

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Zentiva 75 mg/75 mg filmsko obložene tablete
Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Zentiva 75 mg/100 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Zentiva 75 mg/75 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 75 mg klopidogrela (kot hidrogensulfata) in 75 mg acetilsalicilne kisline (ASA).

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 7 mg laktoze in 3,3 mg hidrogeniranega ricinusovega olja.

Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Zentiva 75 mg/100 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 75 mg klopidogrela (kot hidrogensulfata) in 100 mg acetilsalicilne kisline (ASA).

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 8 mg laktoze in 3,3 mg hidrogeniranega ricinusovega olja.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Zentiva 75 mg/75 mg filmsko obložene tablete

Rumena, ovalna, rahlo bikonveksna, z vtisnjeno oznako "C75" na eni strani in "A75" na drugi strani.

Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Zentiva 75 mg/100 mg filmsko obložene tablete

Svetlo rožnata, ovalna, rahlo bikonveksna, z vtisnjeno oznako "C75" na eni strani in "A100" na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Zentiva je indiciran za sekundarno preprečevanje aterotrombotičnih dogodkov pri odraslih bolnikih, ki že jemljejo klopidogrel in acetilsalicilno kislino (ASA). Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Zentiva je kombinirano zdravilo s stalnim odmerkom za nadaljevalno zdravljenje pri:

- akutnem koronarnem sindromu brez elevacije ST spojnice (nestabilna angina ali miokardni infarkt brez Q zobca), vključno z bolniki, katerim je bila vstavljena opornica po perkutani koronarni intervenciji,
- akutnem miokardnem infarktu z elevacijo ST spojnice pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravili in so primerni za trombolitično zdravljenje.

Za dodatne informacije glejte poglavje 5.1.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli in starejši

Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Zentiva 75 mg/75 mg filmsko obložene tablete

Zdravilo Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Zentiva se mora dajati kot enkratni dnevni odmerek 75 mg/75 mg.

Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Zentiva 75 mg/100 mg filmsko obložene tablete

Zdravilo Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Zentiva se mora dajati kot enkratni dnevni odmerek 75 mg/100 mg.

Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Zentiva kombinirano zdravilose uporablja po začetni ločeni terapiji s klopidogrelom in ASA, namesto posameznega klopidogrela in ASA:

- *Pri bolnikih z akutnim koronarnim sindromom brez elevacije ST spojnice* (nestabilna angina ali miokardni infarkt brez Q zobca): optimalno trajanje zdravljenja ni bilo formalno ugotovljeno. Podatki iz kliničnih preskušanj podpirajo uporabo do 12 mesecev, največjo korist pa so opazili po 3 mesecih (glejte poglavje 5.1). V primeru prenehanja uporabe zdravila Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Zentiva lahko bolniku koristi nadaljevanje uporabe enega antiagregacijskega zdravila.
- *Pri bolnikih z akutnim miokardnim infarktom z elevacijo ST spojnice*: zdravljenje je potrebno začeti čim prej po nastopu simptomov in z njim nadaljevati vsaj štiri tedne. Koristnosti zdravljenja s kombinacijo klopidogrela in ASA, ki bi bilo daljše od štirih tednov, v tem okviru niso preučevali (glejte poglavje 5.1). V primeru prenehanja uporabe zdravila Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Zentiva lahko bolniku koristi nadaljevanje uporabe enega antiagregacijskega zdravila.

Če bolnik izpusti odmerek:

- če je zamuda manj kot 12 ur po pravem času za odmerek: bolnik naj odmerek vzame takoj, potem pa naslednji odmerek ob pravem času.
- če je zamuda več kot 12 ur: bolnik naj naslednji odmerek vzame ob pravem času; odmerka ne sme podvojiti.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Zentiva pri otrocih in mladostnikih mlajših od 18 let nista ugotovljeni. Uporaba zdravila Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Zentiva se v tej populaciji ne priporoča.

Okvara ledvic

Zdravilo Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Zentiva se ne sme uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (glejte poglavje 4.3). Terapevtskih izkušenj pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic je malo (glejte poglavje 4.4). Zato je pri uporabi zdravila Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Zentiva pri the bolnikih potrebna previdnost.

Okvara jeter

Zdravilo Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Zentiva se ne sme uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavje 4.3).

Terapevtskih izkušenj pri bolnikih z zmerno boleznijo jeter, ki imajo lahko hemoragično diatezo, je malo (glejte poglavje 4.4). Zato je pri uporabi zdravila Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Zentiva pri the bolnikih potrebna previdnost.

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

Bolnik lahko zdravilo vzame s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

Zaradi vsebnosti obeh učinkovin v zdravilu, je zdravilo Klopido[®]grel/acetilsalicilna kislina Zentiva kontraindicirano v primeru:

- preobčutljivost za zdravilni učinkovini ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- hude jetrne okvare,
- aktivne patološke krvavitve, kot je peptična razjeda ali intrakranialna krvavitev.

Dodatno je zaradi vsebnosti ASA uporaba kontraindicirana tudi:

- pri bolnikih, preobčutljivih za nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID) in bolnikih s sindromom astme, rinitisa in nosnih polipov. Bolniki z (že) obstoječo mastocitozo, pri katerih lahko uporaba acetilsalicilne kisline povzroči resne preobčutljivostne reakcije (vključno s cirkulacijskim šokom z zardevanjem, hipotenzijo, tahikardijo in bruhanjem).
- pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina <30 ml/min),
- tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Krvavitve in hematološke motnje

Zaradi tveganja za krvavitve in hematološke neželene učinke je potrebno v primeru kliničnih simptomov, ki nakazujejo krvavitev med zdravljenjem, takoj pregledati krvno sliko in/ali narediti druge ustrezne preiskave (glejte poglavje 4.8). Zdravilo Klopido[®]grel/acetilsalicilna kislina Zentiva kot dvojno antiagregacijsko sredstvo je potrebno previdno uporabljati pri bolnikih s povečanim tveganjem krvavitve zaradi poškodbe, kirurškega posega ali drugih patoloških stanj in pri bolnikih, ki so na zdravljenju z drugimi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili vključno z zaviralci COX2, heparinom, zaviralci glikoproteina IIb/IIIa, s selektivnimi zaviralci privzema serotonina (SSRI), trombolitiki ali z drugimi zdravili, ki so povezana s tveganjem za krvavitve, kot je pentoksifilin (glejte poglavje 4.5). Bolnike je potrebno skrbno spremljati zaradi znakov krvavitve, vključno z okultno krvavitvijo, zlasti prve tedne zdravljenja in/ali po invazivnih kardioloških postopkih ali kirurških posegih. Sočasna uporaba zdravila Klopido[®]grel/acetilsalicilna kislina Zentiva in varfarina ni priporočljiva, ker lahko poveča jakost krvavitve (glejte poglavje 4.5).

Bolniki morajo obvestiti zdravnika in zobozdravnika, da jemljejo klopido[®]grel, pred vsakim načrtovanjem kirurškega posega in preden vzamejo katerokoli novo zdravilo. Če je predvidena elektivna operacija, je treba potrebo po dvotirnem antiagregacijskem zdravljenju ponovno pretehtati in v poštevek pride uporaba enega samega antiagregacijskega zdravila. Če mora bolnik začasno prekiniti antiagregacijsko terapijo morate zdravilo Klopido[®]grel/acetilsalicilna kislina Zentiva ukiniti 7 dni pred kirurškim posegom.

Zdravilo Klopido[®]grel/acetilsalicilna kislina Zentiva podaljša čas krvavitve in ga je potrebno previdno uporabljati pri bolnikih z lezijami, ki so nagnjene h krvavitvi (zlasti gastrointestinalne in intraokularne).

Bolnikom morate povedati, da se jim lahko med jemanjem zdravila Klopido[®]grel/acetilsalicilna kislina Zentiva krvavitve ustavijo počasneje kot ponavadi. Naročiti jim morate, naj o vsaki krvavitvi, ki je neobičajna (glede na mesto ali trajanje), obvestijo svojega zdravnika.

Trombotična trombocitopenična purpura (TTP)

Zelo redko so po uporabi klopido[®]grela poročali o trombotični trombocitopenični purpuri (TTP), ki se je včasih pojavila že po kratki izpostavljenosti. Zanj je značilna trombocitopenija in mikroangiopatična hemolitična anemija povezana bodisi z nevrološkimi spremembami, motnjo v delovanju ledvic ali zvišano telesno temperaturo. TTP je lahko smrtno nevarna in zahteva takojšnjo zdravljenje vključno s plazmaferezo.

Pridobljena hemofilija

Po uporabi klopido[®]grela je bila opisana pridobljena hemofilija. V primeru potrjenega izoliranega podaljšanja aktiviranega parcialnega tromboplastičnega časa (aPTČ) s krvavitvami ali brez njih, je

treba pomisliti na pridobljeno hemofilijo. Bolnike s potrjeno diagnozo pridobljene hemofilije morajo obravnavati in zdraviti zdravniki specialisti, zdravljenje s klopidogetrelom pa je treba prekiniti.

Nedavne tranzitorne ishemične atake (TIA)

Pri bolnikih z nedavnimi tranzitornimi ishemičnimi atakami (TIA) ali možgansko kapjo, pri katerih obstaja nevarnost ponavljajočih se ishemij, je kombinacija ASA in klopidogetrela povečala hudo krvavitev. To kombinacijo je zato izven kliničnih stanj, pri katerih se je izkazala za učinkovito, potrebno uporabiti s previdnostjo.

Citokrom P450 2C19 (CYP2C19)

Farmakogenetika: Pri bolnikih, ki so slabi metabolizatorji s CYP2C19, med uporabo priporočenih odmerkov klopidogetrela nastane manj aktivnega presnovka klopidogetrela in ima manjši učinek na delovanje trombocitov. Na voljo so testi za ugotavljanje bolnikovega CYP2C19-genotipa.

Klopidogetrel se v aktivni presnovek deloma presnovi s CYP2C19. Zato je mogoče pričakovati, da uporaba zdravil, ki zavrejo delovanje tega encima, zmanjša koncentracijo aktivnega presnovka klopidogetrela. Klinični pomen te interakcije ni znan. Iz previdnosti naj sočasno ne bi uporabljali močnih ali srednje močnih zaviralcev CYP2C19 (za seznam zaviralcev CYP2C19 glejte poglavje 4.5; glejte tudi poglavje 5.2).

Substrati CYP2C8

Previdnost je potrebna pri bolnikih, ki sočasno jemljejo klopidogetrel in zdravila, ki so substrati CYP2C8 (glejte poglavje 4.5).

Navzkrižne reakcije med tienopiridini

Bolnike je treba oceniti glede na anamnezo preobčutljivosti na tienopiridine (na primer na klopidogetrel, tiklopidin in prasugrel), ker so poročali o navzkrižnih alergijah med tienopiridini (glejte poglavje 4.8). Tienopiridini lahko povzročijo blage do hude alergijske reakcije, na primer izpuščaj, angioedem ali hematološke navzkrižne reakcije, naprimer trombocitopenijo in nevtropenijo. Bolniki, ki so kdaj imeli alergijsko in/ali hematološko reakcijo na enega od tienopiridinov, imajo lahko večje tveganje za pojav enake ali druge reakcije na drug tienopiridin. Bolnike z znano alergijo na tienopiridine je priporočljivo kontrolirati glede znakov preobčutljivosti.

Previdnost, potrebna zaradi ASA

- Pri bolnikih z anamnezo astme ali alergijskih bolezni, ker imajo večje tveganje preobčutljivostnih reakcij.
- Pri bolnikih s protinom, ker majhni odmerki ASA povečujejo koncentracijo urata.
- Pri otrocih, mlajših od 18 let, obstaja možna povezanost med ASA in Reyevim sindromom. Reyev sindrom je zelo redka bolezen, ki pa je lahko smrtna.
- Pri bolnikih s pomanjkanjem glukoza-6-fosfat-dehidrogenaze (G6PD) je treba to zdravilo uporabljati pod natančnim zdravniškim nadzorom, ker pri njih obstaja tveganje za hemolizo (glejte poglavje 4.8).
- Alkohol lahko ob sočasnem zaužitju ASA poveča nevarnost za gastrointestinalno poškodbo. Bolnike je treba opozoriti o povečani nevarnosti gastrointestinalnih poškodb in krvavitev pri sočasnem zaužitju klopidogetrela in ASA z alkoholom, še posebej, če gre za veliko ali kronično rabo alkohola (glejte poglavje 4.5).

Gastrointestinalni (GI)

Zdravilo Klopidogetrel/acetilsalicilna kislina Zentiva morate previdno uporabljati pri bolnikih z anamnezo peptične razjede, gastroduodenalne krvavitve ali manj izrazitih gastrointestinalnih simptomov zgornjega trakta, saj so ti simptomi lahko posledica želodčne razjede, ki lahko povzroči krvavitev v želodcu.

Pojavijo se lahko gastrointestinalni (GI) neželeni učinki, vključno z bolečino v želodcu, zgago, navzeo, bruhanjem in krvavitvijo v prebavila. Manj izraziti gastrointestinalni simptomi zgornjega GI trakta, npr. dispepsija, so sicer pogosti in se lahko pojavijo kadarkoli med zdravljenjem. Zdravniki morajo ostati pozorni na znake gastrointestinalne razjede in krvavitve, tudi če bolnik pred tem ni imel

takšnih simptomov. Bolnike je potrebno seznaniti z znaki in simptomi neželenih gastrointestinalnih učinkov in jim povedati, kako naj ukrepajo, če bi se ti pojavili (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih, ki sočasno jemljejo nikorandil in nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID), vključno z ASA in lizin acetilsalicilat (LAS), obstaja povečano tveganje za hude zaplete, kot so gastrointestinalne razjede, perforacija in krvavitve (glejte poglavje 4.5).

Pomožne snovi

Zdravilo Klopido[®]grel/acetilsalicilna kislina Zentiva vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila (glejte poglavje 6.1).

Zdravilo vsebuje tudi hidrogenirano ricinusovo olje, ki lahko draži želodec in povzroči drisko.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravila, povezana s tveganjem za krvavitve:

Obstaja večje tveganje za krvavitve zaradi možnega aditivnega učinka. V primeru sočasne uporabe zdravil, ki so povezana s tveganjem za krvavitve, je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

Peroralni antikoagulant

Sočasna uporaba zdravila Klopido[®]grel/acetilsalicilna kislina Zentiva s peroralnimi antikoagulantni ni priporočljiva, ker lahko poveča intenzivnost krvavitev (glejte poglavje 4.4). Uporaba 75 mg klopido[®]grela na dan ni spremenila farmakokinetike S-varfarina (substrata CYP2C9) ali internacionalnega normaliziranega razmerja (INR) pri bolnikih, ki so dolgotrajno prejeli varfarin. Vendar pa sočasna uporaba klopido[®]grela in varfarina poveča tveganje krvavitev zaradi neodvisnih vplivov na hemostazo.

Zaviralci glikoproteina IIb/IIIa

Zdravilo Klopido[®]grel/acetilsalicilna kislina Zentiva morate uporabljati previdno pri bolnikih, ki prejema sočasno zaviralce glikoproteina IIb/IIIa (glejte poglavje 4.4).

Heparin

V klinični študiji, izvedeni pri zdravih osebah, klopido[®]grel ni zahteval spremembe odmerka heparina ali spremenil učinka heparina na koagulacijo. Sočasna uporaba heparina ni imela nobenega učinka na inhibicijo agregacije trombocitov, sprožene s klopido[®]grelom. Farmakodinamična interakcija med zdravilom Klopido[®]grel/acetilsalicilna kislina Zentiva in heparinom je možna in vodi do povečanega tveganja za krvavitve. Zato moramo k sočasni uporabi pristopiti previdno (glejte poglavje 4.4).

Trombolitiki

Varnost sočasne uporabe klopido[®]grela, fibrinsko specifičnih ali fibrinsko nespecifičnih trombolitikov in heparinov je bila vrednotena pri bolnikih z akutnim miokardnim infarktom. Incidenca klinično pomembnih krvavitev je bila podobna tisti, ki so jo opazili pri uporabi trombolitikov in heparina sočasno z ASA (glejte poglavje 4.8). Varnost sočasne uporabe zdravila Klopido[®]grel/acetilsalicilna kislina Zentiva z drugimi trombolitiki ni formalno ugotovljena. Zato je pri njihovi sočasni uporabi potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID-Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs)

V klinični študiji pri zdravih prostovoljcih je sočasna uporaba klopido[®]grela in naproksena povečala okultno izgubo krvi iz prebavil. Zato sočasna uporaba NSAID vključno z zaviralci COX-2 ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Eksperimentalni podatki kažejo, da lahko ibuprofen med sočasno uporabo majhnih odmerkov acetilsalicilne kisline zavre njen učinek na agregacijo trombocitov. Toda zaradi nezadostnih podatkov in zaradi negotovosti glede ekstrapolacije podatkov *ex vivo* na klinično uporabo ni mogoče narediti

nobenih trdnih sklepov, ki bi se nanašali na redno uporabo ibuprofena; klinično pomemben učinek v primeru občasne uporabe ibuprofena ni verjeten.

Metamizol

Metamizol lahko zmanjša vpliv acetilsalicilne kisline na agregacijo trombocitov, če sta zdravili uporabljeni sočasno. Zato je to kombinacijo treba uporabljati previdno pri bolnikih, ki jemljejo nizke odmerke acetilsalicilne kisline za zaščito srca.

Selektivni zaviralci privzema serotonina (SSRI-Selective serotonin re-uptake inhibitors)

Selektivni zaviralci privzema serotonina vplivajo na aktivacijo trombocitov in povečajo nevarnost krvavitve, zato je ob sočasnem jemanju selektivnih zaviralcev privzema serotonina in klopidogetrela potrebna previdnost.

Drugo sočasno zdravljenje s klopidogetrelom

Klopidogetrel se presnovi v aktivni presnovek deloma s CYP2C19. Zato je mogoče pričakovati, da zdravila, ki zavrejo delovanje tega encima, zmanjšajo koncentracijo aktivnega presnovka klopidogetrela. Klinični pomen te interakcije ni znan. Iz previdnosti naj sočasno ne bi uporabljali močnih ali srednje močnih zaviralcev CYP2C19 (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Med zdravila, ki so močni ali zmerni zaviralci CYP2C19, spadajo, na primer; omeprazol in esomeprazol, fluvoksamin, fluoksetin, moklobemid, vorikonazol, flukonazol, tiklopidin, karbamazepin, efavirenz.

Zaviralci protonske črpalke (PPI)

Če sta bila klopidogetrel in omeprazol 80 mg uporabljena istočasno ali v presledku 12 ur, se je izpostavljenost aktivnemu presnovku klopidogetrela zmanjšala za 45 % (začetni odmerek) oz. 40 % (vzdrževalni odmerek). Povprečno zavrtje agregacije trombocitov se je zmanjšalo za 39 % (začetni odmerek) oz. 21 % (vzdrževalni odmerek). Pričakovati je mogoče, da ima podobno medsebojno delovanje s klopidogetrelom tudi esomeprazol.

Opazovalne in klinične študije so dale razhajajoče se podatke o kliničnih posledicah tega farmakokinetičnega/farmakodinamskega medsebojnega delovanja, kar zadeva večje kardiovaskularne dogodke. Zaradi previdnosti se je treba izogniti sočasni uporabi omeprazola ali esomeprazola (glejte poglavje 4.4).

Manj izrazita zmanjšana izpostavljenost presnovkov je bila opažena pri pantoprazolu ali lansoprazolu. Pri sočasni uporabi 80 mg pantoprazola enkrat dnevno, so se zmanjšale plazemske koncentracije aktivnega presnovka za 20 % (začetni odmerek) in 14 % (vzdrževalni odmerek), z zmanjšanjem zavrtja agregacije trombocitov za 15 % in 11 %. Ti rezultati kažejo, da se klopidogetrel lahko uporablja skupaj s pantoprazolom.

Ni dokazov, da druga zdravila za zmanjševanje želodčne kisline, npr. antagonisti histaminskih receptorjev H₂ ali antacidi, ovirajo antitrombotično delovanje klopidogetrela.

Druga zdravila: Številne druge klinične študije so izvedli s klopidogetrelom in drugimi sočasno danimi zdravili, da bi proučili potencial za farmakodinamične in farmakokinetične interakcije. Pri sočasni uporabi klopidogetrela z atenololom, nifedipinom, ali z obema - atenololom in nifedipinom - niso opazili nobenih klinično pomembnih farmakodinamičnih interakcij. Poleg tega na farmakodinamično aktivnost klopidogetrela ni pomembno vplivala sočasna uporaba fenobarbitala ali estrogena.

Farmakokinetika digoksina ali teofilina nista bili spremenjeni ob sočasni uporabi klopidogetrela. Antacidi niso spremenili obsega absorpcije klopidogetrela.

Podatki študije CAPRIE kažejo, da se lahko fenitoin in tolbutamid, ki se presnavljata s CYP2C9 sočasno s klopidogetrelom varno uporabljata.

Zdravila, ki so substrati CYP2C8: Klopidogetrel pri zdravih prostovoljcih poveča izpostavljenost repaglinidu. Študije *in vitro* so pokazale, da se izpostavljenost repaglinidu poveča zaradi zavrtja

CYP2C8, ki ga povzroči glukuronidni presnovek klopidogeta. Zaradi tveganja za povečanje koncentracije v plazmi je potrebna previdnost med sočasno uporabo klopidogeta z zdravili, ki se odstranijo predvsem s presnovo s CYP2C8 (npr. repaglinid, paklitaksel) (glejte poglavje 4.4).

Drugo sočasno zdravljenje z ASA

Opisane so interakcije med ASA in naslednjimi zdravili:

Urikozuriki (benzbromaron, probenecid, sulfinpirazon)

Potrebna je previdnost, kajti ASA lahko zavre učinek urikozuričnih zdravil s kompetitivno eliminacijo sečne kisline.

Metotreksat

Zaradi vsebnosti ASA je med sočasno uporabo metotreksata, ki se uporablja v odmerku višjem od 20 mg/teden, z zdravilom Klopidoget/acetilsalicilna kislina Zentiva potrebna previdnost, ker lahko zavre ledvični očistek metotreksata in tako povzroči toksične učinke na kostni mozeg.

Tenofovir

Sočasna uporaba dizoproksiltenofovirjevega fumarata in NSAID lahko poveča nevarnost ledvične okvare.

Valprojska kislina

Sočasna uporaba salicilatov in valprojske kisline lahko vodi v zmanjšano vezavo valprojske kisline na proteine in v inhibicijo presnove valprojske kisline, kar se kaže v porastu serumskih koncentracij skupne in proste valprojske kisline.

Cepivo proti noricam

Priporočljivo je, da bolniki šest tednov po prejemu cepiva proti noricam ne jemljejo salicilatov. Po uporabi salicilatov med okužbo z noricami so poročali o pojavu Reyevega sindroma (glejte poglavje 4.4)

Acetazolamid

Previdnost se priporoča pri sočasni uporabi salicilatov in acetazolamida, saj obstaja povečano tveganje za metabolično acidozo.

Nikorandil

Pri bolnikih, ki sočasno jemljejo nikorandil in nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID), vključno z ASA in lizin acetilsalicilat (LAS), obstaja povečano tveganje za hude zaplete, kot so gastrointestinalne razjede, perforacija in krvavitve (glejte poglavje 4.4).

Druge interakcije z ASA

Med uporabo večjih (protivnetnih) odmerkov ASA so opisane interakcije z naslednjimi zdravili: zaviralci angiotenzin konvertaze (ACE), fenitoin, zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, diuretiki in peroralnimi antidiabetiki.

Alkohol

Alkohol lahko ob sočasnem zaužitju ASA poveča nevarnost za gastrointestinalno poškodbo. Bolnike je treba opozoriti o povečani nevarnosti gastrointestinalnih poškodb in krvavitev pri sočasnem zaužitju klopidogeta in ASA z alkoholom, še posebej, če gre za veliko ali kronično rabo alkohola (glejte poglavje 4.4).

Druge interakcije s klopidogetom in ASA

Več kot 30.000 bolnikov je bilo vključenih v klinična preskušanja kombinacije klopidogeta in ASA v vzdrževalnih odmerkih, manjših ali enakih 325 mg. Bolniki so ob tem dobivali različna zdravila, med drugim diuretike, zaviralce adrenergičnih receptorjev beta, zaviralce ACE, kalcijeve antagoniste, zdravila za zniževanje holesterola, koronarne vazodilatatorje, antidiabetike (tudi insulin), antiepileptike in antagoniste GP IIb/IIIa, ne da bi se pojavile klinično pomembne neželene interakcije.

Razen navedenih informacij o specifičnih interakcijah z zdravili, študij o interakcijah zdravila Klopido[®]grel/acetilsalicilna kislina Zentiva in nekaterih zdravil, ki jih pogosto uporabljajo bolniki z aterosklerozično boleznijo ni bilo.

Tako kot to velja za druge peroralne zaviralce P2Y₁₂, lahko sočasna uporaba opioidnih agonistov upočasni in zmanjša absorpcijo klopido[®]grela, verjetno zaradi upočasnitve praznjenja želodca. Klinični pomen tega ni znan. Pri bolnikih z akutnim koronarnim sindromom, ki potrebujejo sočasno uporabo morfina ali drugih opioidnih agonistov, razmislite o uporabi parenteralnega antiagregacijskega zdravila.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Kliničnih podatkov o izpostavljenosti zdravilu Klopido[®]grel/acetilsalicilna kislina Zentiva v nosečnosti ni na voljo. Zdravilo Klopido[®]grel/acetilsalicilna kislina Zentiva se ne sme uporabljati v prvih dveh trimesečjih nosečnosti, razen če klinično stanje nosečnice ne zahteva terapije s klopido[®]grelom / ASA.

Zaradi vsebnosti ASA je zdravilo Klopido[®]grel/acetilsalicilna kislina Zentiva kontraindicirano v tretjem trimesečju nosečnosti.

Klopido[®]grel:

Ker kliničnih podatkov o izpostavljenosti klopido[®]grelu med nosečnostjo ni, je kot previdnostni ukrep zaželeno, da se klopido[®]grela med nosečnostjo ne uporabljate.

Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih vplivov na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3).

ASA:

Nizki odmerki (do 100 mg/dan):

Klinične študije kažejo, da so odmerki do 100 mg/dan pri restriktivni obstetrični rabi, ki zahteva poseben nadzor, varni.

Odmerki od 100 do 500 mg/dan:

Z uporabo odmerkov nad 100 mg/dan in do 500 mg/dan ni dovolj kliničnih izkušenj. Zato spodnja priporočila za odmerke 500 mg/dan in več veljajo tudi za to odmerni območje.

Odmerki 500 mg/dan in več:

Zavrtje sinteze prostaglandinov lahko neugodno vpliva na nosečnost in/ali razvoj zarodka oz. ploda. Podatki epidemioloških študij kažejo večje tveganje spontanega splava, malformacij srca in gastroshize po uporabi zaviralcev sinteze prostaglandinov v zgodnji nosečnosti. Absolutno tveganje za kardiovaskularne malformacije se je povečalo z manj kot 1 % na približno 1,5 %. Tveganje se verjetno povečuje z odmerkom in trajanjem zdravljenja. Pri živalih uporaba zaviralca sinteze prostaglandinov povzroči reproduktivne toksične učinke (glejte poglavje 5.3). Do 24. tedna amenoreje (5. meseca nosečnosti) se acetilsalicilne kisline ne sme uporabljati, če ni nujno potrebno. Če acetilsalicilno kislino uporablja ženska, ki poskuša zanositi, ali do 24. tedna amenoreje (5. meseca nosečnosti), mora biti odmerek čim manjši, zdravljenje pa čim kratkotrajnejše.

Od začetka šestega meseca nosečnosti lahko vsi zaviralci sinteze prostaglandinov izpostavijo:

- plod:
 - kardiopulmonalnim toksičnim učinkom (s prezgodnjim zaprtjem arterioznega duktusa in pljučno hipertenzijo),
 - motenemu delovanju ledvic, ki lahko napreduje v odpoved ledvic in oligohidramnijo,
- mater in novorojenčka na koncu nosečnosti:
 - možnemu podaljšanju časa krvavitve, antiagregacijskemu učinku, ki se lahko pojavi celo po zelo majhnih odmerkih,
 - zavrtju krčenja maternice in zaradi tega odloženemu ali podaljšanemu porodu.

Dojenje

Ni znano, ali se klopidogetrel izloča v materinem mleku pri človeku. Študije na živalih so pokazale, da se klopidogetrel izloča v materinem mleku. Znano pa je, da se pri človeku v materinem mleku izloča ASA. Dojenje je med zdravljenjem z zdravilom Klopidogetrel/acetilsalicilna kislina Zentiva potrebno prekiniti.

Plodnost

Podatkov o plodnosti za zdravilo Klopidogetrel/acetilsalicilna kislina Zentiva ni. Študije na živalih niso pokazale, da bi klopidogetrel vplival na plodnost. Ni znano, ali ASA v zdravilu Klopidogetrel/acetilsalicilna kislina Zentiva vpliva na plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Klopidogetrel/acetilsalicilna kislina Zentiva nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost za vožnjo in upravljanje strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Varnost klopidogetrela so ocenili pri več kot 42.000 bolnikih, ki so sodelovali v kliničnih študijah; več kot 30.000 teh bolnikov je dobivalo kombinacijo klopidogetrela in ASA, pri več kot 9.000 pa je zdravljenje trajalo 1 leto ali več. Spodaj so prikazani klinično pomembni neželeni učinki, ugotovljeni v štirih študijah: študiji CAPRIE (ki je primerjala klopidogetrel sam z ASA) in študijah CURE, CLARITY in COMMIT (ki so primerjale kombinacijo klopidogetrela in ASA z ASA samo). V celoti je bil klopidogetrel v odmerku 75 mg/dan v študiji CAPRIE podoben ASA v odmerku 325 mg/dan, ne glede na starost, spol ali raso. Poleg kliničnih študij so vir ocen varnosti klopidogetrela in ASA tudi pomarketiške izkušnje.

Najpogostejši učinek obeh zdravil v kliničnih študijah so bile krvavitve. Opisane so tudi v obdobju pomarketiške uporabe.

V CAPRIE je bila pri bolnikih, zdravljenih bodisi s klopidogetrelom ali ASA, celokupna incidenca kakršnihkoli krvavitev 9,3 %. Incidenca hujših primerov je bila podobna za klopidogetrel in za ASA.

V CURE pri bolnikih, ki so imeli narejeno koronarno premostitev in so pred tem uporabljali klopidogetrel in ASA, v 7 dneh po operaciji niso ugotovili čezmernega števila hujših krvavitev, če so to zdravljenje prekinili pet dni pred operacijo. Pri bolnikih, ki so zdravljenje dobivali v petih dneh pred premostitveno operacijo, je bil delež dogodkov 9,6 % med uporabo kombinacije klopidogetrel in ASA ter 6,3 % med uporabo same ASA.

V študiji CLARITY je v skupini s klopidogetrelom in ASA prišlo do splošnega povečanja krvavitev v primerjavi s skupino s placebom in ASA. Incidenca večjih krvavitev je bila v obeh skupinah podobna. To je veljalo tudi za podskupine bolnikov, opredeljene z določenimi izhodiščnimi značilnostmi in tipom fibrinolitičnega ali heparinskega zdravljenja.

V študiji COMMIT je bil skupni delež večjih necerebralnih krvavitev ali cerebralne krvavitve nizek in podoben v obeh skupinah.

Tabelarični seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki, zabeleženi samo s klopidogetrelom, samo z ASA ali s klopidogetrelom v kombinaciji z ASA v kliničnih študijah ali opisani spontano, so naštet v spodnji tabeli. Njihova pogostnost je navedena upošteva se naslednji dogovor: pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) ali ni znano (ni mogoče oceniti na podlagi podatkov, ki so na voljo). Pri vsakem organskem sistemu so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki ali ni znano
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		Trombocitopenija, levkopenija, eozinofilija	Nevtropenija, vključno s hudo nevtropenijo	Trombotična trombocitopenična purpura (TTP) (glejte poglavje 4.4), odpoved kostnega mozga*, aplastična anemija, pancitopenija, bicitopenija*, agranulocitoza, huda trombocitopenija, pridobljena hemofilija A, granulocitopenija, anemija, hemolitična anemija pri bolnikih s pomanjkanjem glukoza-6-fosfat-dehidrogenaze (G6PD) * (glejte poglavje 4.4)
Srčne bolezni				Kounisov sindrom (vazospastična alergijska angina / alergijski miokardni infarkt) v okviru preobčutljivostne reakcije zaradi acetilsalicilne kisline* ali klopidogetrela**
Bolezni imunskega sistema				anafilaktični šok*, serumska bolezen, anafilaktoidne reakcije, navzkrižna preobčutljivost med tienopiridini (kot sta tiklopidin in prasugrel) (glejte poglavje 4.4) **, avtoimuni inzulinski sindrom, ki lahko vodi v resno hipoglikemijo, še posebej pri bolnikih s HLA DRA4 podtipom (pogostejši v japonski populaciji) **, poslabšanje alergijskih simptomov alergije na hrano*
Presnovne in prehranske				hipoglikemija*, protin* (glejte poglavje 4.4)

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki ali ni znano
motnje				
Psihiatrične motnje				Halucinacije, zmedenost
Bolezni živčevja		Intrakranialna krvavitev (opisani so primeri s smrtnim izidom, zlasti pri starejših), glavobol, parestezije, omotica		Motnje okusa, agevzija
Očesne bolezni		Krvavitve v očesu (veznica, oko, mrežnica)		
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			Vrtoglavica	Tinitus* ali poslabšanje sluha*
Žilne bolezni	Hematom			Resne krvavitve, krvavitev operacijske rane, vaskulitis (vključno s Henoch-Schönleinovo purpuro*), hipotenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Epistaksa			Krvavitve v dihalih (hemoptiza, pljučna krvavitve), bronhospazem, intersticijski pnevmonitis, nekardiogeni pljučni edem zaradi kronične uporabe in v zvezi s preobčutljivostno reakcijo zaradi acetilsalicilne kisline*, eozinofilna pljučnica
Bolezni prebavil	Krvavitve v prebavila, driska, bolečine v trebuhu, dispepsija	Želodčna razjeda in razjeda na dvanajstniku, gastritis, bruhanje, navzea, zaprtje, flatulenca	Retroperitonealna krvavitev	Krvavitve v prebavila in retroperitonealna krvavitve (opisani so primeri s smrtnim izidom), pankreatitis, bolezni zgornjih prebavil (ezophagitis (vnetje sluznice požiralnika), ulkus požiralnika (razjede v požiralniku), perforacija (predrtje), erozivni gastritis, erozivni duodenitis; razjede/perforacije na želodcu/dvanajstniku)*, bolezni spodnjih prebavil (ulkusi (peptične razjede) tankega [jejunum in ileum] in debelega črevesa [kolon in

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki ali ni znano
				rektum (danka)], kolitis in perforacije prebavil*, simptomi zgornjih prebavil*, npr. gastralgija (glejte poglavje 4.4), te, z acetilsalicilno kislino (ASA) povezane gastrointestinalne (GI) reakcije, so lahko ali pa tudi ne povezane s krvavitvijo. Pojavijo se lahko pri katerem koli odmerku acetilsalicilne kisline in pri bolnikih z ali brez opozorilnih simptomov ali predhodne anamneze resnih GI dogodkov*. Kolitis (vključno z ulceroznim ali limfocitnim kolitisom), stomatitis, akutni pankreatitis v okviru preobčutljivostne reakcije zaradi acetilsalicilne kisline *
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov				Akutna odpoved jeter, poškodba jeter, predvsem hepatocelularna*, hepatitis, zvišane vrednosti jetrnih encimov*, nenormalni testi jetrne funkcije, kronični hepatitis*
Bolezni kože in podkožja	Modrice	Izpuščaj, srbenje, kožne krvavitve (purpura)		Bulozen dermatitis (toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem, akutna generalizirana eksantemska pustuloza (AGEP)), angioedem, z zdravili povzročen sindrom preobčutljivosti (sindrom DIHS, Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome), kožni izpuščaj z eozinofilijo in sistemskimi simptomi, kot posledica zdravljenja z

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki ali ni znano
				zdravilom (sindrom DRESS, Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms), Eritematozen ali eksfoliativen izpuščaj, urtikarija, ekcem, lihen planus, fiksni izpuščaj*
Motnje reprodukcije in dojk			Ginekomastija	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva				Mišično-skeletne krvavitve (hemartroza), artritis, artralgijska, mialgija
Bolezni sečil		Hematurija		Odpoved ledvic*, akutna okvara ledvic (zlasti pri bolnikih z obstoječo okvaro ledvic, srčnim popuščanjem, nefritičnim sindromom ali sočasnimi zdravljenjem z diuretiki)*, glomerulonefritis, zvišanje kreatinina v krvi
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Krvavitve na mestu vboda			Zvišana telesna temperatura, edem*
Preiskave		Podaljšan čas krvavitve, zmanjšano število nevtrofilcev, zmanjšano število trombocitov		

* Informacije, v literaturi navedene za ASA s pogostnostjo "ni znana".

** Informacije v povezavi s klopidogetrom s pogostnostjo "ni znana".

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Klopidogetrol

Preveliki odmerki klopidogetrola lahko podaljšajo čas krvavitve in posledično povzročijo zaplete s krvavitvijo. V primeru krvavitve je potrebno zagotoviti ustrezno terapijo.

Antidot farmakološkemu delovanju klopidogetrola ni znan. Če je potrebna takojšnja korekcija podaljšane časa ASA krvavitve, lahko učinke klopidogetrola odpravi transfuzija trombocitov.

ASA

Preveliko odmerjanje se kaže z naslednjimi simptomi: omotico, glavobolom, tinitusom, zmedenostjo in prebavnimi simptomi (navzea, bruhanje in želodčna bolečina).

Pri hudi zastrupitvi se lahko pojavijo resne motnje acido-baznega ravnotežja. Začetna hiperventilacija povzroči respiratorno alkalozo. Potem se zaradi supresivnega učinka na dihalni center pojavi respiratorna acidoza. Zaradi prisotnosti salicilatov se pojavi tudi metabolična acidoza. Ker otroci, dojenčki in mali otroci pogosto pridejo do zdravnika šele v pozni fazi zastrupitve, so po navadi že v fazi acidoze.

Pojavijo se lahko tudi naslednji simptomi: hipertermija in znojenje, ki povzroči dehidracijo, nemir, konvulzije, halucinacije in hipoglikemija. Depresija živčevja lahko povzroči komo, kardiovaskularni kolaps in zastoj dihanja. Smrtni odmerek acetilsalicilne kisline je od 25 do 30 g. Koncentracija salicilata v plazmi nad 300 mg/l (1,67 mmol/l) nakazuje zastrupitev.

Preveliko odmerjanje fiksne kombinacije acetilsalicilne kisline/klopidogrela lahko spremljajo večja nagnjenost h krvavitvam in posledični krvavitveni zapleti; to je posledica farmakološkega delovanja klopidogrela in acetilsalicilne kisline.

Nekardiogeni pljučni edem se lahko pojavi zaradi akutnega ali kroničnega prevelikega odmerjanja acetilsalicilne kisline (glejte poglavje 4.8).

V primeru zaužitja toksičnega odmerka je potreben sprejem v bolnišnico. V primeru zmerne zastrupitve je mogoče poskusiti izzvati bruhanje; če to ne uspe, je indicirano izpiranje želodca. Potem je treba uporabiti aktivno oglje (adsorbens) in natrijev sulfat (odvajalo). Indicirana je alkalizacija urina (250 mmol natrijevega bikarbonata 3 ure) ob kontroliranju pH urina. Hemodializa je prednosten način zdravljenja hude zastrupitve. Druge znake zastrupitve je treba zdraviti simptomatsko.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zaviralci agregacije trombocitov brez heparina.
Oznaka ATC: B01AC30.

Mehanizem delovanja

Klopidogrel je predzdravilo in eden njegovih presnovkov zavira agregacijo trombocitov. Encimi CYP450 morajo presnoviti klopidogrel, da nastane aktivni presnovek, ki zavira agregacijo trombocitov. Aktivni presnovek klopidogrela selektivno zavira vezavo adenozin-difosfata (ADP) na njegov trombocitni receptor P2Y₁₂ in nadaljnjo aktivacijo glikoproteinskega kompleksa GP IIb/IIIa z ADP, s čimer zavre agregacijo trombocitov. Zaradi ireverzibilne vezave se učinek na izpostavljene trombocite ohrani vso njihovo preostalo življenjsko dobo (približno 7–10 dni) in normalno delovanje trombocitov se obnovi s hitrostjo, ki je v skladu s spremembo trombocitov. Zavrtja je tudi agregacija trombocitov, ki jo izzovejo drugi agonisti kot ADP, ker pride do blokade ojačenja trombocitne aktivacije s sproščenim ADP.

Ker aktivni presnovek nastane z delovanjem encimov CYP450, od katerih so nekateri polimorfni ali podvrženi zavrtju z drugimi zdravili, se ustrezno zavrtje trombocitov ne pojavi pri vseh bolnikih.

Farmakodinamični učinki

Večkratni odmerki po 75 mg na dan tvorijo pomembno zaviranje z ADP sprožene agregacije trombocitov od prvega dne. To se progresivno povečuje in doseže stanje dinamičnega ravnovesja ("steady state") med 3. in 7. dnem. V stanju dinamičnega ravnovesja je bila povprečno opažena raven

zaviranja z odmerkom 75 mg na dan med 40 % in 60 %. Agregacija trombocitov in čas krvavitve sta se postopoma vrnila na izhodiščno vrednost, na splošno v 5 dneh po ukinitvi zdravljenja.

Acetilsalicilna kislina zavira agregacijo trombocitov z ireverzibilnim zavrtjem prostaglandinske ciklooksigenaze. Tako zavira nastajanje tromboksana A₂, ki inducira agregacijo trombocitov in vazokonstrikcijo. Učinek traja celotno življenjsko dobo trombocitov.

Eksperimentalni podatki kažejo, da lahko ibuprofen med sočasno uporabo majhnih odmerkov acetilsalicilne kisline zavre njen učinek na agregacijo trombocitov. V eni študiji, v kateri je bil enkratni odmerek 400 mg ibuprofena uporabljen v 8 urah pred ali v 30 minutah po zaužitju acetilsalicilne kisline s takojšnjim sproščanjem (81 mg), se je zmanjšal učinek acetilsalicilne kisline na nastajanje tromboksana in agregacijo trombocitov. Toda zaradi nezadostnih podatkov in zaradi negotovosti glede ekstrapolacije podatkov *ex vivo* na klinično uporabo ni mogoče narediti nobenih trdnih sklepov, ki bi se nanašali na redno uporabo ibuprofena; klinično pomemben učinek v primeru občasne uporabe ibuprofena ni verjeten.

Klinična učinkovitost in varnost

Varnost in učinkovitost klopidogetrela in ASA so vrednotili v treh dvojno slepih raziskavah, v katere je bilo vključenih več kot 61.900 bolnikov: CURE, CLARITY in COMMIT, ki so primerjale kombinacijo klopidogetrela in ASA s samo ASA; oboje so bolniki dobivali v kombinaciji z drugo standardno terapijo.

Študija CURE je vključevala 12.562 bolnikov z akutnim koronarnim sindromom brez elevacije ST spojnice (nestabilna angina ali miokardni infarkt brez Q zobca) do 24 ur po zadnji epizodi bolečine v prsih ali simptomih, konsistentnih z ishemijo. Bolniki so morali imeti bodisi spremembe elektrokardiograma (EKG), združljive z novo ishemijo, ali povišane srčne encime ali troponin I ali T na najmanj dvakratno zgornjo mejo normalnega. Bolniki so bili naključno razporejeni v skupino, ki je prejela klopidogetrel (začetni odmerek 300 mg, nato 75 mg/dan, N=6.259) in ASA (75-325 mg enkrat dnevno) ali samo ASA (N=6.303), (75-325 mg enkrat dnevno) in drugimi standardnimi terapijami. Bolniki so bili zdravljeni do enega leta. V raziskavi CURE je 823 (6,6 %) bolnikov sočasno prejelo terapijo z antagonistami receptorjev glikoproteinov IIb/IIIa. Heparine so uporabljali pri več kot 90 % bolnikov, sočasna uporaba heparinske terapije ni pomembno vplivala na relativni delež krvavitev med klopidogetrelom in ASA ter samo ASA.

Delež bolnikov s primarnim opazovanim dogodkom [srčnožilna (SŽ) smrt, miokardni infarkt (MI) ali kap] je bil 582 (9,3 %) v skupini, zdravljeni s klopidogetrelom in ASA, in 719 (11,4 %) v skupini, ki je prejela ASA, to je 20 % zmanjšanje relativnega tveganja (95 % IZ od 10 % - 28 %; p=0,00009) v skupini, zdravljeni s klopidogetrelom in ASA (17 % zmanjšanje relativnega tveganja, če so bili bolniki zdravljeni konzervativno, 29 % kadar je bila izvedena perkutana transluminalna koronarna angioplastika z ali brez stenta in 10 %, če je bila izvedena premostitvena operacija koronarnih arterij CABG). Nove srčnožilne dogodke (primarni opazovani dogodek) so preprečili z zmanjšanjem relativnega tveganja: 22 % (IZ: 8,6, 33,4), 32 % (IZ: 12,8, 46,4), 4 % (IZ: -26,9, 26,7), 6 % (IZ: -33,5, 34,3) in 14 % (IZ: -31,6, 44,2) tekom 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 oziroma 9-12 mesečnimi intervali študije. Tako se pri zdravljenju več kot 3 mesece opažena korist v skupini, ki je prejela klopidogetrel in ASA, ni nadalje povečevala, medtem ko je tveganje za krvavitve ostala (glejte poglavje 4.4).

Uporaba klopidogetrela v CURE je bila povezana z zmanjšano potrebo po zdravljenju s trombolitiki (zmanjšanje RT= 43,3 %; IZ: 24,3 %, 57,5 %) in inhibitorji glikoproteinov IIb/IIIa (zmanjšanje RT =18,2 %; IZ: 6,5 %, 28,3 %).

Število bolnikov s primarnim opazovanim dogodkom (SŽ smrt, MI, kap ali neodzivna ishemija) je bilo 1.035 (16,5 %) v skupini zdravljeni s klopidogetrelom in ASA in 1.187 (18,8 %) v skupini z ASA, to je 14 % zmanjšanje relativnega tveganja (95 % IZ od 6 % -21 %, p=0,0005) za skupino, zdravljeno s klopidogetrelom in ASA. Ta korist je bila v glavnem zaradi statistično pomembnega zmanjšanja

incidence MI [287 (4,6 %) v skupini, zdravljeni s klopidogetrelom in ASA, in 363 (5,8 %) v skupini z ASA]. Učinka na delež ponovnih hospitalizacij zaradi nestabilne angine niso opazili.

Rezultati, pridobljeni pri populacijah z različnimi karakteristikami (npr. nestabilna angina, MI brez Q zobca, visoka do nizka raven tveganja, diabetes, potreba po revaskularizaciji, spol, starost, itd), so skladni z rezultati primarne analize. Pri 2.172 bolnikih (17 % vseh bolnikov, vključenih v študijo CURE) katerim je bil vstavljen stent (Stent-CURE) so podatki post-hoc analize še posebej pokazali, da je klopidogetrel v primerjavi s placebom pri sestavljenem primarnem opazovanem dogodku (SŽ smrt, MI, kap) pomembno zmanjšal RT za 26,2 %. Pomembno zmanjšanje RT (za 23,9 %) je bilo ugotovljeno tudi pri drugem sestavljenem primarnem opazovanem dogodku (SŽ smrt, MI, kap ali refraktorna ishemija). Pri tej podskupini bolnikov tudi niso ugotovili nobenih posebnih težav z varnostjo klopidogetrela. Pri tej podskupini bolnikov so rezultati v skladu s celotnimi rezultati preskušanj.

Pri bolnikih z akutnim miokardnim infarktom z elevacijo ST spojnice sta bili varnost in učinkovitost klopidogetrela vrednoteni v dveh randomiziranih, s placebom kontroliranih, dvojno slepih raziskavah, CLARITY in COMMIT.

V raziskavo CLARITY je bilo vključenih 3.491 bolnikov v 12 urah po nastopu akutnega miokardnega infarkta z elevacijo ST spojnice, ki so bili predvideni za trombolitično terapijo. Bolniki so dobivali klopidogetrel (300 mg udarni odmerek, nato pa 75 mg dnevno, n=1.752) in ASA ali samo ASA (n=1.739), (150 mg do 325 mg kot udarni odmerek, nato 75 mg do 162 mg dnevno), fibrinolitičnim sredstvom in po potrebi heparinom. Bolnike so spremljali 30 dni. Primarni opazovani dogodki so bili navzočnost zamašene arterije (povezane z infarktom) na angiogramu pred odpustom ali smrt ali ponovni miokardni infarkt pred koronarno angiografijo. Pri bolnikih, pri katerih ni bila opravljena angiografija, sta bila primarna opazovana dogodka smrt ali ponovni miokardni infarkt do 8. dneva oziroma do odpusta. Populacijo bolnikov je sestavljalo 19,7 % žensk in 29,2 % bolnikov v starosti ≥ 65 let. Skupno 99,7 % bolnikov je dobivalo fibrinolitike (fibrinsko specifične: 68,7 %, nefebrinsko specifične: 31,1 %), 89,5 % heparin, 78,7 % zaviralce adrenergičnih receptorjev beta, 54,7 % zaviralce ACE in 63 % statine.

Primarni opazovani dogodek je bil opažen pri 15,0 % bolnikov v skupini s klopidogetrelom in ASA in 21,7 % bolnikov v skupini s samo ASA, kar predstavlja absolutno zmanjšanje za 6,7 % in 36 % zmanjšanje verjetnosti v prid klopidogetrela (95% IZ od 24 % do 47 %; $p < 0,001$) v glavnem zaradi zmanjšanja zaradi infarkta zamašenih arterij. Ta koristen učinek se je pojavljal v vseh prehodno opredeljenih podskupinah glede na bolnikovo starost ali spol, mesto infarkta in tip uporabljenega fibrinolitika ali heparina.

V raziskavo COMMIT z 2x2 faktorsko raziskovalno zasnovo je bilo vključenih 45.852 bolnikov v 24 urah po nastopu simptomov, ki bi lahko kazali na miokardni infarkt, z neustreznimi vrednostmi EKG, ki so to potrjevale (elevacija ST spojnice, depresija ST spojnice ali levokračni blok). Bolniki so 28 dni oziroma do odpusta dobivali klopidogetrel (75 mg dnevno, n=22.961) in ASA (162 mg dnevno), ali samo ASA (162 mg dnevno, n=22.891). Sestavljeni opazovani dogodki so bili smrt zaradi kateregakoli vzroka ali prvi pojav ponovnega infarkta, kapi ali smrt. Populacijo bolnikov je sestavljalo 27,8 % žensk, 58,4 % bolnikov starost ≥ 60 let (26 % ≥ 70 let) in 54,5 % bolnikov, ki so dobivali fibrinolitike.

Klopidogetrel in ASA sta pomembno zmanjšala relativno tveganje za smrt zaradi kateregakoli vzroka za 7 % ($p=0,029$) in relativno tveganje za ponovni infarkt, kap ali smrt za 9 % ($p=0,002$), kar je predstavljalo absolutno zmanjšanje za 0,5 % oziroma 0,9 %. Ta koristen učinek se je pojavil pri vseh starostih, obeh spolih in ob jemanju fibrinolitikov ali brez njega, opažen pa je bil že po 24 urah.

Deeskalacija zaviralcev P2Y₁₂ pri AKS

Prehod z močnejšega zaviralca receptorjev P2Y₁₂ na klopidogetrel v kombinaciji z acetilsalicilno kislino po akutni fazi AKS so ocenili v dveh randomiziranih, s strani raziskovalcev sponzoriranih študij (ISS – *investigator-sponsored studies*) – TROPIC in TROPICAL-ACS – s podatki o kliničnih izidih.

Klinična korist močnejših zaviralcev P2Y₁₂, tikagrelorja in prasugrela, v njunih ključnih študijah je bila povezana z značilnim zmanjšanjem ponovnih ishemičnih dogodkov (vključno z akutno in subakutno trombozo žilne opornice (ST – *stent thrombosis*), miokardnim infarktom (MI) in nujno revaskularizacijo). Čeprav je bila korist glede ishemije stalna v celotnem prvem letu, so večje zmanjšanje ishemičnih ponovitev po AKS opazili v prvih dneh po začetku zdravljenja. Nasprotno pa so *post hoc* analize pokazale, da je z močnejšimi zaviralci P2Y₁₂ statistično značilno večje tveganje za krvavitve; krvavitve se pojavijo pretežno med fazo vzdrževalnega zdravljenja, po prvem mesecu po AKS. Študiji TOPIC in TROPICAL-ACS sta bili načrtovani za proučitev, kako ublažiti krvavitve in ohraniti učinkovitost.

Študija **TOPIC** (*Tempiranje zavrtja trombocitov po akutnem koronarnem sindromu*)

To randomizirano, odprto preskušanje je vključilo bolnike z AKS, ki so potrebovali PKI. Bolnike, ki so prejeli acetilsalicilno kislino in močnejši blokator P2Y₁₂ ter so bili po enem mesecu brez neželenih dogodkov, so razvrstili ali na prehod na kombinacijo fiksnih odmerkov acetilsalicilne kisline in klopidogetrela (deeskalirano dvotirno antiagregacijsko zdravljenje (DAPT – *de-escalated dual antiplatelet therapy*) ali na nadaljevanje dotedanje sheme zdravljenja (nespremenjeno DAPT).

V celoti so analizirali 645 od 646 bolnikov s STEMI, NSTEMI ali nestabilno angino pectoris (deeskalirano DAPT (n = 322), nespremenjeno DAPT (n = 323)). Enoletno spremljanje je bilo opravljeno pri 316 bolnikih (98,1 %) v skupini z deeskaliranim DAPT in pri 318 bolnikih (98,5 %) v skupini z nespremenjenim DAPT. Mediano spremljanje je v obeh skupinah trajalo 359 dni. Značilnosti proučevane kohorte so bile v obeh skupinah podobne.

Primarni izid, sestavljeni dogodek srčno-žilne smrti, možganske kapi, nujne revaskularizacije in krvavitve ≥ 2 po BARC (*Bleeding Academic Research Consortium*), se je 1 leto po AKS pojavil pri 43 bolnikih (13,4 %) v skupini z deeskaliranim DAPT in pri 85 bolnikih (26,3 %) v skupini z nespremenjenim DAPT ($p < 0,01$). Ta statistično značilna razlika je bil predvsem posledica manjšega števila krvavitev, medtem ko razlik v ishemičnih opazovanih dogodkih ni bilo ($p = 0,36$); krvavitve BARC ≥ 2 so bile manj pogoste v skupini z deeskaliranim DAPT (4,0 %) kot v skupini z nespremenjenim DAPT (14,9 %) ($p < 0,01$). Krvavitve, opredeljene kot vsi BARC, so se pojavile pri 30 bolnikih (9,3 %) v skupini z deeskaliranim DAPT in pri 76 bolnikih (23,5 %) v skupini z nespremenjenim DAPT ($p < 0,01$).

TROPICAL-ACS (*Preverjanje odzivnosti na zavrtje trombocitov ob kroničnem antiagregacijskem zdravljenju akutnih koronarnih sindromov*)

To randomizirano, odprto preskušanje je vključilo 2.610 bolnikov z AKS in pozitivnimi biološkimi označevalci po uspešni PKI. Bolnike so randomizirali bodisi na prejetje prasugrela 5 ali 10 mg/dan (od 0. do 14. dne) (n = 1306) bodisi na prejetje prasugrela 5 ali 10 mg/dan (od 0. do 7. dne) s poznejšim deeskaliranjem na 75 mg klopidogetrela na dan (od 8. do 14. dne) (n = 1304) v kombinaciji z ASA (< 100 mg/dan). Štirinajsti dan so opravili preskušanje funkcije trombocitov (PFT – *platelet function testing*). Bolniki, ki so prejeli le prasugrel, so nadaljevali jemanje prasugrela v obdobju 11,5 meseca.

Bolniki z deeskaliranjem so opravili preskušanje visoke reaktivnosti trombocitov (HPR – *high platelet reactivity*). Če je bil rezultat HPR ≥ 46 enot, je bila izvedena ponovna eskalacija na prasugrel 5 mg ali 10 mg/dan za 11,5 meseca; če je bil rezultat HPR < 46 enot, so bolniki nadaljevali zdravljenje s klopidogetrelom 75 mg/dan v obdobju 11,5 meseca. Zato so bili v skupini z vodeno deeskalacijo tako prejemniki prasugrela (40 %) kot prejemniki klopidogetrela (60 %). Vsi bolniki so še naprej jemali acetilsalicilno kislino in spremljali so jih eno leto.

Primarni opazovani dogodek (kombinirana pojavnost SŽ smrti, MI, možganske kapi in krvavitev ≥ 2 po BARC po 12 mesecih) je bil dosežen in to dokazuje neinferiornost. – Enega od dogodkov je imelo 95 bolnikov (7 %) v skupini z vodeno deeskalacijo in 118 bolnikov (9 %) v kontrolni skupini (p za neinferiornost = 0,0004). Vodena deeskalacija ni povečala ne kombiniranega tveganja za ishemične dogodke (2,5 % v skupini z deeskalacijo in 3,2 % v kontrolni skupini, p za neinferiornost = 0,0115) ne ključnega sekundarnega opazovanega dogodka, krvavitve ≥ 2 po BARC (5 % v skupini z deeskalacijo

in 6 % v kontrolni skupini, $p = 0,23$). Kumulativna pojavnost vseh krvavitev (razredi od 1 do 5 po BARC) je bila 9 % (114 dogodkov) v skupini z vodeno deeskalacijo in 11 % (137 dogodkov) v kontrolni skupini ($p = 0,14$).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od obveznosti po predložitvi rezultatov študij zdravila Klopido[®]grel/acetilsalicilna kislina Zentiva pri vseh podskupinah pediatrične populacije za zdravljenje koronarne ateroskleroze. (glejte poglavje 4.2 za informacije o pediatrični uporabi).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Klopido[®]grel:

Absorpcija

Po enkratnem in večkratnih peroralnih odmerkih 75 mg na dan se klopido[®]grel hitro absorbira. Povprečna največja koncentracija nespremenjenega klopido[®]grela v plazmi (približno 2,2–2,5 ng/ml po enem 75-mg peroralnem odmerku) se je pojavila približno 45 minut po odmerjanju. Absorpcija je najmanj 50 %, na podlagi metabolitov klopido[®]grela, izločenih z urinom.

Porazdelitev

Klopido[®]grel in glavni krožeči (neaktivni) metabolit se *in vitro* reverzibilno vežeta na humane plazemske proteine (98 % oziroma 94 %). Pri vezavi *in vitro* ni nasičenja v širokem koncentracijskem razponu.

Biotransformacija

Klopido[®]grel se v jetrih izdatno presnovi. Klopido[®]grel se *in vitro* in *in vivo* presnovi po dveh glavnih presnovnih poteh: ena poteka z esterazami in povzroči hidrolizo v neaktiven karboksilnokislinski derivat (85 % presnovkov v obtoku), druga pa z več encimi citokroma P450. Klopido[®]grel se najprej presnovi v 2-oksoklopido[®]grel, ki je vmesen presnovek. Nadaljnja presnova vmesnega presnovka 2-oksoklopido[®]grela povzroči nastanek aktivnega presnovka, ki je tiolski derivat klopido[®]grela. Aktivni presnovek nastane predvsem z delovanjem CYP2C19, k nastanku pa pripomorejo tudi drugi encimi CYP, vključno s CYP1A2, CYP2B6 in CYP3A4. *In vitro* izolirani aktivni tiolski presnovek se hitro in ireverzibilno veže na trombocitne receptorje in tako zavre agregacijo trombocitov.

C_{max} aktivnega presnovka je po enem 300-mg polnilnem odmerku klopido[®]grela dvakrat večja kot po štirih dneh uporabe vzdrževalnega odmerka 75 mg. C_{max} je dosežena približno 30 do 60 minut po uporabi zdravila.

Izločanje

Po peroralnem odmerku s ^{14}C -označenega klopido[®]grela pri človeku, se ga je približno 50 % izločilo z urinom in približno 46 % z blatom v 120 urnem intervalu po odmerjanju. Po enem peroralnem odmerku 75 mg je razpolovni čas klopido[®]grela približno 6 ur. Razpolovni čas izločanja glavnega (neaktivnega) krožečega metabolita je bil 8 ur po enkratnem in večkratnem dajanju.

Farmakogenetika

CYP2C19 je vključen tako v nastajanje aktivnega presnovka kot vmesnega presnovka, 2-oksoklopido[®]grela. Farmakokinetika aktivnega presnovka klopido[®]grela in njegovo antitrombotično delovanje, merjeno s preskusi agregacije trombocitov *ex vivo*, se razlikuje glede na genotip CYP2C19.

Alel CYP2C19*1 ustreza polno funkcionalni presnovi, medtem ko alela CYP2C19*2 in CYP2C19*3 ustrezata nefunkcionalni presnovi. Na račun alelov CYP2C19*2 in CYP2C19*3 gre večina alelov z zmanjšanim delovanjem pri Kavkazijcih (85%) in pri Azijcih (99 %), ki so slabi metabolizatorji. Drugi aleli, povezani z odsotno ali zmanjšano presnovo, so redkejši in vključujejo CYP2C19*4, *5, *6, *7 in *8. Bolnik, ki je slab metabolizator, ima dva hipofunkcijska alela, kot je pojasnjeno zgoraj. Objavljene pogostnosti genotipa slabega metabolizatorja s CYP2C19 so približno 2% pri Kavkazijcih, 4% pri črnih in 14% pri Kitajcih. Na voljo so testi za določitev bolnikovega CYP2C19-genotipa.

Opravljen je bil navzkrižna študija 40 zdravih preiskovancev, po 10 v vsaki od štirih metabolizatorskih skupin s CYP2C19 (ultrahitri, dobri, srednji, slabi). Študija je ocenila farmakokinetiko in antiagregacijski odziv po uporabi odmerka 300 mg in potem 75 mg/dan ter 600 mg in potem 150 mg/dan, vsako od obeh shem skupaj 5 dni (stanje dinamičnega ravnovesja). Med ultrahitrimi, dobrimi in srednjimi metabolizatorji niso ugotovili bistvenih razlik v izpostavljenosti aktivnemu presnovku in povprečnem zavrtju agregacije trombocitov (IPA). Pri slabih metabolizatorjih je bila izpostavljenost aktivnemu presnovku za 63 do 71 % manjša kot pri dobrih metabolizatorjih. Po odmerni shemi 300 mg/75 mg se je antiagregacijski odziv pri slabih metabolizatorjih zmanjšal: povprečno IPA (5 μ M ADP) je bilo 24 % (24 ur) in 37 % (5. dan) v primerjavi z 39 % (24 ur) in 58 % (5. dan) pri dobrih metabolizatorjih ter 37 % (24 ur) in 60 % (5. dan) pri srednjih metabolizatorjih. Ko so slabi metabolizatorji prejeli shemo 600 mg/150 mg, je bila izpostavljenost aktivnemu presnovku večja kot s shemo 300 mg/75 mg. Poleg tega je bilo IPA 32 % (24 ur) in 61 % (5. dan), kar je več kot pri slabih metabolizatorjih, ki so prejeli shemo 300 mg/75 mg, in podobno kot pri drugih metabolizatorskih skupinah s CYP2C19, ki so prejemale shemo 300 mg/75 mg. Ustrezna odmerka shema za to populacijo bolnikov v kliničnih preskušanjih ni bila ugotovljena.

V skladu z zgornjimi rezultati so izsledki metaanalize, ki je zajela 6 študij, 335 bolnikov, zdravljenih s klopidogetrom in v stanju dinamičnega ravnovesja. Pokazala je, da se je v primerjavi z dobrimi metabolizatorji izpostavljenost aktivnemu presnovku pri srednjih metabolizatorjih za 28 % zmanjšala, pri slabih metabolizatorjih se je zmanjšala za 72 %, zavrtje agregacije trombocitov (5 μ M ADP) pa se je zmanjšalo tako, da je bila razlika IPA v primerjavi z dobrimi metabolizatorji pri prvih 5,9 % in pri drugih 21,4 %.

Vpliv CYP2C19-genotipa na klinične izide pri bolnikih, zdravljenih s klopidogetrom, ni bil ocenjen v prospektivnih, randomiziranih, kontroliranih preskušanjih. Opravljene pa so bile številne retrospektivne analize za oceno tega učinka pri bolnikih, zdravljenih s klopidogetrom, za katere so na voljo rezultati genotipizacije: CURE (n = 2721), CHARISMA (n = 2428), CLARITY-TIMI 28 (n = 227), TRITON-TIMI 38 (n = 1477) in ACTIVE-A (n = 601), poleg tega pa tudi številne objavljene kohortne študije.

V TRITON-TIMI 38 in 3 kohortnih študijah (Collet, Sibbing, Giusti) je imela kombinirana skupina bolnikov, ki so bili ali srednji ali slabi metabolizatorji, večji delež kardiovaskularnih dogodkov (smrt, miokardni infarkt, možganska kap) ali trombozo na žilni opornici kot dobri metabolizatorji.

V študiji CHARISMA in eni kohortni študiji (Simon) so večji delež dogodkov ugotovili samo pri slabih metabolizatorjih v primerjavi z dobrimi.

V študijah CURE, CLARITY, ACTIVE-A in eni od kohortnih študij (Trenk) niso odkrili večjega deleža dogodkov glede na metabolizatorsko stanje.

Nobena teh analiz ni imela zadostne velikosti za odkritje razlik v izidu pri slabih metabolizatorjih.

Posebne skupine bolnikov

Farmakokinetika aktivnega presnovka klopidogetra v teh posebnih skupinah bolnikov ni znana.

Okvara ledvic

Po večkratnih odmerkih 75 mg klopidogetra na dan, je bila pri osebah s hudo ledvično boleznijo (očistek kreatinina 5 do 15 ml/min) inhibicija z ADP sprožene agregacije trombocitov manjša (25 %) od tiste, opažene pri zdravih osebah. Vendar je bilo podaljšanje časa krvavitve podobno tistemu, ki so ga opazili pri zdravih osebah, ki so prejemale 75 mg klopidogetra na dan. Dodatno je bilo klinično prenašanje dobro pri vseh bolnikih.

Okvara jeter

Po večkratnem odmerjanju 75 mg klopidogetela na dan 10 dni pri bolnikih s hudo okvaro jeter je bilo zavrtje z ADP izzvane agregacije trombocitov podobno kot pri zdravih preiskovancih. Tudi povprečno podaljšanje časa krvavitve je bilo v obeh skupinah podobno.

Rasa

Prevalenca alelov CYP2C19, ki povzročijo srednjo ali slabo presnovo s CYP2C19, se razlikuje glede na raso/etnično pripadnost (glejte Farmakogenetika). V literaturi je za azijske populacije na voljo malo podatkov za oceno kliničnih posledic genotipizacije tega CYP na dogodke kliničnega izida.

Acetilsalicilna kislina (ASA):

Absorpcija:

Po absorpciji se ASA iz zdravila Klopidogetel/acetilsalicilna kislina Zentiva hidrolizira v salicilno kislino. Salicilna kislina doseže največjo koncentracijo v plazmi v 1 uri po uporabi zdravila, tako da je koncentracija ASA v plazmi po 1,5 do 3 urah po uporabi praktično nezaznavna.

Porazdelitev:

ASA je le malo vezana na beljakovine v plazmi in njen navidezni volumen porazdelitve je majhen (10 l). Njen presnovek, salicilna kislina, je v veliki meri vezana na beljakovine v plazmi, vendar je njena vezava odvisna od koncentracije (nelinearna). Pri nizkih koncentracijah (< 100 µg/ml) je približno 90 % salicilne kisline vezane na albumin. Salicilna kislina se v veliki meri porazdeli po vseh telesnih tkivih in tekočinah, tudi v osrednjem živčevju, materinem mleku in plodovih tkivih.

Biotransformacija in izločanje:

ASA iz zdravila Klopidogetel/acetilsalicilna kislina Zentiva v plazmi hitro hidrolizira v salicilno kislino. Razpolovni čas za odmerke od 75 do 325 mg ASA je od 0,3 do 0,4 ure. Salicilna kislina se v jetrih predvsem konjugira. Tako nastanejo salicilurična kislina, fenolni glukuronid, acilglukuronid in številni manj pomembni presnovki. Salicilna kislina iz zdravila Klopidogetel/acetilsalicilna kislina Zentiva ima plazemski razpolovni čas približno 2 uri. Presnova salicilatov je saturabilna. Celotni telesni očistek se pri velikih koncentracijah v serumu zmanjša zaradi omejene zmoglosti jeter za tvorbo salicilurične kisline in fenolnega glukuronida. Po toksičnih odmerkih (10–20 g) se lahko razpolovni čas v plazmi podaljša na več kot 20 ur. Pri velikih odmerkih ASA poteka odstranjevanje salicilne kisline s kinetiko ničelnega reda (tj. delež odstranjevanja je stalen glede na koncentracijo v plazmi); navidezni razpolovni čas je 6 ur ali več. Izločanje nespremenjene učinkovine skozi ledvice je odvisno od pH urina. Ko se pH poveča nad 6,5, se ledvični očistek prostega salicilata poveča z < 5 % na > 80 %. Po terapevtskih odmerkih se približno 10 % izloči v urinu kot salicilna kislina, 75 % kot salicilurična kislina, 10 % kot fenolni glukuronid in 5 % kot acilglukuronid salicilne kisline.

Glede na farmakokinetične in presnovne značilnosti obeh snovi klinično pomembne farmakokinetične interakcije niso verjetne.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Klopidogetel

V predkliničnih študijah na podganah in pavijanih, so bile jetrne spremembe najpogosteje opaženi učinek. Pojavile so se pri odmerkih, ki predstavljajo najmanj 25-kratno izpostavljenost kot pri človeku ob prejetanju kliničnega odmerka 75 mg/dan in so bile posledica učinka na jetrne presnovne encime. Nobenega učinka na presnovne encime niso opazili pri ljudeh ob prejetanju terapevtskih odmerkov.

Pri zelo visokih odmerkih so pri podganah in pavijanih poročali tudi o slabem želodčnem prenašanju (gastritis, želodčne erozije in/ali bruhanje).

Ni bilo dokazov o kancerogenem učinku pri dajanju klopidogetela mišim 78 tednov in podganam 104 tedne v odmerkih do 77 mg/kg na dan (kar predstavlja najmanj 25-krat višjo izpostavljenost kot pri človeku ob prejetanju kliničnega odmerka 75 mg/dan).

Klopidogrel so preizkušali v številnih *in vitro* ter *in vivo* študijah genotoksičnosti in ni pokazal nobenega genotoksičnega učinka.

Ugotovili so, da klopidogrel nima vpliva na plodnost podganjih samcev in samic in ni teratogen niti za podgane ali kunce. Ko so ga dajali doječim podganam, je klopidogrel povzročil blago zakasnitev razvoja mladičkov. Specifične farmakokinetične študije, izvedene z radioaktivno označenim klopidogrelom, so pokazale, da se matična spojina ali njeni metaboliti izločajo v mleko. Posledično ni mogoče izključiti neposrednega učinka (blaga toksičnost) ali posrednega učinka (neprijetnost).

Acetilsalicilna kislina

Študije posamičnih odmerkov so pokazale, da je peroralna toksičnost ASA majhna. Študije toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih so pokazale, da podgane dobro prenesejo količino do 200 mg/kg/dan. Psi so bolj občutljivi, verjetno zaradi velike občutljivosti za ulcerogene učinke NSPVZ. Z ASA niso ugotovili skrb zbujajočih genotoksičnih ali klastogenih učinkov. Formalnih študij kancerogenosti z ASA ni bilo, vendar je dokazano, da snov ni promotor tumorjev.

Podatki o vplivu na sposobnost razmnoževanja kažejo teratogenost ASA pri več laboratorijskih živalih.

Pri živalih uporaba zaviralca sinteze prostaglandinov poveča pred- in postimplantacijske izgube in embrio-fetalno smrtnost. Poleg tega so med uporabo zaviralcev sinteze prostaglandinov v obdobju organogeneze ugotovili večjo incidenco različnih malformacij, vključno z malformacijami srca in ožilja.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro

manitol (E421)
makrogol 6000
mikrokristalna celuloza
nizko substituirana hidroksipropilceluloza
koruzni škrob
hidrogenirano ricinusovo olje
stearinska kislina
brezvodni koloidni silicijev dioksid

Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Zentiva 75 mg/75 mg filmsko obložene tablete

Obloga

laktoza monohidrat
hipromeloza (E464)
titanov dioksid (E171)
triacetin (E1518)
rumeni železov oksid (E172)

Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Zentiva 75 mg/100 mg filmsko obložene tablete

Obloga

laktoza monohidrat
hipromeloza (E464)
titanov dioksid (E171)
triacetin (E1518)
rdeči železov oksid (E172)

Glazura
karnauba vosek.

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Zentiva 75 mg/75 mg filmsko obložene tablete

Aluminijasti pretisni omoti v kartonskih škatlah, ki vsebujejo 14, 28, 30 in 84 filmsko obloženih tablet.

Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Zentiva 75 mg/100 mg filmsko obložene tablete

Aluminijasti pretisni omoti v kartonskih škatlah, ki vsebujejo 14, 28 in 84 filmsko obloženih tablet.

Aluminijasti perforirani pretisni omoti za enkratni odmerek v kartonskih škatlah, ki vsebujejo 30 x 1, 50 x 1, 90 x 1 in 100 x 1 filmsko obloženo tableto.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
F-75008 Paris
Francija

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Zentiva 75 mg/75 mg filmsko obložene tablete

EU/1/10/623/001 – Škatle s 14 filmsko obloženimi tabletami v aluminijastih pretisnih omotih

EU/1/10/623/002 – Škatle z 28 filmsko obloženimi tabletami v aluminijastih pretisnih omotih

EU/1/10/623/003 – Škatle s 30 x 1 filmsko obloženo tableto v aluminijastih pretisnih omotih

EU/1/10/623/004 – Škatle s 50 x 1 filmsko obloženo tableto v aluminijastih pretisnih omotih

EU/1/10/623/005 – Škatle s 84 filmsko obloženimi tabletami v aluminijastih pretisnih omotih

EU/1/10/623/006 – Škatle z 90 x 1 filmsko obloženo tableto v aluminijastih pretisnih omotih

EU/1/10/623/007 – Škatle s 100 x 1 filmsko obloženo tableto v aluminijastih pretisnih omotih

EU/1/10/623/015 – Škatle s 30 filmsko obloženimi tabletami v aluminijastih pretisnih omotih

Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Zentiva 75 mg/100 mg filmsko obložene tablete

EU/1/10/623/008 – Škatle s 14 filmsko obloženimi tabletami v aluminijastih pretisnih omotih
EU/1/10/623/009 – Škatle z 28 filmsko obloženimi tabletami v aluminijastih pretisnih omotih
EU/1/10/623/010 – Škatle s 30 x 1 filmsko obloženo tableto v aluminijastih pretisnih omotih
EU/1/10/623/011 – Škatle s 50 x 1 filmsko obloženo tableto v aluminijastih pretisnih omotih
EU/1/10/623/012 – Škatle s 84 filmsko obloženimi tabletami v aluminijastih pretisnih omotih
EU/1/10/623/013 – Škatle z 90 x 1 filmsko obloženo tableto v aluminijastih pretisnih omotih
EU/1/10/623/014 – Škatle s 100 x 1 filmsko obloženo tableto v aluminijastih pretisnih omotih

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 15. marec 2010

Datum zadnjega podaljšanja: 15. marec 2015

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila :
<http://www.ema.europa.eu/>.

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJE**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVJE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJE

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serije

Sanofi Winthrop Industrie
1, Rue de la Vierge
Ambarès et Lagrave
F-33565 Carbon Blanc cedex
Francija

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora redno posodobljena poročila o varnosti zdravila za to zdravilo predložiti v skladu z zahtevami, določenimi v seznamu referenčnih datumov Unije (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES in objavljenem na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Navedba smiselno ni potrebna.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI
Škatla

1. IME ZDRAVILA

Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Zentiva 75 mg/75 mg filmsko obložene tablete
klopidogrel/acetilsalicilna kislina

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje: 75 mg klopidogrela (kot hidrogensulfata) in 75 mg acetilsalicilne kisline.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi laktozo in hidrogenirano ricinusovo olje .
Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

14 filmsko obloženih tablet
28 filmsko obloženih tablet
30 x 1 filmsko obloženih tablet
50 x 1 filmsko obloženih tablet
84 filmsko obloženih tablet
90 x 1 filmsko obloženih tablet
100 x 1 filmsko obloženih tablet
30 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25°C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Upoštevajte lokalne zahteve za odlaganje.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
F-75008 Paris
Francija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/10/623/001 14 filmsko obloženih tablet
EU/1/10/623/002 28 filmsko obloženih tablet
EU/1/10/623/003 30 x 1 filmsko obloženih tablet
EU/1/10/623/004 50 x 1 filmsko obloženih tablet
EU/1/10/623/005 84 filmsko obloženih tablet
EU/1/10/623/006 90 x 1 filmsko obloženih tablet
EU/1/10/623/007 100 x 1 filmsko obloženih tablet
EU/1/10/623/015 30 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Zentiva 75 mg/75 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU
Pretisni omot / 14, 28 in 84 tablet

1. IME ZDRAVILA

Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Zentiva 75 mg/75 mg tablete
klopidogrel/acetilsalicilna kislina

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

sanofi-aventis groupe

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska:

5. DRUGI PODATKI

Pon
Tor
Sre
Čet
Pet
Sob
Ned

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU
Pretisni omot / 30, 30x1, 50x1, 90x1 ali 100x1 tablet

1. IME ZDRAVILA

Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Zentiva 75 mg/75 mg tablete
klopidogrel/acetilsalicilna kislina

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

sanofi-aventis groupe

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska:

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI
Škatla

1. IME ZDRAVILA

Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Zentiva 75 mg/100 mg filmsko obložene tablete
klopidogrel / acetilsalicilna kislina

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje: 75 mg klopidogrela (kot hidrogensulfata) in 100 mg acetilsalicilne kisline.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi laktozo in hidrogenirano ricinusovo olje.
Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

14 filmsko obloženih tablet.
28 filmsko obloženih tablet.
30 x 1 filmsko obloženih tablet.
50 x 1 filmsko obloženih tablet.
84 filmsko obloženih tablet.
90 x 1 filmsko obloženih tablet.
100 x 1 filmsko obloženih tablet.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25°C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Upoštevajte lokalne zahteve za odlaganje.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
F-75008 Paris
Francija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/10/623/008 14 filmsko obloženih tablet
EU/1/10/623/009 28 filmsko obloženih tablet
EU/1/10/623/010 30 x 1 filmsko obloženih tablet
EU/1/10/623/011 50 x 1 filmsko obloženih tablet
EU/1/10/623/012 84 filmsko obloženih tablet
EU/1/10/623/013 90 x 1 filmsko obloženih tablet
EU/1/10/623/014 100 x 1 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Zentiva 75 mg/100 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU
Pretisni omot /14, 28 in 84 tablet

1. IME ZDRAVILA

Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Zentiva 75 mg/100 mg tablete
klopidogrel/acetilsalicilna kislina

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

sanofi-aventis groupe

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska:

5. DRUGI PODATKI

Pon
Tor
Sre
Čet
Pet
Sob
Ned

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU
Pretisni omot / 30x1, 50x1, 90x1 in 100x1 tablet

1. IME ZDRAVILA

Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Zentiva 75 mg/100 mg tablete
klopidogrel/acetilsalicilna kislina

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

sanofi-aventis groupe

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska:

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Zentiva 75 mg/75 mg filmsko obložene tablete Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Zentiva 75 mg/100 mg filmsko obložene tablete klopidogrel in acetilsalicilna kislina

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo:

1. Kaj je zdravilo Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Zentiva in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Zentiva
3. Kako jemati zdravilo Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Zentiva
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Zentiva
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Zentiva in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Zentiva vsebuje klopidogrel in acetilsalicilno kislino (ASA) in spada v skupino zdravil, ki se imenujejo zaviralci agregacije trombocitov. Trombociti so zelo majhne strukture v krvi, ki se zlepljajo pri strjevanju krvi. S preprečevanjem tega zlepljanja, zaviralci agregacije trombocitov zmanjšajo možnost nastanka krvnih strdkov (proces se imenuje tromboza).

Zdravilo Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Zentiva jemljejo odrasli za preprečevanje nastanka krvnih strdkov v odtelih krvnih žilah ki lahko vodi do aterotrombotičnih dogodkov (kot so kap, srčni napad ali smrt).

Zdravnik vam je predpisal zdravilo Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Zentiva namesto dveh posameznih zdravil klopidogrela in ASA, kot pomoč za preprečevanje nastanka krvnih strdkov, ker ste imeli hudo obliko bolečine v prsih, znano kot "nestabilna angina pectoris", ali ker ste imeli srčni infarkt (miokardni infarkt). Morda vam je zdravnik za zdravljenje vaše bolezni v zamašeno ali zoženo arterijo namestil žilno opornico ("stent"), da bi obnovil ustrezen pretok krvi.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Zentiva

Ne jemljite zdravila Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Zentiva:

- če ste alergični na klopidogrel, acetilsalicilno kislino (ASA) ali katerokoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če ste alergični na druga zdravila, t. i. nesteroidna protivnetna zdravila, ki jih ponavadi uporabljamo za zdravljenje bolečin in/ali vnetja mišic ali sklepov,
- če imate kombinacijo astme, izcedka iz nosu in polipov (polipi so vrsta tkivne rašče v nosu),
- če imate kakšno bolezen, ki trenutno povzroča krvavitev, npr. razjedo na želodcu ali krvavitev v možganih,
- če imate hudo bolezen jeter,
- če imate hudo bolezen ledvic,

- če ste v zadnjem trimesečju nosečnosti.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Če karkoli od spodaj naštetega velja za vas, morate o tem povedati svojemu zdravniku, preden vzamete zdravilo Klopido[®]grel/acetilsalicilna kislina Zentiva:

- če imate tveganje za krvavitev, kot je:
 - bolezen, zaradi katere ste v nevarnosti za notranjo krvavitev (npr. razjeda na želodcu),
 - krvna motnja, zaradi katere ste bolj nagnjeni k notranji krvavitvi (krvavitvam v katerokoli tkivo, organ ali sklep v telesu),
 - nedavna huda poškodba,
 - nedaven kirurški poseg (vključno z zobozdravstvenimi posegi),
 - načrtovan kirurški poseg (vključno z zobozdravstvenimi posegi) v naslednjih sedmih dneh,
- če ste imeli strdek v možganski arteriji (ishemična kap), ki se je pojavil v zadnjih sedmih dneh,
- če imate ledvične ali jetrne bolezni,
- če imate anamnezo astme ali alergijskih reakcij, vključno z alergijo na katero koli zdravilo, ki ste ga jemali,
- če imate protin,
- če uživate alkohol, zaradi povečanega tveganja za krvavitev ali za gastrointestinalno poškodbo,
- če imate motnjo, imenovano pomanjkanje glukoza-6-fosfat-dehidrogenaze (G6PD), ker obstaja tveganje za določeno vrsto anemije (majhno število rdečih krvnih celic).

Ko jemljete zdravilo Klopido[®]grel/acetilsalicilna kislina Zentiva:

- morate povedati zdravniku:
 - če imate predvideno kakšno operacijo (vključno z zobozdravstvenim posegom).
 - če imate bolečine v želodcu ali trebuhu ali krvavitev v želodec ali črevo (rdeče blato ali črno blato).
- morate povedati zdravniku, če razvijete bolezensko stanje znano kot trombotična trombocitopenična purpura ali TTP (Thrombotic Thrombocytopenic Purpura) z zvišano telesno temperaturo in modricami pod kožo, ki se lahko pojavijo kot drobne rdeče pike, z ali brez nerazložljive hude utrujenosti, zmedenosti, porumenele kože ali oči (zlatenica) (glejte poglavje 4).
- se lahko krvavitev ustavi počasneje kot ponavadi, če se urežete ali poškodujete. To je povezano z načinom delovanja zdravila, saj le to preprečuje strjevanje krvi. Pri manjših urezninah ali poškodbah, npr. če se urežete pri britju, navadno ni razloga za skrb. Če pa vas glede krvavitve skrbi, se nemudoma posvetujte z zdravnikom (glejte poglavje 4 »Možni neželeni učinki«).
- lahko vaš zdravnik naroči preiskave krvi.

Otroci in mladostniki

Zdravilo Klopido[®]grel/acetilsalicilna kislina Zentiva ni namenjeno uporabi pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let. Obstaja možna povezava med acetilsalicilno kislino (ASA) in Reyevim sindromom, če otroci ali mladostniki dobijo zdravila z ASA pri virusni okužbi. Reyev sindrom je zelo redka bolezen, ki je lahko smrtna.

Druga zdravila in zdravilo Klopido[®]grel/acetilsalicilna kislina Zentiva

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katerokoli drugo zdravilo.

Nekatera druga zdravila lahko vplivajo na uporabo zdravila Klopido[®]grel/acetilsalicilna kislina Zentiva in obratno.

Zdravniku morate posebej povedati, če jemljete

- zdravila, ki lahko povečajo tveganje za krvavitve, kot so:
 - o peroralne antikoagulanse, zdravila proti strjevanju krvi,
 - o ASA ali kakšno drugo nesteroidno protivnetno zdravilo, ki jih ponavadi uporabljamo za zdravljenje bolečin in/ali vnetja mišic ali sklepov,
 - o heparin ali drugo zdravilo v obliki injekcij proti strjevanju krvi,
 - o tiklopidin, drugo antiagregacijsko zdravilo,

- selektivni zaviralci privzema serotonina (vključno a ne omejeno na fluoksetin ali fluvoksamin), zdravila, ki se običajno uporabljajo za zdravljenje depresije,
- omeprazol ali esomeprazol, zdravila za zdravljenje težav z želodcem,
- metotreksat, zdravilo za zdravljenje hude bolezni sklepov (revmatoidnega artritisa) ali bolezni kože (luskavice),
- acetazolamid, zdravilo za zdravljenje glavkoma (povišanega očesnega tlaka) ali epilepsije ali za povečanje pretoka urina,
- probenecid, benzbromaron ali sulfinpirazon, zdravila za zdravljenje protina,
- flukonazol ali vorikonazol, zdravila za zdravljenje glivičnih okužb,
- efavirenz ali tenofovir, zdravila za zdravljenje infekcij z virusom HIV (virus humane imunske pomanjkljivosti),
- valprojska kislina, valproat ali karbamazepin, zdravila za zdravljenje nekaterih oblik epilepsije,
- cepivo proti noricam, ki preprečuje nastanek noric ali pasatega izpuščaja, 6 tednov po zaužitju zdravila Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Zentiva, ali med okužbo z noricami ali s pasatim izpuščajem (glejte poglavje 2 "Otroci in mladostniki"),
- moklobemid, zdravilo za zdravljenje depresije,
- repaglinid, zdravilo za zdravljenje sladkorne bolezni,
- paklitaksel, zdravilo za zdravljenje raka,
- nikorandil, zdravilo za zdravljenje bolečine v prsih srčnega izvora.
- opiodi: preden vam zdravnik predpiše zdravljenje z opiodi ga morate obvestiti, da se zdravite s klopidogrelom.

Če jemljete zdravilo Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Zentiva prenehajte jemati klopidogrel.

Občasna uporaba ASA (ne več kot 1.000 mg v 24 urah) praviloma ne bi smela povzročati težav. O dolgotrajnejši uporabi ASA v drugih okoliščinah pa se morate posvetovati z zdravnikom ali s farmacevtom.

Nosečnost in dojenje

Zdravila Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Zentiva ne smete jemati v tretjem trimesečju nosečnosti. Po možnosti tega zdravila ne jemljite v prvem in drugem trimesečju nosečnosti.

Če ste noseči ali mislite, da ste noseči, morate o tem obvestiti zdravnika ali farmacevta, preden vzamete zdravilo Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Zentiva. Če med zdravljenjem z zdravilom Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Zentiva zanosite, se takoj posvetujte z zdravnikom, kajti jemanje zdravila Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Zentiva med nosečnostjo ni priporočljivo.

Tega zdravila po možnosti ne jemljite med obdobjem dojenja.

Če jemljete to zdravilo se o dojenju posvetujte s svojim zdravnikom.

Posvetujete se z zdravnikom ali s farmacevtom, preden vzamete katerokoli zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev:

Zdravilo Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Zentiva ne bi smelo vplivati na vašo sposobnost za vožnjo ali upravljanje strojev.

Zdravilo Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Zentiva vsebuje laktozo.

Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

Zdravilo Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Zentiva vsebuje hidrogenirano ricinusovo olje.

To lahko povzroči želodčne motnje ali drisko.

3. Kako jemati zdravilo Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Zentiva

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se

posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerek je ena tableta zdravila Klopido[®]grel/acetilsalicilna kislina Zentiva na dan. Tableto vzemite s kozarcem vode. Zaužijete jo lahko s hrano ali brez nje.

Zdravilo morate jemati redno in vsak dan ob istem času.

Zdravilo Klopido[®]grel/acetilsalicilna kislina Zentiva morate jemati toliko časa, kot vam je naročil zdravnik.

Zdravnik bo glede na vaše stanje določil, koliko časa morate jemati zdravilo Klopido[®]grel/acetilsalicilna kislina Zentiva. Če ste imeli srčno kap morate zdravilo jemati najmanj štiri tedne. Zdravilo morate jemati toliko časa, kot vam naroči zdravnik.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Klopido[®]grel/acetilsalicilna kislina Zentiva, kot bi smeli:
Zaradi povečanega tveganja krvavitve se posvetujte s svojim zdravnikom ali najbližjo ambulanto za nujno zdravniško pomoč.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Klopido[®]grel/acetilsalicilna kislina Zentiva:
Če pozabite vzeti odmerek zdravila Klopido[®]grel/acetilsalicilna kislina Zentiva in se nanj spomnite v 12 urah od tedaj, ko bi ga morali vzeti, vzemite tableto takoj. Naslednjo tableto nato vzamete ob običajnem času.

Če tableto pozabite za več kot 12 ur, preprosto vzemite naslednjo tableto ob običajnem času. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnjo tableto.

Na koledarčku, ki je natisnjen na pretisnem omotu pakiranja po 14, 28 in 84 tablet, lahko preverite dan, ko ste nazadnje vzeli tableto zdravila Klopido[®]grel/acetilsalicilna kislina Zentiva.

Če ste prenehali jemati zdravilo Klopido[®]grel/acetilsalicilna kislina Zentiva:
Ne prekinite zdravljenja, razen če vam tega ne odredi zdravnik. Posvetujte se s svojim zdravnikom, preden prekinete zdravljenje ali preden ponovno začnete z zdravljenjem.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nemudoma se posvetujte s svojim zdravnikom, če se pri vas pojavijo:

- zvišana telesna temperatura, znaki okužbe ali huda utrujenost. To so lahko znaki redkega zmanjšanja števila določenih krvnih celic,
- znaki jetrnih težav, kot je porumenelost kože in/ali oči (zlatenica), ki so lahko, ali pa ne, povezani s krvavitvijo, ki se pojavi pod kožo kot drobne rdeče pike, in/ali zmedenostjo (glejte poglavje 2 »Opozorila in previdnostni ukrepi«).
- otekanje ust ali boleznj kože, kot so izpuščaj, srbenje in mehurji na koži. To so lahko znaki alergijske reakcije.

Najpogostejši neželeni učinek med zdravljenjem z zdravilom Klopido[®]grel/acetilsalicilna kislina Zentiva so krvavitve. Krvavitve se lahko pojavijo kot krvavitve v želodcu ali črevesju, podplutbe, hematomi (neobičajne krvavitve ali podplutbe pod kožo), krvavitev iz nosu, kri v urinu. Opisani so maloštevilni primeri krvavitev v očesu, glavi (zlasti pri starejših), pljučih ali sklepih.

Če doživite podaljšanje krvavitve v času jemanja zdravila Klopido[®]grel/acetilsalicilna kislina Zentiva

Če se urežete ali poškodujete, lahko traja dlje kot običajno, da se vam krvavitev ustavi. To je povezano

z načinom delovanja zdravila, saj preprečuje strjevanje krvi. Pri manjših vrezninah ali poškodbah, npr. če se urežete ali brijete, to navadno ni zaskrbljujoče. Vendar pa se morate takoj posvetovati s svojim zdravnikom, če ste glede krvavitve v kakršnihkoli dvomih (glejte poglavje 2 »Bodite posebno pozorni pri jemanju zdravila Klopido®grel/acetilsalicilna kislina Zentiva«).

Drugi neželeni učinki so:

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

Driska, bolečine v trebuhu, težave z želodcem ali zgaga.

Občasni neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

Glavobol, želodčna razjeda, bruhanje, slabost v želodcu, zaprtje, napihnjenost v želodcu ali črevesju, izpuščaji, srbenje, omotica, nenormalen občutek za dotik.

Redki neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov):

Vrtoglavica, povečanje prsi pri moških.

Zelo redki neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov):

Zlatenica (porumenelost kože in/ali oči), pekoč občutek v želodcu in/ali požiralniku (grlu), huda bolečina v trebuhu z ali brez bolečine v hrbtu, zvišana telesna temperatura, težave pri dihanju, ki so včasih povezane s kašljem, splošne alergijske reakcije (na primer, splošni občutek toplote z nenadnim nelagodjem do nezvesti), otekline v ustih, mehurji na koži, kožna alergija, vnetje v ustih (stomatitis), znižanje krvnega tlaka, zmedenost, halucinacije, bolečine v sklepih, bolečine v mišicah, motnje okusa ali izguba okusa, vnetje malih žil.

Možni neželeni učinki, katerih pogostnost ni znana (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti):

Predrtje razjede, zvonjenje v ušesih, poslabšanje sluha, nenadne smrtno nevarne alergijske ali preobčutljivostne reakcije z bolečinami v prsih ali trebuhu, bolezen ledvic, nizek krvni sladkor, protin (stanje z bolečinami, oteklinami sklepi, ki ga povzročijo kristali sečne kisline) in poslabšanje alergij na hrano, posebna oblika anemije (nizko število rdečih krvnih celic) (glejte poglavje 2 'Opozorila in previdnostni ukrepi'), otekanje*.

Poleg tega lahko zdravnik ugotovi spremenjene izvide preiskav krvi ali urina.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Klopido®grel/acetilsalicilna kislina Zentiva

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake EXP. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite vidne znake kvarjenja.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Klopido[®]grel/acetilsalicilna kislina Zentiva

Klopido[®]grel/acetilsalicilna kislina Zentiva 75 mg/75 mg filmsko obložene tablete

Zdravilni učinkovini sta klopido[®]grel in acetilsalicilna kislina (ASA). Ena tableta vsebuje 75 mg klopido[®]grela (kot hidrogensulfata) in 75 mg acetilsalicilne kisline.

Pomožne snovi so:

- Jedro tablete: manitol (E421), makrogol 6000, mikrokristalna celuloza, nizko substituirana hidroksipropilceluloza, koruzni škrob, hidrogenirano ricinusovo olje (glejte poglavje 2 'Zdravilo Klopido[®]grel/acetilsalicilna kislina Zentiva vsebuje hidrogenirano ricinusovo olje'), stearinska kislina in brezvodni koloidni silicijev dioksid.
- Obloga tablete: laktoza monohidrat (glejte poglavje 2 'Zdravilo Klopido[®]grel/acetilsalicilna kislina Zentiva vsebuje laktozo'), hipromeloza (E464), titanov dioksid (E171), triacetin (E1518) in rumeni železov oksid (E172)
- Polirno sredstvo: karnauba vosek.

Klopido[®]grel/acetilsalicilna kislina Zentiva 75 mg/100 mg filmsko obložene tablete

Zdravilni učinkovini sta klopido[®]grel in acetilsalicilna kislina (ASA). Ena tableta vsebuje 75 mg klopido[®]grela (kot hidrogensulfata) in 100 mg acetilsalicilne kisline.

Pomožne snovi so:

- Jedro tablete: manitol (E421), makrogol 6000, mikrokristalna celuloza, nizko substituirana hidroksipropilceluloza, koruzni škrob, hidrogenirano ricinusovo olje (glejte poglavje 2 'Zdravilo Klopido[®]grel/acetilsalicilna kislina Zentiva vsebuje hidrogenirano ricinusovo olje'), stearinska kislina in brezvodni koloidni silicijev dioksid.
- Obloga tablete: laktoza monohidrat (glejte poglavje 2 'Zdravilo Klopido[®]grel/acetilsalicilna kislina Zentiva vsebuje laktozo'), hipromeloza (E464), titanov dioksid (E171), triacetin (E1518) in rdeči železov oksid (E172).
- Polirno sredstvo: karnauba vosek.

Izgled zdravila Klopido[®]grel/acetilsalicilna kislina Zentiva in vsebina pakiranja

Klopido[®]grel/acetilsalicilna kislina Zentiva 75 mg/75 mg filmsko obložene tablete

Zdravilo Klopido[®]grel/acetilsalicilna kislina Zentiva 75 mg/75 mg filmsko obložene tablete (tablete) so ovalne, rahlo bikonveksne, rumene, z vtisnjeno oznako «C75» na eni strani in «A75» na drugi strani. Zdravilo Klopido[®]grel/acetilsalicilna kislina Zentiva je na voljo v kartonskih škatlah, ki vsebujejo:

- 14, 28, 30 in 84 tablet v pretisnih omotih iz aluminija
- 30 x 1, 50 x 1, 90 x 1 in 100 x 1 tableto v aluminijastih perforiranih pretisnih omotih za enkratni odmerek

Klopido[®]grel/acetilsalicilna kislina Zentiva 75 mg/100 mg filmsko obložene tablete

Zdravilo Klopido[®]grel/acetilsalicilna kislina Zentiva 75 mg/100 mg filmsko obložene tablete (tablete) so ovalne, rahlo bikonveksne, svetlo rožnate, z vtisnjeno oznako «C75» na eni strani in «A100» na drugi strani.

Zdravilo Klopido[®]grel/acetilsalicilna kislina Zentiva je na voljo v kartonskih škatlah, ki vsebujejo:

- 14, 28, 84 tablet v pretisnih omotih iz aluminija
- 30 x 1, 50 x 1, 90 x 1 in 100 x 1 tableto v aluminijastih perforiranih pretisnih omotih za enkratni odmerek.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec:

Imetnik dovoljenja za promet:
sanofi-aventis groupe

54, rue La Boétie
F-75008 Paris
Francija

Izdelovalec:
Sanofi Winthrop Industrie
1, Rue de la Vierge, Ambarès & Lagrave, F-33565 Carbon Blanc cedex , Francija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

SANOFI BULGARIA EOOD
Тел: +359 (0)2 970 53 00

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

Sanofi Malta Ltd.
Tel: +356

Danmark

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

Nederland

sanofi-aventis Netherlands B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Deutschland

Zentiva Pharma
Tel: +49 (0)180 20 200 10

Norge

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

Eesti

sanofi-aventis Estonia OÜ
Tel: +372 627 34 88

Österreich

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

Ελλάδα

sanofi-aventis AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

sanofi-aventis France
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

România

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

Hrvatska

sanofi-aventis Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 600 34 00

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Zentiva Italia S.r.l.
Tel: 800. 536 389

Κύπρος

sanofi-aventis Cyprus Ltd.
Τηλ: +357 22 871600

Latvija

sanofi-aventis Latvia SIA
Tel: +371 67 33 24 51

Lietuva

UAB « SANOFI-AVENTIS LIETUVA »
Tel: +370 5 2755224

Slovenija

sanofi-aventis d.o.o.
Tel: +386 1 560 48 00

Slovenská republika

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 33 100 100

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Sanofi
Tel: +44 (0) 845 372 7101

Navodilo je bilo nazadnje revidirano

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila :
<http://www.ema.europa.eu/>.