH.

Upozorenja i mjere opreza

Obavijestite liječnika ili ljekarnika prije nego što uzmete Klopido~~g~~rel ratiopharm GmbH:

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

Dok uzimate Klopido~~g~~rel ratiopharm GmbH:

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

Djeca

Nemojte dati ovaj lijek djeci jer ne djeluje.

Drugi lijekovi i Klopido~~g~~rel ratiopharm GmbH

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

Neki lijekovi mogu utjecati na djelovanje Klopido~~g~~rel ratiopharm GmbH i obratno.

Posebno je važno obavijestiti liječnika ako uzimate

- lijekove koji mogu povećati rizik od krvarenja, na primjer:
 - o oralne antikoagulanse, 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, lijekove za smanjenje želučanih tegoba,
- flukonazol ili vorikonazol, lijekove koji se primjenjuju za liječenje gljivičnih infekcija,
- efavirenz, lijek koji se primjenjuje za liječenje HIV (virus humane imunodeficijencije) infekcija,
- antiretrovirusne lijekove (lijekovi za liječenje infekcije HIV-om),
- 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 Klopido~~g~~rel ratiopharm GmbH 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.

Klopido~~g~~rel ratiopharm GmbH s hranom i pićem

Klopido~~g~~rel ratiopharm GmbH se može uzimati s obrokom ili bez obroka.

Trudnoća i dojenje

Ne preporučuje se uzimanje ovog lijeka za vrijeme trudnoće.

Ako ste trudni ili sumnjate na trudnoću, obavijestite svog liječnika ili ljekarnika prije nego što uzmete Klopido~~g~~rel ratiopharm GmbH. Ako zatrudnite za vrijeme uzimanja Klopido~~g~~rel ratiopharm GmbH, odmah se posavjetujte s liječnikom, jer nije preporučeno uzimati klopido~~g~~rel za vrijeme trudnoće.

Dok uzimate ovaj lijek, ne biste smjeli dojit

Ako dojite ili planirate dojit

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

Upravljanje vozilima i strojevima

Klopido~~g~~rel ratiopharm GmbH ne bi trebao utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima ili strojevima.

Klopido~~g~~rel ratiopharm GmbH sadrži hidrogenirano ricinusovo ulje

To može uzrokovati želučane tegobe ili proljev.

3. Kako uzimati Klopido~~g~~rel ratiopharm GmbH

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

Ako ste imali jake bolove u prsištu (nestabilna angina ili srčani udar), liječnik Vam u početku liječenja može jednokratno dati 300 mg Klopido~~g~~rel ratiopharm GmbH (4 tablete od 75 mg). Nakon toga, preporučena doza Klopido~~g~~rel ratiopharm GmbH je jedna tableta od 75 mg dnevno koja se uzima kroz usta s obrokom ili bez obroka, u isto vrijeme svaki dan.

Klopido~~g~~rel ratiopharm GmbH trebate uzimati sve dok Vam ga liječnik propisuje.

Ako uzmete više Klopido~~g~~rel ratiopharm GmbH nego što ste trebali:

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

Ako ste zaboravili uzeti Klopido~~g~~rel ratiopharm GmbH:

Ako zaboravite uzeti jednu dozu Klopido~~g~~rel ratiopharm GmbH, ali se toga sjetite u roku od 12 sati, odmah uzmite tabletu, a sljedeću tabletu uzmite u uobičajeno vrijeme. Ukoliko se ne sjetite propuštene doze u roku od 12 sati, uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu tabletu.

Ako prestanete uzimati Klopido~~g~~rel ratiopharm GmbH:

Ne prekida~~j~~te liječenje osim ako Vam to ne savjetuje liječnik. Prije prekida terapije kontaktirajte svog liječnika ili ljekarnika.

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

4. Moguće nuspojave

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

Odmah kontaktirajte svog liječnika 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 jesu li povezani s krvarenjem koje se pojavljuje kao crvene točkice ispod kože i/ili zbunjenošću (vidjeti dio 2 "Upozorenja i mjere opreza").
- oticanje u ustima ili kožni poremećaji kao što su osip i svrbež te mjehurići na koži. Ovi simptomi mogu biti znakovi alergijske reakcije.

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

Ako pri uzimanju Klopidogrela ratiopharm GmbH imate produljeno krvarenje

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

Ostale nuspojave uključuju :

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

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

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

-Vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 000 osoba):
Žutica, jaka bol u trbuhu sa ili bez bolova u leđima, 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 prsnom košu ili trbuhu, simptomi niske razine šećera u krvi koji ne prolaze.

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

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. 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 ratiopharm GmbH

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Čuvati u originalnom blisteru radi zaštite od vlage.

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

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

Klopidogrel ratiopharm GmbH se ne smije upotrijebiti ako primijetite vidljive znakove oštećenja blistera ili filmom obloženih tableta.

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 ratiopharm GmbH sadrži

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

Drugi sastojci su (vidjeti dio 2. „Klopidogrel ratiopharm GmbH sadrži hidrogenirano ricinusovo ulje“):

Jezgra tablete:

makrogol 6000

mikrokristalična celuloza (E460)

krospovidon tip A

hidrogenirano ricinusovo ulje

Film ovojnica:

makrogol 6000

etilceluloza (E462)

titanijev dioksid (E171)

Kako Klopidogrel ratiopharm GmbH izgleda i sadržaj pakiranja

Klopidogrel ratiopharm GmbH 75 mg filmom obložene tablete su bijele do gotovo bijele, mramorne, okrugle i bikonveksne tablete. Dostupne su u kartonskim kutijama koje sadrže 7, 14, 28, 30, 50, 84, 90 i 100 tableta u aluminijskim blisterima. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Archie Samuel s.r.o.

Slunná 16

61700 Brno

Češka Republika

Proizvođač

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Strasse 3
89143 Blaubeuren
Njemačka

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

България
Актавис ЕАД
Тел: +359 24899585

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
ratiopharm GmbH
Tel: +49 731 402 02

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

Ελλάδα
Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 211 880 5000

España
ratiopharm España, S.A.
Tél: +34 91 567 29 70

France
Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 78 00

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

Ireland
Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 1963 0330

Ísland
ratiopharm Oy

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

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

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

Malta
Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +353 1963 0330

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

Norge
Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich
ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1 97 007 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.

Finnland
Sími: +358 20 180 5900

Tel: +421 2 57 26 79 11

Italia
Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 02 89 17 98 1

Suomi/Finland
ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Κύπρος
Teva Ελλάς Α.Ε., Ελλάδα
Τηλ: +30 211 880 5000

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 1977 628500

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

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

Lijek koji više nije odobren