

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## 1. NAZIV LIJEKA

DuoPlavin 75 mg/75 mg filmom obložene tablete  
DuoPlavin 75 mg/100 mg filmom obložene tablete

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

### DuoPlavin 75 mg/75 mg filmom obložene tablete

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

### Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna filmom obložena tableta sadrži 7 mg laktoze i 3,3 mg hidrogeniranog ricinusovog ulja.

### DuoPlavin 75 mg/100 mg filmom obložene tablete

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

### Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna filmom obložena tableta sadrži 8 mg laktoze i 3,3 mg hidrogeniranog ricinusovog ulja.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

### DuoPlavin 75 mg/75 mg filmom obložene tablete

Žute, ovalne, blago bikonveksne tablete, s utisnutim oznakama "C75" na jednoj i "A75" na drugoj strani.

### DuoPlavin 75 mg/100 mg filmom obložene tablete

Svijetloružičaste, ovalne, blago bikonveksne tablete, s utisnutim oznakama "C75" na jednoj i "A100" na drugoj strani.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

DuoPlavin je indiciran za sekundarnu prevenciju aterotrombotskih događaja u odraslih bolesnika koji već uzimaju klopidogrel i acetilsalicilatnu kiselinu (ASK). DuoPlavin je lijek sa fiksnom kombinacijom djelatnih tvari koji je namijenjen za nastavak terapije:

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

Za dodatne informacije vidjeti dio 5.1.

## 4.2 Doziranje i način primjene

### Doziranje

*Odrasli i starije osobe*

#### DuoPlavin 75mg/75 mg filmom obložene tablete

DuoPlavin se daje u jednokratnoj dnevnoj dozi od 75 mg/75 mg.

#### DuoPlavin 75mg/100 mg filmom obložene tablete

DuoPlavin se daje u jednokratnoj dnevnoj dozi od 75 mg/100 mg.

DuoPlavin fiksna kombinacija primjenjuje se nakon započete terapije klopidogrelom i acetilsalicilatnom kiselinom koji su primjenjivani odvojeno i zamjenjuje pojedinačne lijekove s klopidogrelom i ASK.

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

Propuštena doza:

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

### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost lijeka DuoPlavin u djece i adolescenata do 18 godina starosti još nije ustanovljena. DuoPlavin se ne preporučuje ovoj skupini bolesnika.

### *Oštećenje funkcije bubrega*

DuoPlavin se ne smije upotrebljavati u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.3.). Terapijsko iskustvo u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega je ograničeno (vidjeti dio 4.4). Stoga, u tih bolesnika, DuoPlavin treba primjenjivati s oprezom.

### *Oštećenje funkcije jetre*

DuoPlavin se ne smije upotrebljavati u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.3). Terapijsko iskustvo u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre koji bi mogli imati povećanu sklonost krvarenju je ograničeno (vidjeti dio 4.4). Stoga, u tih bolesnika, DuoPlavin treba primjenjivati s oprezom.

### Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Može se uzeti s hranom ili bez nje.

## 4.3 Kontraindikacije

Zbog prisutnosti dvije djelatne tvari u lijeku, DuoPlavin je kontraindiciran u slučaju:

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

Dodatno, zbog prisutnosti ASK, DuoPlavin je također kontraindiciran:

- kod preosjetljivosti na nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL) i sindroma astme, rinitisa i nazalnih polipa. Bolesnici s već postojećom mastocitozom, kod kojih primjena acetilsalicilatne kiseline može izazvati teške reakcije preosjetljivosti (uključujući cirkulatorni šok s crvenilom praćenim osjećajem vrućine, hipotenzijom, tahikardijom i povraćanjem),
- kod teškog oštećenja funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min),
- u trećem tromjesječju trudnoće (vidjeti dio 4.6).

#### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

##### *Krvarenje i hematološki poremećaji*

Zbog rizika od krvarenja i hematoloških nuspojava, potrebno je odmah provjeriti krvnu sliku i/ili napraviti druge odgovarajuće pretrage kad god se tijekom liječenja pojave klinički simptomi koji ukazuju na krvarenje (vidjeti dio 4.8). Kao dvostruki antitrombotični lijek, DuoPlavin treba s oprezom davati bolesnicima koji su izloženi povećanom riziku od krvarenja zbog ozljede, kirurških zahvata ili drugih patoloških stanja te bolesnicima koji se liječe ostalim nesteroidnim protuupalnim lijekovima, uključujući Cox-2 inhibitore ili heparinom, inhibitorima glikoproteina IIb/IIIa, selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina (SSRI), ili jake CYP2C19 induktore ili tromboliticima ili drugim lijekovima povezanim s rizikom od krvarenja kao što je pentoksifilin (vidjeti dio 4.5). Zbog povećanog rizika od krvarenja, trojna antitrombotična terapija (klopidogrel + ASK + dipiridamol) za sekundarnu prevenciju moždanog udara ne preporučuje se u bolesnika s akutnim nekardioembolijskim ishemijskim moždanim udarom ili TIA-om (vidjeti dio 4.5 i dio 4.8). Bolesnike treba pomno nadzirati radi bilo kakvih znakova krvarenja, uključujući okultno krvarenje, poglavito tijekom prvih tjedana liječenja i/ili nakon invazivnih kardioloških postupaka ili kirurških zahvata. Ne preporučuje se istodobna primjena DuoPlavina i drugih oralnih antikoagulanasa, jer to može pojačati intenzitet krvarenja (vidjeti dio 4.5).

Bolesnici trebaju obavijestiti liječnika ili stomatologa o uzimanju DuoPlavina prije planiranja bilo kakvog kirurškog zahvata i prije početka uzimanja bilo kojeg novog lijeka. Ako se razmatra elektivni kirurški zahvat, potrebno je ponovno razmotriti potrebu za terapijom dvostrukim antitrombotičnim lijekom te treba uzeti u obzir mogućnost liječenja pojedinačnim antitrombotičnim lijekom. Ako bolesnik mora privremeno prekinuti antitrombotičnu terapiju, DuoPlavin treba prestati uzimati 7 dana prije kirurškog zahvata.

DuoPlavin produljuje vrijeme krvarenja, te ga s oprezom treba davati bolesnicima koji imaju lezije sklone krvarenju (posebice gastrointestinalne i intraokularne).

Bolesnicima koji uzimaju DuoPlavin potrebno je objasniti da će krvarenje možda trajati dulje nego obično te da moraju obavijestiti liječnika ako se pojavi bilo kakvo neočekivano krvarenje (mjesto i trajanje krvarenja).

##### *Trombotična trombocitopenična purpura (TTP)*

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

##### *Stečena hemofilija*

Nakon primjene klopidogrela prijavljena je stečena hemofilija. U slučajevima kada je potvrđeno izolirano produljenje aktiviranog parcijalnog trombotičnog vremena (aPTV), uz krvarenje ili bez

njega, u obzir treba uzeti mogućnost stečene hemofilije. Bolesnike s potvrđenom dijagnozom stečene hemofilije moraju liječiti specijalisti, a primjenu klopidogrela treba prekinuti.

#### *Nedavna tranzitorna ishemijska ataka (TIA) ili moždani udar*

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

#### *Citokrom P450 2C19 (CYP2C19)*

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

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

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

#### *Supstrati CYP2C8*

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

#### *Križne reakcije među tienopiridinima*

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

#### *Zbog ASK u sastavu lijeka potreban je oprez*

- u bolesnika koji u anamnezi imaju astmu ili alergijske poremećaje, zbog povećanog rizika od razvoja reakcija preosjetljivosti,
- u bolesnika koji boluju od gihta, jer niske doze ASK mogu povećati koncentraciju urata,
- u djece mlađe od 18 godina, jer postoji vjerojatna povezanost između uzimanja ASK i pojave Reyeovog sindroma. Reyeov sindrom je vrlo rijetka bolest koja može biti smrtonosna.
- ovaj se lijek mora primjenjivati pod strogim liječničkim nadzorom u bolesnika s nedostatkom glukoza-6-fosfat dehidrogenaze (G6PD) zbog rizika od hemolize (vidjeti dio 4.8).
- alkohol može povećati rizik od gastrointestinalnog oštećenja kad se uzima s ASK. Bolesnike treba savjetovati o rizicima od gastrointestinalnog oštećenja i krvarenja ako konzumiraju alkohol tijekom liječenja klopidogrelom i ASK, osobito ako je konzumacija alkohola kronična ili obilna (vidjeti dio 4.5).

#### *Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)*

Prijavljena je reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (*engl. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS*) u bolesnika koji su uzimali NSAIL lijekove kao što je ASK. Neki od tih događaja bili su smrtonosni ili opasni po život. DRESS se obično, iako ne isključivo, manifestira vrućicom, osipom, limfadenopatijom i/ili oticanjem lica. Druge kliničke manifestacije mogu uključivati hepatitis, nefritis, hematološke abnormalnosti, miokarditis ili miozitis. Ponekad

simptomi DRESS-a mogu nalikovati akutnoj virusnoj infekciji. Često je prisutna eozinofilija. Budući da je prezentacija ovog poremećaja varijabilna, mogu biti uključeni i drugi organski sustavi koji ovdje nisu navedeni. Važno je imati na umu da rane manifestacije preosjetljivosti, poput vrućice ili limfadenopatije, mogu biti prisutne iako osip nije vidljiv. Ako su takvi znakovi ili simptomi prisutni, primjena ASK-a mora se prekinuti, a bolesnika treba odmah pregledati (vidjeti dio 4.8).

#### *Gastrointestinalni sustav (GI)*

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

#### *Pomoćne tvari*

DuoPlavin sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek također sadrži hidrogenirano ricinusovo ulje koje može uzrokovati probavne smetnje 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 DuoPlavina i oralnih antikoagulansa se ne preporučuje, jer 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*

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

#### *Heparin*

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

#### *Trombolitici*

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

#### *Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL)*

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

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

#### *Metamizol*

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

#### *Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI)*

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

#### *Ostala istodobna terapija s klopidogrelom*

##### **Induktori CYP2C19**

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

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

##### **Inhibitori CYP2C19**

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

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

##### **Inhibitori protonske pumpe (IPP)**

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

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

Manje izraženo smanjenje izloženosti metabolitu opaženo je kod pantoprazola 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% i 11%. Ovi rezultati upućuju na to da se klopidogrel može primjenjivati istodobno s pantoprazolom.

Nema dokaza da drugi lijekovi koji smanjuju lučenje želučane kiseline, poput H<sub>2</sub> blokatora ili antacida, utječu na antitrombocitni učinak klopidogrela.

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

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

#### Ostali lijekovi

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

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

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

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

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

#### *Ostala istodobna terapija s ASK*

Prijavljene su interakcije sa sljedećim lijekovima:

Urikozurici (benzbromaron, probenecid, sulfipirazon)

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

#### Metotreksat

Metotreksat primjenjen u dozi većoj od 20 mg tjedno, treba uzimati s oprezom, jer DuoPlavin, zbog ASK u svome sastavu, može smanjiti bubrežni klirens metotreksata, što može dovesti do toksičnih učinaka na koštano srž.

#### Tenofovir

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

#### Valproatna kiselina

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

#### Cjepivo protiv varičela

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

#### Acetazolamid

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

#### Nikorandil

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

#### Ostale interakcije s ASK

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

#### Alkohol

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

#### *Ostale interakcije s klopidogetrom i ASK*

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

Osim gore opisanih specifičnih interakcija, nisu provedena ispitivanja interakcija DuoPlavina s drugim lijekovima koji se obično propisuju bolesnicima s aterosklerotskim bolestima.

Kao i kod drugih oralnih P2Y<sub>12</sub> inhibitora, istodobna primjena agonista opioida može potencijalno odgoditi i smanjiti apsorpciju klopidogetroma, pretpostavlja se zbog usporenog želučanog pražnjenja. Klinički značaj je nepoznat. Potrebno je razmotriti primjenu parenteralnog antitrombotičnog lijeka u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom kod kojih se mora istodobno primijeniti morfin ili drugi agonisti opioida.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Nisu dostupni klinički podaci o primjeni DuoPlavina tijekom trudnoće. DuoPlavin se ne smije koristiti tijekom prva dva tromjesjeća trudnoće, osim ako kliničko stanje bolesnice zahtijeva liječenje klopidogetrom/ASK.

Zbog ASK u svome sastavu, Duoplavin je kontraindiciran tijekom trećeg tromjesečja trudnoće.

#### Klopidogrel:

S obzirom na to da nema dostupnih podataka o izloženosti klopidogrelu tijekom trudnoće, preporučljivo je, 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).

#### ASK:

Niske doze (do 100 mg dnevno):

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

Doze od 100-500 mg dnevno:

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

Doze od 500 mg dnevno i više:

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

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

- fetus:
  - kardiopulmonalnu toksičnost (s preranim zatvaranjem duktusa arteriosusa i plućnom hipertenzijom);
  - bubrežnu disfunkciju, koja se može razviti u bubrežno zatajenje sa oligohidroamnionom;
- majke i novorođenčad, pri kraju trudnoće:
  - moguće produljenje vremena krvarenja, antitrombotični učinak koji se može pojaviti već pri vrlo niskim dozama;
  - inhibiciju kontrakcija maternice što za ishod može imati odgođeni ili produljeni porod.

#### Dojenje

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

#### Plodnost

Nema podataka o plodnosti tijekom uzimanja DuoPlavina. U ispitivanjima na životinjama, klopidogrel nije imao utjecaj na plodnost. Nije poznato utječe li doza ASK u lijeku DuoPlavin na plodnost.

#### 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

#### 4.8 Nuspojave

##### *Sažetak profila sigurnosti primjene*

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

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

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

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

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

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

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

##### *Tablični popis nuspojava*

Nuspojave koje su se pojavile pri primjeni klopidogrela u monoterapiji, ASK u monoterapiji ili klopidogrela u kombinaciji s ASK tijekom kliničkih studija ili prijavljene spontano, nabrojene su u tablici. Njihova je učestalost definirana na sljedeći način: česte ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); 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.

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

<b>Klasifikacija organskih sustava</b>	<b>Često</b>	<b>Manje često</b>	<b>Rijetko</b>	<b>Vrlo rijetko, nepoznato</b>
Poremećaji živčanog sustava		intrakranijalno krvarenje (prijavljeni su neki slučajevi sa smrtnim ishodom, osobito u starijih osoba), glavobolja, parestezija, omaglica		poremećaji okusa, ageuzija
Poremećaji oka		krvarenje u oku (spojnica, unutrašnjost oka, mrežnica)		
Poremećaji uha i labirinta			vertoglavica	gubitak sluha* ili tinitus*
Krvožilni poremećaji	hematomi			ozbiljno krvarenje, krvarenje kirurške rane, vaskulitis (uključujući Henoch-Schönleinovu purpuru*), hipotenzija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	epistaksa			krvarenje u dišnome sustavu (hemoptiza, plućno krvarenje), bronhospazam, intersticijski pneumonitis, nekardiogeni edem pluća pri kroničnoj primjeni i u sklopu reakcije preosjetljivosti na acetilsalicilatnu kiselinu*, eozinofilna pneumonija

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

<b>Klasifikacija organskih sustava</b>	<b>Često</b>	<b>Manje često</b>	<b>Rijetko</b>	<b>Vrlo rijetko, nepoznato</b>
Poremećaji jetre i žuči				akutno zatajenje jetre, ozljeda jetre, uglavnom hepatocelularna*, hepatitis, povišenje jetrenih enzima*, abnormalni nalazi jetrene funkcije, kronični hepatitis*
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	modrice	osip, svrbež, krvarenja na koži (purpura)		bulozni dermatitis (toksična epidermalna nekroliza, Stevens Johnsonov sindrom, erythema multiforme, akutna generalizirana egzantematозна pustuloza (AGEP)), angioedem, sindrom preosjetljivosti izazvane lijekom, osip uzrokovan lijekom s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. DRESS) (vidjeti dio 4.4)*, eritematozni ili ekfolijativni osip, urtikarija, ekcem, lichen planus, izbijanje kožnih promjena koje se javlja na istome mjestu*
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki			ginekomastija	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva				mišićno-koštano krvarenje (hemartroza), artritis, artralgiya, mijalgija
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		Hematurija		zatajenje bubrega*, akutno oštećenje bubrežne funkcije (naročito u bolesnika s postojećim oštećenjem bubrega, srčanom dekompenzacijom, nefrotičkim sindromom, ili istovremenom terapijom diureticima)*, glomerulonefritis, povišenje kreatinina u krvi
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	krvarenje na mjestu uboda			Vrućica, edem*

Klasifikacija organskih sustava	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko, nepoznato
Pretrage		produljeno vrijeme krvarenja, smanjeni broj neutrofila, smanjeni broj trombocita		

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

\*\* Podaci se odnose na klopidogrel s učestalosti „nepoznato“.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

## 4.9 Preoziranje

### Klopidogrel

Preoziranje klopidogrelom može izazvati produljenje vremena krvarenja i posljedične komplikacije s krvarenjem. Ako se primijeti krvarenje, treba odmah odrediti primjerenu terapiju.

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

### ASK

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

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

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

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

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

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

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

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

#### *Mehanizam djelovanja*

Klopidogrel je predlijek, čiji je jedan metabolit inhibitor agregacije trombocita. Da bi nastao taj aktivni metabolit, klopidogrel se mora metabolizirati pomoću enzima CYP450. Aktivni metabolit klopidogrela selektivno inhibira vezanje adenozin difosfata (ADP) za njegov receptor P2Y<sub>12</sub> na trombocitima te posljedično ADP-om posredovano aktiviranje kompleksa GPIIb/IIIa, sprječavajući 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 doseže stanje dinamičke ravnoteže između dana 3 i dana 7. U stanju dinamičke ravnoteže prosječna opažena razina inhibicije, uz dozu od 75 mg dnevno, iznosi između 40% i 60%. Agregacija trombocita i vrijeme krvarenja postupno se vraćaju na početne vrijednosti, obično unutar 5 dana nakon prekida uzimanja lijeka.

Acetilsalicilatna kiselina (ASK) inhibira agregaciju trombocita ireverzibilnom inhibicijom enzima prostaglandin ciklooksigenaze, čime sprječava stvaranje tromboksana A<sub>2</sub>, koji potiče agregaciju trombocita i vazokonstrikciju. Ovaj učinak traje do kraja životnog vijeka trombocita.

Eksperimentalni podaci upućuju da istovremeno primjenjeni ibuprofen inhibira učinak niske doze acetilsalicilatne kiseline na agregaciju trombocita. U jednom ispitivanju, u kojem je primjenjena jednokratna doza ibuprofena od 400 mg unutar 8 sati prije ili unutar 30 min nakon uzimanja ASK s trenutnim otpuštanjem u dozi od 81 mg, primjećen je smanjeni učinak ASK na stvaranje tromboksana ili agregaciju trombocita. Međutim, zbog ograničene količine podataka i nesigurnosti ekstrapolacije *ex vivo* podataka u kliničku situaciju, ne mogu se donijeti čvrsti zaključci za redovitu primjenu ibuprofena te se niti jedan klinički značajan učinak ne smatra vjerojatnim kod povremene uporabe ibuprofena.

#### *Klinička djelotvornost i sigurnost primjene*

Sigurnost primjene i djelotvornost klopidogrela plus ASK procijenjeni su u tri dvostrukoslijepa studije koje su uključivale preko 61 900 bolesnika: CURE, CLARITY i COMMIT studije, u kojima se uspoređivalo djelovanje klopidogrela plus ASK prema samoj ASK, s tim da su obje terapije davane u kombinaciji s drugim standardnim terapijama.

Studija CURE uključivala je 12 562 bolesnika s akutnim koronarnim sindromom bez elavacije ST-segmenta (nestabilna angina ili non-Q infarkt miokarda), koji su u zadnja 24 sata imali epizodu boli u prsištu ili simptome ishemijske. Uključujući kriteriji su bili promjene u EKG-u povezane s novom ishemijskom ili povećane vrijednosti srčanih enzima, ili troponin I ili T barem dva puta veći od gornje granice normalnih vrijednosti. Bolesnici su randomizirani u skupine koje su primale klopidogrel (udarna doza od 300 mg, a nakon toga 75 mg/dan, N=6259) plus ASK (75 mg do 325 mg jedanput dnevno) ili samu ASK (N=6303, 75 mg do 325 mg jedanput dnevno), uz drugu standardnu terapiju.

Bolesnici su lijek primali do jedne godine. U studiji CURE, 823 bolesnika (6,6%) istodobno je primalo antagoniste receptora GPIIb/IIIa. Heparine je primalo više od 90% bolesnika, a na relativnu stopu krvarenja nije značajno utjecalo istodobno liječenje heparinom niti u skupini koja je primala klopidogrel plus ASK niti u onoj koja je primala ASK u monoterapiji.

U skupini koja je primala klopidogrel plus ASK bilo je 582 (9,3%) bolesnika s primarnim ishodom (smrt zbog kardiovaskularnih uzroka, infarkt miokarda ili moždani udar), a u skupini koja je primala samo ASK 719 (11,4%) bolesnika, što je 20%-tno smanjenje relativnog rizika (95% CI: 10%-28%;  $p=0,00009$ ) u skupini koja se liječila klopidogrelom plus ASK (17% smanjenje relativnoga rizika u bolesnika koji su liječeni konzervativno, 29% u bolesnika podvrgnutih perkutanoj transluminalnoj koronarnoj angioplastici (PTCA) s ili bez ugradnje stenta i 10% u bolesnika podvrgnutih aortokoronarnom premoštenju (CABG). Novi kardiovaskularni događaji (primarni ishod) su spriječeni, sa smanjenjem 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 razdoblja u studiji od 0 do 1 mjesec, 1 do 3 mjeseca, 3 do 6 mjeseci, 6 do 9 mjeseci, odnosno 9 do 12 mjeseci. Prema tome, zabilježena korist liječenja klopidogrelom plus ASK nakon 3 mjeseca, se nije dalje povećavala, dok je opasnost od krvarenja i nadalje postojala (vidjeti dio 4.4).

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

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

Rezultati koji su dobiveni u različitim populacijama ispitanika (primjerice nestabilna angina ili non-Q infarkt miokarda, niski ili visoki stupanj rizika, šećerna bolest, potreba za revaskularizacijom, dob, spol itd.) bili su sukladni rezultatima primarne analize. Rezultati tzv. "post-hoc" analize provedene na 2172 bolesnika (17% ukupne populacije ispitanika u CURE studiji) kojima je ugrađen stent (Stent-CURE), su pokazali da je klopidogrel u usporedbi s placebom, pokazao značajno smanjenje relativnog rizika (RRR) od 26,2% za koprimarym ishod (smrt zbog kardiovaskularnih uzroka, infarkt miokarda, moždani udar) kao i značajno smanjenje relativnog rizika od 23,9% za sekundarni koprimarym ishod (smrt zbog kardiovaskularnih uzroka, infarkt miokarda, moždani udar ili refraktorna ishemijska). Nadalje, sigurnosni profil klopidogrela u toj podskupini bolesnika nije potaknuo nikakvu posebnu zabrinutost. Prema tome, rezultati ove podskupine su u skladu s cjelokupnim rezultatima ispitivanja.

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

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

Primarni ishod dostiglo je 15,0% bolesnika u skupini s klopidogetrom plus ASK te 21,7% u skupini samo s ASK, što predstavlja apsolutno smanjenje od 6,7% i smanjenje šansi (od engl. *odds reduction*) od 36% u korist klopidogetra (95% CI: 24, 47%;  $p < 0,001$ ), uglavnom povezano sa smanjenjem okluzija u koronarnim arterijama povezanih s infarkt. Ovaj učinak bio je dosljedno prisutan u svim unaprijed određenim podskupinama prema dobi i spolu bolesnika, lokaciji infarkta te tipu primijenjenog fibrinolitika ili heparina.

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

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

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

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

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

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

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

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

#### De-eskalacija P2Y<sub>12</sub> inhibitora (prelazak sa potentnijeg na slabiji P2Y<sub>12</sub> inhibitor) kod akutnog koronarnog sindroma

Prelazak s potentnijeg inhibitora P2Y<sub>12</sub> 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 TROPICAL-ACS, s podacima o kliničkim ishodima.

Klinička korist koju su u pivotalnim ispitivanjima pokazali potentniji inhibitori P2Y<sub>12</sub>, tikagrelor i prasugrel, povezana je sa značajnim smanjenjem rekurentnih ishemijskih događaja (uključujući akutnu i subakutnu trombozu stenta, infarkt miokarda i hitnu revaskularizaciju). Iako je korist s obzirom na ishemi­ju bila konzistentna tijekom prve godine liječenja, veće smanjenje u pogledu ponovne pojave ishemi­je nakon akutnog koronarnog sindroma uočeno je tijekom prvih dana nakon započinjanja liječenja. Međutim, *post-hoc* analize pokazale su statistički značajno povećanje rizika od krvarenja kod potentnijih inhibitora P2Y<sub>12</sub>, 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 P2Y<sub>12</sub> te koji nisu imali štetne događaje prvih mjesec dana dodijeljen je ili prelazak na fiksnu dozu acetilsalicilatne kiseline i klopido­grela (de-eskalirana dvo­jna antitrombocitna terapija – engl. *Dual Antiplatelet Therapy*, DAPT) ili nastavak postojećeg režima liječenja (nepromijenjen DAPT).

Sveukupno je ispitano 645 od 646 bolesnika s infarkt­om miokarda sa ST elevacijom (STEMI), infarkt­om miokarda bez ST elevacije (NSTEMI) i nestabilnom anginom (smanjeni DAPT (n=322); nepromijenjen DAPT (n=323)). Nakon godine dana provedeno je praćenje 316 bolesnika (98,1%) u skupini 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  $\geq 2$  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  $\geq 2$  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=1306) ili prasugrel u dozi od 5 ili 10 mg/dan (dan 0-7) nakon čega su prebačeni na de-eskaliranu terapiju - klopidogrel u dozi od 75 mg/dan (dan 8-14) (n=1304) 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  $\geq 46$  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 klopidogrelom u dozi od 75 mg/dan još 11,5 mjeseci. Dakle, u skupini sa de-eskalacijom vođenoj na temelju vrijednosti HPR-a, bolesnici su primali ili prasugrel (40%) ili klopidogrel (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  $\geq 2$  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  $\geq 2$  (5%) u skupini s vođenom de-eskalacijom nasuprot 6% u kontrolnoj skupini (p=0,23)). Kumulativna incidencija svih događaja krvarenja (BARC stupanj krvarenja od 1 do 5) bila je 9% (114 događaja) u skupini s vođenom de-eskalacijom u odnosu na 11% (137 događaja) u kontrolnoj skupini (p=0,14).

*Pedijatrijska populacija*

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka DuoPlavin u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju koronarne ateroskleroze. Vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni.

**5.2 Farmakokinetička svojstva**

Klopidogrel:

*Apsorpcija*

Nakon jednokratne i ponovljene oralne doze od 75 mg dnevno, klopidogrel se brzo apsorbira. Prosječna vršna koncentracija nepromijenjenog klopidogrela u plazmi (oko 2,22,5 ng/ml nakon jednokratne oralne doze od 75 mg), postiže se otprilike 45 minuta nakon uzimanja lijeka. Apsorpcija iznosi najmanje 50%, na temelju izlučivanja metabolita klopidogrela putem mokraće.

*Distribucija*

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

*Biotransformacija*

Klopidogrel se ekstenzivno metabolizira u jetri. *In vitro* i *in vivo*, klopidogrel se metabolizira kroz dva glavna metabolička puta: jedan posredovan esterazama, koji dovodi do hidrolize u neaktivni derivat karboksilne kiseline (koji čini 85% cirkulirajućih metabolita) i drugi posredovan s više enzima citokroma P450. Klopidogrel se prvo metabolizira u intermedijarni metabolit 2-okso-klopidogrel. Naknadni metabolizam intermedijarnog metabolita 2-okso-klopidogrela rezultira nastajanjem aktivnog metabolita, tiolnog derivata klopidogrela. Aktivni metabolit nastaje većinom putem CYP2C19 uz sudjelovanje nekoliko drugih CYP enzima, uključujući CYP1A2, CYP2B6 i CYP3A4. Aktivni tiolni

metabolit, koji je izoliran *in vitro*, brzo se i ireverzibilno veže na receptore na trombocitima i time inhibira agregaciju trombocita.

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

#### *Eliminacija*

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

#### *Farmakogenetika*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### Posebne populacije

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

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

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

#### *Oštećenje funkcije jetre*

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

#### *Rasa*

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

### Acetilsalicilatna kiselina (ASK)

#### *Apsorpcija*

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

#### *Distribucija*

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

#### *Biotransformacija i eliminacija*

ASK iz DuoPlavina brzo se u plazmi hidrolizira u salicilatnu kiselinu koja ima poluvijek od 0,3-0,4 sata za doze ASK od 75 do 100 mg. Salicilatna kiselina se u jetri primarno konjugira u saliciluričnu kiselinu, fenolni glukuronid, acil glukuronid i niz drugih manje zastupljenih metabolita. Poluvijek salicilatne kiseline iz DuoPlavina u plazmi iznosi približno 2 sata. Pri visokim serumskim koncentracijama, metabolizam salicilata je zasićen te se ukupni klirens smanjuje, zbog ograničene

mogućnosti istodobnog stvaranja salicilurične kiseline i fenolnog glukuronida u jetri. Nakon toksičnih doza (10-20 g) poluvijek u plazmi može biti produljen na preko 20 sati. Pri visokim dozama ASK, eliminacija salicilatne kiseline slijedi kinetiku nultog reda (tj. brzina eliminacije je konstantna u odnosu na koncentraciju u plazmi), s prividnim poluvijekom života od 6 sati i više. Bubrežno izlučivanje nepromijenjene djelatne tvari ovisi o pH urina. Kad se pH urina poveća iznad 6,5, bubrežni klirens slobodne frakcije salicilata poveća se sa <5% na >80%. Nakon terapijskih doza, otprilike 10% se izluči urinom u obliku salicilatne kiseline, 75% u obliku salicilurične kiseline, 10% u obliku fenolnih i 5% u obliku acil glukuronida salicilatne kiseline.

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

### 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

#### Klopidogrel

Tijekom nekliničkih ispitivanja na štakorima i babunima, najčešće su uočene promjene na jetri. Te promjene su se javljale pri dozama koje su bile najmanje 25 puta veće od izloženosti u ljudi koji su primali kliničku dozu od 75 mg 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 karcinogenim učincima kad se klopidogrel davao miševima 78 tjedana i štakorima 104 tjedna u dozama do 77 mg/kg dnevno (što predstavlja najmanje 25 puta veću izloženost od one primijećene u ljudi kod primijenjene kliničke doze od 75 mg/dan).

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

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

#### Acetilsalicilatna kiselina

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

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

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

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

## 6.1 Popis pomoćnih tvari

### *Jezgra*

manitol (E421)  
makrogol 6000  
celuloza, mikrokristalična  
hidroksipropilceluloza, nisko supstituirana  
kukuruzni škrob  
ricinusovo ulje, hidrogenirano  
stearatna kiselina  
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni.

### DuoPlavin 75 mg/75 mg filmom obložene tablete

#### *Ovojnica*

laktoza hidrat  
hipromeloza (E464)  
titanijev dioksid (E171)  
triacetin (E1518)  
željezov oksid, žuti (E172)

### DuoPlavin 75 mg/100 mg filmom obložene tablete

#### *Ovojnica*

laktoza hidrat  
hipromeloza (E464)  
titanijev dioksid (E171)  
triacetin (E1518)  
željezov oksid, crveni (E172)

### *Sredstvo za poliranje*

karnauba vosak

## 6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

## 6.3 Rok valjanosti

2 godine.

## 6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

## 6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

### DuoPlavin 75 mg/75 mg filmom obložene tablete

14, 28, 30 i 84 filmom obloženih tableta u aluminijskim blisterima, u kartonskoj kutiji.

### DuoPlavin 75 mg/100 mg filmom obložene tablete

14, 28 i 84 filmom obloženih tableta u aluminijskim blisterima, u kartonskoj kutiji.

30x1, 50x1, 90x1 i 100x1 filmom obloženih tableta u aluminijskim blisterima djeljivim na pojedinačne doze, u kartonskoj 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

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Francuska

## 8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

### DuoPlavin 75 mg/75 mg filmom obložene tablete

EU/1/10/619/001 – kutije s 14 filmom obloženih tableta u aluminijskim blisterima  
EU/1/10/619/002 – kutije s 28 filmom obloženih tableta u aluminijskim blisterima  
EU/1/10/619/003 – kutije s 30x1 filmom obloženih tableta u aluminijskim blisterima  
EU/1/10/619/004 – kutije s 50x1 filmom obloženih tableta u aluminijskim blisterima  
EU/1/10/619/005 – kutije s 84 filmom obložene tablete u aluminijskim blisterima  
EU/1/10/619/006 – kutije s 90x1 filmom obloženih tableta u aluminijskim blisterima  
EU/1/10/619/007 – kutije sa 100x1 filmom obloženih tableta u aluminijskim blisterima  
EU/1/10/619/015 – kutije s 30 filmom obloženih tableta u aluminijskim blisterima

### DuoPlavin 75 mg/100 mg filmom obložene tablete

EU/1/10/619/008 – kutije s 14 filmom obloženih tableta u aluminijskim blisterima  
EU/1/10/619/009 – kutije s 28 filmom obloženih tableta u aluminijskim blisterima  
EU/1/10/619/010 – kutije s 30x1 filmom obloženih tableta u aluminijskim blisterima  
EU/1/10/619/011 – kutije s 50x1 filmom obloženih tableta u aluminijskim blisterima  
EU/1/10/619/012 – kutije s 84 filmom obložene tablete u aluminijskim blisterima  
EU/1/10/619/013 – kutije s 90x1 filmom obloženih tableta u aluminijskim blisterima  
EU/1/10/619/014 – kutije sa 100x1 filmom obloženih tableta u aluminijskim blisterima

## 9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 15. ožujak 2010.

Datum posljednje obnove odobrenja: 19. studenog 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. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

### Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Sanofi Winthrop Industrie  
1 rue de la Vierge  
Ambarès et Lagrave  
F-33565 Carbon Blanc Cedex  
Francuska

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na recept.

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

- **Periodička izvješća o neškodljivosti**

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

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA 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**

DuoPlavin 75 mg/75 mg filmom obložene tablete  
klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tableta sadržava: 75 mg klopidogrela (u obliku klopidogrelhidrogensulfata) i 75 mg acetilsalicilatne kiseline.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Također sadrži: laktozu i hidrogenirano ricinusovo ulje.  
Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

14 filmom obloženih tableta  
28 filmom obloženih tableta  
30x1 filmom obloženih tableta  
50x1 filmom obloženih tableta  
84 filmom obložene tablete  
90x1 filmom obloženih tableta  
100x1 filmom obloženih tableta  
30 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 na temperaturi ispod 25°C.

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

Lijek je potrebno zbrinuti u skladu s nacionalnim propisima.

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

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Francuska

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

EU/1/10/619/001 14 filmom obloženih tableta  
EU/1/10/619/002 28 filmom obloženih tableta  
EU/1/10/619/003 30x1 filmom obloženih tableta  
EU/1/10/619/004 50x1 filmom obloženih tableta  
EU/1/10/619/005 84 filmom obloženih tableta  
EU/1/10/619/006 90x1 filmom obloženih tableta  
EU/1/10/619/007 100x1 filmom obloženih tableta  
EU/1/10/619/015 30 filmom obloženih tableta

**13. BROJ SERIJE**

Lot

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

DuoPlavin 75 mg/75 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTER / 14, 28 i 84 tablete**

**1. NAZIV LIJEKA**

DuoPlavin 75 mg/75 mg tablete  
klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Sanofi Winthrop Industrie

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

Pon  
Uto  
Sri  
Čet  
Pet  
Sub  
Ned

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTER / 30, 30x1, 50x1, 90x1 i 100x1 tableta**

**1. NAZIV LIJEKA**

DuoPlavin 75 mg/75 mg tablete  
klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Sanofi Winthrop Industrie

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

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

DuoPlavin 75 mg/100 mg filmom obložene tablete  
klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

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

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Također sadrži laktozu i hidrogenirano ricinusovo ulje.  
Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

14 filmom obloženih tableta  
28 filmom obloženih tableta  
30x1 filmom obloženih tableta  
50x1 filmom obloženih tableta  
84 filmom obložene tablete  
90x1 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 na temperaturi ispod 25°C.

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

Lijek je potrebno zbrinuti u skladu s nacionalnim propisima.

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

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Francuska

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

EU/1/10/619/008 14 filmom obloženih tableta  
EU/1/10/619/009 28 filmom obloženih tableta  
EU/1/10/619/010 30x1 filmom obloženih tableta  
EU/1/10/619/011 50x1 filmom obloženih tableta  
EU/1/10/619/012 84 filmom obloženih tableta  
EU/1/10/619/013 90x1 filmom obloženih tableta  
EU/1/10/619/014 100x1 filmom obloženih tableta

**13. BROJ SERIJE**

Lot

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

DuoPlavin 75 mg/100 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:

SN:  
NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTER / 14, 28 i 84 tablete**

**1. NAZIV LIJEKA**

DuoPlavin 75 mg/100 mg tablete  
klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Sanofi Winthrop Industrie

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

Pon  
Uto  
Sri  
Čet  
Pet  
Sub  
Ned

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTER / 30, 30x1, 50x1, 90x1 i 100x1 tableta**

**1. NAZIV LIJEKA**

DuoPlavin 75 mg/100 mg tablete  
klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Sanofi Winthrop Industrie

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

### DuoPlavin 75 mg/75 mg filmom obložene tablete DuoPlavin 75 mg/100 mg filmom obložene tablete klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina

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

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

#### Što se nalazi u ovoj uputi

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

#### 1. Što je DuoPlavin i za što se koristi

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

DuoPlavin uzimaju odrasli za sprječavanje stvaranja krvnih ugrušaka (tromba) u zadebljanim arterijama, što može dovesti do aterotrombotskih događaja (kao što su moždani udar, srčani udar ili smrt).

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

#### 2. Što morate znati prije nego počnete uzimati DuoPlavin

##### Nemojte uzimati DuoPlavin

- ako ste alergični na klopidogrel, acetilsalicilatnu kiselinu (ASK) ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.),
- ako ste alergični na druge lijekove koji se zovu nesteroidni protuupalni lijekovi i koji se obično koriste za liječenje bolnih i/ili upalnih stanja mišića ili zglobova,
- ako imate stanje koje uključuje kombinaciju astme, curenja iz nosa i polipe (vrsta izraslina u nosu),
- ako imate stanje koje trenutno izaziva krvarenje, kao što je, primjerice, želučani ulkus ili krvarenje u mozgu,

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

### Upozorenja i mjere opreza

Ako se na Vas odnosi bilo koje od dolje navedenih stanja, morate obavijestiti liječnika prije nego što uzmete DuoPlavin:

- ako postoji opasnost od krvarenja zbog:
  - medicinskih stanja kod kojih postoji opasnost od unutrašnjeg krvarenja (kao što je želučani ulkus),
  - poremećaja zgrušavanja krvi zbog čega ste skloni unutrašnjim krvarenjima (krvarenje u tkivima, organima ili zglobovima),
  - nedavne teške ozljede,
  - nedavnog kirurškog zahvata (uključujući stomatološke zahvate),
  - planiranog kirurškog zahvata (uključujući stomatološke zahvate) u sljedećih sedam dana.
- ako ste imali krvni ugrušak u arteriji u mozgu (ishemijski moždani udar) koji se pojavio unutar posljednjih sedam dana.
- ako imate bolest jetre ili bubrega.
- ako u povijesti bolesti imate astmu ili alergijske reakcije uključujući alergiju na bilo koji lijek koji ste koristili za liječenje Vaše bolesti.
- ako imate giht.
- ako pijete alkohol, zbog povećanog rizika od krvarenja ili oštećenja probavnog sustava.
- ako imate nedostatak glukoza-6-fosfat dehidrogenaze (G6PD), zbog rizika od određene vrste anemije (nizak broj crvenih krvnih stanica).

Dok uzimate DuoPlavin:

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

### Djeca i adolescenti

DuoPlavin nije namijenjen liječenju djece ili adolescenata mlađih od 18 godina. Postoji sumnja na moguću povezanost između acetilsalicilatne kiseline (ASK) i pojave Reyeovog sindroma, kad se djeci ili adolescentima koji imaju virusnu infekciju daju lijekovi koji sadrže acetilsalicilatnu kiselinu. Reyeov sindrom je vrlo rijetka bolest koja može imati smrtni ishod.

### Drugi lijekovi i DuoPlavin

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 DuoPlavina ili obratno.

Posebno je važno obavijestiti liječnika ako uzimate

- lijekove koji mogu povećati rizik od krvarenja, na primjer:
  - o oralne antikoagulanse, lijekove koji sprječavaju zgrušavanje krvi,
  - o ASK ili druge nesteroidne protuupalne lijekove koji se obično koriste za liječenje bolnih i/ili upalnih stanja mišića ili zglobova,
  - o heparin ili bilo koji drugi lijek koji se daje injekcijom za sprječavanje zgrušavanja krvi,
  - o tiklopidin ili druge antitrombotične lijekove,
  - o selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina (uključujući, ali ne ograničeno na fluoksetin ili fluvoksamin), lijekove koji se obično koriste za liječenje depresije,
  - o rifampicin (koristi se za liječenje teških infekcija)
- omeprazol ili esomeprazol, lijekove za smanjenje želučanih tegoba,
- metotreksat, lijek koji se koristi za liječenje teških bolesti zglobova (reumatoidni artritis) ili bolesti kože (psorijaza),
- acetazolamid, lijek koji se koristi za liječenje glaukoma (povišenog očnog tlaka) ili epilepsije ili za povećanje protoka urina,
- probenecid, benzbromaron ili sulfipirazon, lijekove koji se koriste za liječenje gihta,
- flukonazol ili vorikonazol, lijekove koji se koriste za liječenje gljivičnih infekcija,
- efavirenz ili tenofovir, ili druge antiretrovirusne (primjenjuju se za liječenje HIV infekcije),
- valproatnu kiselinu, valproat ili karbamazepin, lijekove koji se primjenjuju za liječenje nekih oblika epilepsije,
- cjepivo protiv varicela, lijek koji se koristi za prevenciju vodenih kozica ili herpesa zoster, u razdoblju od 6 tjedana nakon uzimanja DuoPlavina, ili ako trenutno imate aktivnu infekciju vodenih kozica ili herpesa zoster (pogledajte dio 2. "Djeca i adolescenti"),
- moklobemid, lijek za liječenje depresije,
- repaglinid, lijek za liječenje dijabetesa,
- paklitaksel, lijek za liječenje raka,
- nikorandil, lijek za liječenje boli u prsnoj koži uzrokovane problemima sa srcem
- opioide: dok se liječite klopido-grelom, potrebno je o tome obavijestiti svog liječnika prije nego što Vam propiše bilo koje opioide (koriste se za liječenje jake boli),
- rosuvastatin (koristi se za snižavanje razine kolesterola).

Dok uzimate DuoPlavin, trebate prekinuti drugu terapiju klopido-grelom.

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

### **Trudnoća i dojenje**

Nemojte uzimati DuoPlavin u trećem tromjesečju trudnoće.

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

Ako ste trudni ili sumnjate na trudnoću, obavijestite svog liječnika ili ljekarnika prije nego što uzmete DuoPlavin. Ako zatrudnite za vrijeme uzimanja DuoPlavina, odmah se posavjetujte s liječnikom, jer nije preporučeno uzimati DuoPlavin za vrijeme trudnoće.

Dok uzimate DuoPlavin, ne biste smjeli dojiti.

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

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

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

DuoPlavin ne bi trebao utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima ili strojevima.

### **DuoPlavin sadrži laktozu**

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere (npr. laktozu), kontaktirajte svog liječnika prije uzimanja ovog lijeka.

**DuoPlavin sadrži hidrogenirano ricinusovo ulje**

To može uzrokovati želučane tegobe i proljev.

### 3. Kako uzimati DuoPlavin

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

Uobičajena doza je jedna tableta DuoPlavina dnevno koja se uzima kroz usta, s čašom vode, s hranom ili bez nje.

Lijek treba uzeti u isto vrijeme svaki dan.

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

**Ako uzmete više DuoPlavina nego što ste trebali**

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

**Ako ste zaboravili uzeti DuoPlavin**

Ako zaboravite uzeti dozu DuoPlavina, 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. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu tabletu.

Za pakiranja od 14, 28 i 84 tablete možete pomoću kalendara otisnutog na blisteru provjeriti dan kada ste zadnji put uzeli tabletu DuoPlavina.

**Ako prestanete uzimati DuoPlavin**

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

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

### 4. Moguće nuspojave

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

**Odmah kontaktirajte svog liječnika ako primijetite:**

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

**Najčešća nuspojava DuoPlavina 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, zabilježena su krvarenja u oku, glavi (osobito u starijih osoba), plućima ili zglobovima.

**Ako pri uzimanju DuoPlavina imate produljeno krvarenje**

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

**Ostale nuspojave uključuju:**

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

proljevi, 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):

vrtočlavlje, povećanje grudi u muškaraca.

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

žutica (žuta boja kože i/ili očiju); žarenje u želucu i/ili jednjaku (ždrijelo); jaka bol u trbuhu s ili bez bolova u leđima; vrućica, teškoće pri disanju, ponekad povezane s kašljem, generalizirane alergijske reakcije (primjerice, opći osjećaj vrućine s iznenadnom općom nelagodom do nesvjestice); oticanje u ustima; mjehurići na koži; kožne alergijske reakcije; upala u usnoj šupljini (stomatitis); pad krvnoga tlaka; zbunjenost; halucinacije; bol u zglobovima; bol u mišićima; poremećaj okusa ili gubitak osjeta okusa hrane, upala malih krvnih žila.

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

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

**Prijavljivanje nuspojava**

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

**5. Kako čuvati DuoPlavin**

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.

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

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

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

## 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### Što DuoPlavin sadrži

#### DuoPlavin 75 mg/75 mg filmom obložene tablete

Djelatne tvari su klopido­grel i acetilsalicilatna kiselina (ASK). Jedna tableta sadr­žava 75 mg klopido­grela (u obliku klopido­grelhidrogensulfata) i 75 mg acetilsalicilatne kiseline.

Drugi sastojci su:

- Jezgra tablete: manitol (E421), makrogol 6000, mikrokristalična celuloza, nisko supstituirana hidroksipropilceluloza, kukuruzni škrob, hidrogenirano ricinusovo ulje (pogledajte dio 2. "DuoPlavin sadr­ži hidrogenirano ricinusovo ulje"), stearatna kiselina i koloidni, bezvodni silicijev dioksid
- Ovojnica tablete: laktoza hidrat (pogledajte dio 2. "DuoPlavin sadr­ži laktozu"), hipromeloza (E464), titanijev dioksid (E171), triacetin (E1518), žuti željezov oksid (E172)
- Sredstvo za poliranje: karnauba vosak

#### DuoPlavin 75 mg/100 mg filmom obložene tablete

Djelatne tvari su klopido­grel i acetilsalicilatna kiselina (ASK). Jedna tableta sadr­žava 75 mg klopido­grela (u obliku klopido­grelhidrogensulfata) i 100 mg acetilsalicilatne kiseline.

Drugi sastojci su:

- Jezgra tablete: manitol (E421), makrogol 6000, mikrokristalična celuloza, nisko supstituirana hidroksipropilceluloza, kukuruzni škrob, hidrogenirano ricinusovo ulje (pogledajte dio 2. "DuoPlavin sadr­ži hidrogenirano ricinusovo ulje"), stearatna kiselina i koloidni, bezvodni silicijev dioksid
- Ovojnica tablete: laktoza hidrat (pogledajte dio 2. "DuoPlavin sadr­ži laktozu"), hipromeloza (E464), titanijev dioksid (E171), triacetin (E1518), crveni željezov oksid (E172)
- Sredstvo za poliranje: karnauba vosak

### Kako DuoPlavin izgleda i sadržaj pakiranja

#### DuoPlavin 75 mg/75 mg filmom obložene tablete

DuoPlavin 75 mg/75 mg filmom obložene tablete (tablete) su ovalne, blago bikonveksne, žute tablete s utisnutom oznakom "C75" na jednoj i "A75" na drugoj strani. DuoPlavin je dostupan u kartonskim kutijama koje sadr­že:

- 14, 28, 30 i 84 tablete u aluminijskim blisterima
- 30x1, 50x1, 90x1 i 100x1 tableta u aluminijskim blisterima djeljivim na pojedinačne doze.

#### DuoPlavin 75 mg/100 mg filmom obložene tablete

DuoPlavin 75 mg/100 mg filmom obložene tablete (tablete) su ovalne, blago bikonveksne, svijetlo ružičaste tablete s utisnutom oznakom "C75" na jednoj i "A100" na drugoj strani. DuoPlavin je dostupan u kartonskim kutijama koje sadr­že:

- 14, 28 i 84 tablete u aluminijskim blisterima
- 30x1, 50x1, 90x1 i 100x1 tableta u aluminijskim blisterima s jediničnim dozama.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač:

Nositelj odobrenja:

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Francuska

Proizvođač:

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

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

**België/Belgique/Belgien**

Sanofi Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

**България**

Swixx Biopharma EOOD  
Тел.: +359 (0)2 4942 480

**Česká republika**

sanofi-aventis, s.r.o.  
Tel: +420 233 086 111

**Danmark**

Sanofi A/S  
Tlf: +45 45 16 70 00

**Deutschland**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Tel.: 0800 52 52 010  
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

**Eesti**

Swixx Biopharma OÜ  
Tel: +372 640 10 30

**Ελλάδα**

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ  
Τηλ: +30 210 900 16 00

**España**

sanofi-aventis, S.A.  
Tel: +34 93 485 94 00

**France**

Sanofi Winthrop Industrie  
Tél: 0 800 222 555  
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

**Hrvatska**

Swixx Biopharma d.o.o.  
Tel: +385 1 2078 500

**Lietuva**

Swixx Biopharma UAB  
Tel: +370 5 236 91 40

**Luxembourg/Luxemburg**

Sanofi Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

**Magyarország**

SANOFI-AVENTIS Zrt.  
Tel: +36 1 505 0050

**Malta**

Sanofi S.r.l.  
Tel: +39 02 39394275

**Nederland**

Sanofi B.V.  
Tel: +31 20 245 4000

**Norge**

sanofi-aventis Norge AS  
Tlf: +47 67 10 71 00

**Österreich**

sanofi-aventis GmbH  
Tel: +43 1 80 185 – 0

**Polska**

sanofi-aventis Sp. z o.o.  
Tel : +48 22 280 00 00

**Portugal**

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda  
Tel: +351 21 35 89 400

**România**

Sanofi Romania SRL  
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

**Ireland**

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Sanofi S.r.l.  
Tel: 800 536389

**Κύπρος**

C.A. Papaellinas Ltd.  
Τηλ: +357 22 741741

**Latvija**

Swixx Biopharma SIA  
Tel: +371 6 616 47 50

**Slovenija**

Swixx Biopharma d.o.o.  
Tel: +386 1 235 51 00

**Slovenská republika**

Swixx Biopharma s.r.o.  
Tel: +421 2 208 33 600

**Suomi/Finland**

Sanofi Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

**Sverige**

Sanofi AB  
Tel: +46 (0)8 634 50 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  
Tel: +44 (0) 800 035 2525

**Ova uputa je zadnji puta revidrana u <mjesec GGGG>.**

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