

DODATEK I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Clopidogrel BMS 75 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 75 mg klopidogrela v obliki klopidogrelijevega hidrogensulfata. Pomožne snovi: ena tableta vsebuje 3 mg laktoze in 3,3 mg hidrogeniranega ricinusovega olja.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta.

Rožnate, okrogle, bikonveksne filmsko obložene tablete, z vtisnjeno številko "75" na eni strani in "1171" na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Klopidogrel je indiciran pri odraslih za preprečevanje aterotrombotičnih dogodkov pri:

- bolnikov z miokardnim infarktom (od nekaj dni do manj kot 35 dni), ishemično kapjo (od 7 dni do manj kot 6 mesecev) ali dokazano periferno arterijsko boleznijo.
- bolnikov z akutnim koronarnim sindromom:
 - akutni koronarni sindrom brez elevacije ST spojnice (nestabilna angina ali miokardni infarkt brez Q zobca), vključno z bolniki, katerim je bil vstavljen stent po perkutani koronarni intervenciji, v kombinaciji z acetilsalicilno kislino (ASA – acetylsalicylic acid).
 - akutni miokardni infarkt z elevacijo ST spojnice v kombinaciji z ASA pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravljenjem in so primerni za trombolitično zdravljenje.

Za dodatne informacije glejte poglavje 5.1.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

- Odrasli in starostniki

Klopidogrel se mora dajati kot enkratni dnevni odmerek 75 mg, z ali brez hrane.

Pri bolnikih z akutnim koronarnim sindromom:

- Akutni koronarni sindrom brez elevacije ST spojnice (nestabilna angina ali miokardni infarkt brez Q zobca): zdravljenje moramo začeti z enkratnim udarnim odmerkom 300 mg klopidogrela in nadaljevati s 75 mg enkrat na dan (s 75 mg do 325 mg acetilsalicilne kisline (ASA) dnevno). Ker so bili visoki odmerki ASA povezani s povišanim tveganjem za krvavitve, se priporoča, da odmerek ASA ni večji od 100 mg. Optimalno trajanje zdravljenja še ni bilo formalno potrjeno. Podatki iz kliničnih preskušanj podpirajo uporabo do 12 mesecev, največjo korist pa so opazili po 3 mesecih (glejte poglavje 5.1).
- Akutni miokardni infarkt z elevacijo ST spojnice: klopidogrel je potrebno dajati v enkratnem dnevnem odmerku 75 mg, zdravljenje pa je potrebno začeti s 300 mg udarnim

odmerkom v kombinaciji z ASA ter z/brez uporabe trombolitikov. Pri bolnikih, ki so starejši od 75 let, je treba zdravljenje s klopidogetrelom začeti brez udarnega odmerka. S kombiniranim zdravljenjem je potrebno začeti čim prej po nastopu simptomov in z njim nadaljevati vsaj štiri tedne. Koristnosti zdravljenja s kombinacijo klopidogetrela in ASA, ki bi bilo daljše od štirih tednov, v tem okviru niso preučevali (glejte poglavje 5.1).

- **Farmakogenetika**

Status slabega presnavljalca s CYP2C19 je povezan z manjšim odzivom na klopidogetrel. Optimalna shema odmerjanja za slabe presnavljalce še ni določena (glejte poglavje 5.2).

- **Pediatrični bolniki**

Varnost in učinkovitost klopidogetrela pri otrocih in mladostnikih še nista ugotovljeni.

- **Okvara ledvic**

Terapevtske izkušnje pri bolnikih z okvaro ledvic so omejene (glejte poglavje 4.4).

- **Okvara jeter**

Terapevtske izkušnje pri bolnikih z zmerno boleznijo jeter, ki imajo lahko hemoragično diatezo, so omejene (glejte poglavje 4.4).

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov.
- Huda jetrna okvara.
- Aktivna patološka krvavitev, kot je peptična razjeda ali intrakranialna krvavitev.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zaradi tveganja krvavitve in hematoloških neželenih učinkov moramo takoj pretehtati potrebo po določanju števila krvnih celic in/ali drugih ustreznih preiskav, kadarkoli se v času zdravljenja pojavijo klinični simptomi, ki nakazujejo krvavitev (glejte poglavje 4.8). Kot pri drugih antitrombotikih, moramo klopidogetrel uporabljati previdno pri bolnikih s tveganjem za povečano krvavitev zaradi poškodbe, kirurškega posega ali drugih patoloških stanj in pri bolnikih, ki so na zdravljenju z ASA, heparinom, zaviralci glikoproteina IIb/IIIa ali nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAIDs) vključno z zaviralci COX-2. Bolnike morate skrbno spremljati zaradi znakov krvavitve, vključno z okultno krvavitvijo, zlasti prve tedne zdravljenja in/ali po invazivnih kardioloških postopkih ali kirurških posegih. Sočasno dajanje klopidogetrela s peroralnimi antikoagulantmi se ne priporoča, ker lahko poveča jakost krvavitve (glejte poglavje 4.5).

Če ima bolnik predviden kirurški poseg in antitrombotični učinek začasno ni zaželen, moramo klopidogetrel ukiniti 7 dni pred kirurškim posegom. Bolniki morajo obvestiti zdravnika in zobozdravnika, da jemljejo klopidogetrel, pred vsakim načrtovanjem kirurškega posega in preden vzamejo katerokoli novo zdravilo. Klopidogetrel podaljša čas krvavitve in se mora uporabljati previdno pri bolnikih z lezijami, ki so nagnjene h krvavitvi (zlasti gastrointestinalne in intraokularne).

Bolniki morajo biti obveščeni, da je lahko čas, potreben za zaustavitev krvavitve, daljši kot ponavadi, ko jemljejo klopidogetrel (sam ali v kombinaciji z ASA) in da morajo poročati svojemu zdravniku o kakršnikoli neobičajni krvavitvi (mesto ali trajanje).

O trombotični trombocitopenični purpuri (TTP) so poročali zelo redko po uporabi klopidogetrela, včasih po kratki izpostavljenosti. Zanj je značilna trombocitopenija in mikroangiopatična hemolitična anemija povezana bodisi z nevrološkimi spremembami, motnjo v delovanju ledvic ali vročino. TTP je potencialno smrtno stanje, ki zahteva takojšnje zdravljenje vključno s plazmaferezo.

Zaradi pomanjkanja podatkov klopidogetrela ne moremo priporočiti prvih 7 dni po akutni ishemični kapi.

Farmakogenetika: Podatki iz literature kažejo, da imajo bolniki z genetsko zmanjšano funkcijo CYP2C19 manjšo sistemsko izpostavljenost aktivnemu presnovku klopidogetrela in manjše antitrombocitne odzive; delež kardiovaskularnih dogodkov po miokardnem infarktu je pri teh bolnikih na splošno večji kot pri bolnikih z normalnim delovanjem CYP2C19 (glejte poglavje 5.2).

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 in tako zmanjša njegovo klinično učinkovitost. Sočasno naj ne bi uporabljali zdravil, ki zavirajo CYP2C19 (za seznam zaviralcev CYP2C19 glejte poglavje 4.5; glejte tudi poglavje 5.2). Izsledki o zaviranju CYP2C19 se v skupini zaviralcev protonske črpalke sicer razlikujejo, vendar klinične študije kažejo na medsebojno delovanje med klopidogetrelom in morda vsemi učinkovinami te skupine. Zato naj bi se sočasni uporabi zaviralcev protonske črpalke izognili, razen če ni nujno potrebna. Ni dokazov, da druga zdravila za zmanjševanje želodčne kisline, npr. zaviralci H₂ ali antacidi, ovirajo antitrombocitno delovanje klopidogetrela.

Terapevtske izkušnje s klopidogetrelom so omejene pri bolnikih z ledvično okvaro. Zato moramo pri teh bolnikih klopidogetrel uporabljati previdno (glejte poglavje 4.2).

Izkušnje so omejene pri bolnikih z zmerno jetrno boleznijo, ki imajo lahko hemoragično diatezo. Zato moramo pri tej skupini bolnikov klopidogetrel uporabljati previdno (glejte poglavje 4.2).

Zdravilo Clopidogrel BMS vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Peroralni antikoagulant: sočasna uporaba klopidogetrela s peroralnimi antikoagulantni ni priporočljiva, ker lahko poveča intenzivnost krvavitev (glejte poglavje 4.4).

Zaviralci glikoproteina IIb/IIIa: klopidogetrel moramo uporabljati previdno pri bolnikih, ki imajo lahko tveganje za povečano krvavitev zaradi poškodbe, kirurškega posega ali drugih patoloških stanj, ko prejemajo sočasno zaviralce glikoproteina IIb/IIIa (glejte poglavje 4.4).

Acetilsalicilna kislina (ASA): ASA ni spremenila s klopidogetrelom dosežene inhibicije z ADP-jem sprožene agregacije trombocitov, vendar klopidogetrel ojača učinek ASA na s kolagenom sproženo agregacijo trombocitov. Vendar pa sočasna uporaba 500 mg ASA dvakrat dnevno en dan ni pomembno povečala podaljšanja časa krvavitve, sprožene z jemanjem klopidogetrela. Farmakodinamična interakcija med klopidogetrelom in acetilsalicilno kislino je možna in vodi do povečanega tveganja za krvavitev. Zato moramo k sočasni uporabi pristopiti previdno (glejte poglavje 4.4). Vendar pa so klopidogetrel in ASA uporabljali sočasno do enega leta (glejte poglavje 5.1).

Heparin: v klinični študiji, izvedeni pri zdravih osebah, klopidogetrel ni zahteval spremembe odmerka heparina ali spremenil učinka heparina na koagulacijo. Sočasna uporaba heparina ni imela nobenega učinka na inhibicijo agregacije trombocitov, sprožene s klopidogetrelom. Farmakodinamična interakcija med klopidogetrelom in heparinom je možna in vodi do povečanega tveganja za krvavitev. Zato moramo k sočasni uporabi pristopiti previdno (glejte poglavje 4.4).

Trombolitiki: varnost sočasne uporabe klopidogetrela, fibrinsko specifičnih ali fibrinsko nespecifičnih trombolitikov in heparinov je bila ovrednotena 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).

Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAIDs; "Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs"): v klinični študiji, izvedeni pri zdravih prostovoljcih, je sočasna uporaba klopidogetrela in naproksena povečala

okultno izgubo krvi iz prebavil. Vendar pa je zaradi pomanjkanja študij o interakcijah z drugimi NSAIDs danes nejasno, ali je povečano tveganje za gastrointestinalne krvavitve pri vseh NSAIDs. Zaradi tega moramo NSAIDs, vključno s COX2 inhibitorji, in klopido­gre­l sočasno uporabljati previdno (glejte poglavje 4.4).

Drugo sočasno zdravljenje:

Klopido­gre­l se presnovi v aktivni presnovek deloma s CYP2C19. Zato je mogoče pričakovati, da zdravila, ki zavrejo delovanje tega encima, zmanjša koncentracijo aktivnega presnovka klopido­gre­la in tako zmanjšajo njegovo klinično učinkovitost. Sočasno naj ne bi uporabljali zdravil, ki zavirajo CYP2C19 (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Med zdravili, ki zavirajo CYP2C19, so omeprazol in esomeprazol, fluvoksamin, fluoksetin, moklobemid, vorikonazol, flukonazol, tiklopidin, ciprofloksacin, cimetidin, karbamazepin, okskarbazepin in kloramfenikol.

Zaviralci protonske črpalke:

Izsledki o zaviranju CYP2C19 se v skupini zaviralcev protonske črpalke sicer razlikujejo, vendar klinične študije kažejo na medsebojno delovanje med klopido­gre­lom in morda vsemi učinkovinami te skupine. Zato naj bi se sočasni uporabi zaviralcev protonske črpalke izognili, razen če ni nujno potrebna. Ni dokazov, da druga zdravila za zmanjševanje želodčne kisline, npr. antagonisti histaminskih receptorjev H₂ ali antacidi, ovirajo antitrombotično delovanje klopido­gre­la.

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

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

Podatki iz študij s humanimi jetrnimi mikrosomi kažejo, da lahko karboksilni kislini metabolit klopido­gre­la zavira aktivnost citokroma P₄₅₀ 2C9. To lahko potencialno vodi do povečanja plazemskih ravni zdravil, kot so fenitoin in tolbutamid ter NSAIDs, ki se presnavljajo s citokromom P₄₅₀ 2C9. Podatki študije CAPRIE kažejo, da se lahko fenitoin in tolbutamid sočasno s klopido­gre­lom varno uporabljata.

Razen zgoraj navedenih podatkov o specifičnih interakcijah z zdravili, študij o interakcijah klopido­gre­la z nekaterimi drugimi zdravili, ki jih bolniki z aterosklopotično boleznijo pogosto uporabljajo, niso izvedli. Vendar pa so bolniki, ki so bili vključeni v klinično preskušanje klopido­gre­la, prejeli sočasno različna zdravila, vključno z diuretiki, zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACEI), kalcijevimi antagonisti, učinkovinami za zniževanje holesterola, koronarnimi vazodilatatorji, antidiabetiki (vključno z insulinom), antiepileptičnimi učinkovinami in antagonisti glikoproteina IIb/IIIa, brez dokazov o klinično pomembnih neželenih interakcijah.

4.6 Nosečnost in dojenje

Ker kliničnih podatkov o izpostavljenosti klopido­gre­lu med nosečnostjo ni, je kot previdnostni ukrep zaželeno, da se klopido­gre­la v nosečnosti ne uporablja.

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

Ni znano, ali se klopido­gre­l pri človeku izloča v materinem mleku. Študije na živalih so pokazale, da se klopido­gre­l izloča v materinem mleku. Iz varnostnih razlogov naj se z dojenjem med zdravljenjem z zdravilom Clopidogrel BMS ne nadaljuje.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Klopidogrel nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost za vožnjo in upravljanje strojev.

4.8 Neželeni učinki

Varnost klopidogrela so vrednotili pri več kot 42.000 bolnikih, ki so sodelovali v kliničnih študijah, vključno z več kot 9.000 bolniki, ki so se zdravili 1 leto ali več. Klinično pomembni neželeni učinki, zabeleženi v študijah CAPRIE, CURE, CLARITY in COMMIT, so predstavljeni spodaj. V celoti je bil klopidogrel v odmerku 75 mg/dan v študiji CAPRIE, primerljiv z ASA v odmerku 325 mg/dan, ne glede na starost, spol ali raso. Poleg neželenih učinkov v kliničnih študijah so bili neželeni učinki prijavljeni tudi spontano.

Krvavitve so bile najpogostejše opisan učinek tako v kliničnih študijah kot med postmarketinško uporabo, med katero so se najpogostejše pojavile prvi mesec zdravljenja.

V CAPRIE je bila pri bolnikih, zdravljenih bodisi s klopidogrelom ali ASA, celokupna incidenca kakršnihkoli krvavitev 9,3 %. Incidenca hujših primerov je bila 1,4 % za klopidogrel in 1,6 % za ASA.

V CURE je bil delež dogodkov z velikimi krvavitvami za klopidogrel in ASA odvisen od odmerka ASA (< 100 mg: 2,6 %; 100-200 mg: 3,5 %; > 200 mg: 4,9 %), kakor tudi delež velikih krvavitev za placebo in ASA (< 100 mg: 2,0 %; 100-200 mg: 2,3 %; > 200 mg: 4,0 %). Tveganje za krvavitve (življenje ogrožajoče, velike, manjše, druge) se je zmanjševalo tekom preskušanja: 0-1 mesec (klopidogrel: 9,6 %; placebo: 6,6 %), 1-3 meseci (klopidogrel: 4,5 %; placebo: 2,3 %), 3-6 mesecev (klopidogrel: 3,8 %; placebo: 1,6 %), 6-9 mesecev (klopidogrel: 3,2 %; placebo: 1,5 %), 9-12 mesecev (klopidogrel: 1,9 %; placebo: 1,0 %). Število velikih krvavitev s klopidogrelom in ASA ni bilo prekoračeno v 7 dneh po koronarni premostitveni operaciji pri bolnikih, ki so prenehali z zdravljenjem več kot 5 dni pred kirurškim posegom (4,4 % klopidogrel in ASA proti 5,3 % placebo in ASA). Pri bolnikih, ki so ostali na zdravljenju do 5 dni pred koronarno premostitveno operacijo, je bil delež dogodkov 9,6 % za klopidogrel in ASA in 6,3 % za placebo in ASA.

V študiji CLARITY je v skupini s klopidogrelom in ASA prišlo do splošnega povečanja krvavitev (17,4 %) v primerjavi s skupino s placebom in ASA (12,9 %). Incidenca večjih krvavitev je bila v obeh skupinah podobna (1,3 % v skupini s klopidogrelom in ASA ter 1,1 % v skupini s placebom in ASA). 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 (0,6 % v skupini s klopidogrelom in ASA ter 0,5 % v skupini s placebom in ASA).

Neželeni učinki, zabeleženi v kliničnih študijah ali poročani spontano, so naštet v spodnji tabeli. Njihova pogostnost je navedena upoštevaje 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). Pri vsakem organskem sistemu so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		Trombocitopenija, levkopenija, eozinofilija	Nevtropenija, vključno s hudo nevtropenijo	Trombotična trombocitopenična purpura (TTP) (glejte poglavje 4.4), aplastična anemija, pancitopenija, agranulocitoza, huda trombocitopenija, granulocitopenija, anemija

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki
Bolezni imunskega sistema				Serumska bolezen, anafilaktoidne reakcije
Psihiatrične motnje				Halucinacije, zmedenost
Bolezni živčevja		Intrakranialna krvavitev (opisani so primeri s smrtnim izidom), glavobol, parestezije, omotica		Motnje okusa
Očesne bolezni		Krvavitve v očesu (veznica, oko, mrežnica)		
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			Vrtoglavica	
Žilne bolezni	Hematom			Resne krvavitve, krvavitev operacijske rane, vaskulitis, hipotenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Epistaksa			Krvavitve v dihalih (hemoptiza, pljučna krvavitve), bronhospazem, intersticijski pnevmonitis
Bolezni prebavil	Krvavitve v prebavila, driska, bolečine v trebuhu, dispepsija	Želodčna razjeda in razjeda na dvanajstniku, gastritis, bruhanje, navzea, zaprtje, flatulenca	Retroperitonealna krvavitve	Krvavitve v prebavila in retroperitonealna krvavitve s smrtnim izidom, pankreatitis, kolitis (vključno z ulceroznim ali limfocitnim kolitisom), stomatitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov				Akutna odpoved jeter, hepatitis, nenormalni testi jetrne funkcije
Bolezni kože in podkožja	Modrice	Izpuščaj, srbenje, kožne krvavitve (purpura)		Bulozen dermatitis (toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem), angioedem, eritematozen izpuščaj, urtikarija, ekcem, lihen planus
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva				Mišično-skeletne krvavitve (hemartroza), artritis, artralgiya, mialgiya
Bolezni sečil		Hematurija		Glomerulonefritis, zvišanje kreatinina v krvi
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Krvavitve na mestu vboda			Zvišana telesna temperatura

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki
Preiskave		Podaljšan čas krvavitve, zmanjšano število nevtrofilcev, zmanjšano število trombocitov		

4.9 Preveliko odmerjanje

Preveliki odmerki klopidogetela lahko podaljšajo čas krvavitve in posledično povzročijo zaplete s krvavitvijo. V primeru krvavitve je potrebno zagotoviti ustrezno zdravljenje. Antidot farmakološkemu delovanju klopidogetela ni znan. Če se zahteva takojšnje korigiranje podaljšanege časa krvavitve, lahko transfuzija trombocitov deluje reverzno na učinek klopidogetela.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zaviralci agregacije trombocitov brez heparina, oznaka ATC: B01AC04.

Klopidogetel je predzdravilo in eden njegovih presnovkov zavira agregacijo trombocitov. Encimi CYP450 morajo presnoviti klopidogetel, da nastane aktivni presnovek, ki zavira agregacijo trombocitov. Aktivni presnovek klopidogetela 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.

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.

Varnost in učinkovitost klopidogetela so vrednotili v 4 dvojno slepih študijah, v katere je bilo vključenih več kot 80.000 bolnikov: študija CAPRIE je obsegala primerjavo klopidogetela in ASA, v študijah CURE, CLARITY in COMMIT pa so primerjali klopidogetel s placebom; oboje pa so bolniki dobivali v kombinaciji z ASA in drugo standardno terapijo.

Nedavni miokardni infarkt (MI), nedavna kap ali ugotovljena periferna arterijska bolezen

Študija CAPRIE je vključevala 19.185 bolnikov z aterotrombozo, ki se je odrazila z nedavnim miokardnim infarktom (<35 dni), ishemično kapjo (med 7 dni in 6 meseci) ali razvito periferno arterijsko boleznijo (PAD). Bolniki so bili naključno razdeljeni v skupine, ki so prejemale klopidogetel 75 mg/dan ali ASA 325 mg/dan, spremljali so jih od 1 do 3 let. V podskupini z miokardnim infarktom je večina bolnikov prejela ASA prvih nekaj dni po akutnem miokardnem infarktu.

Klopidogrel je pomembno zmanjšal incidenco novih ishemičnih dogodkov (sestavljen opazovani dogodek miokardni infarkt, ishemična kap in žilna smrt) v primerjavi z ASA. Pri analizi vključenih bolnikov ("intention to treat analysis") so v skupini, ki je prejela klopidogrel, opazili 939 dogodkov in v skupini, ki je prejela ASA, 1.020 dogodkov (zmanjšanje relativnega tveganja (RT) 8,7 %, [95 % IZ: 0,2 do 16,4]; $p=0,045$), kar ustreza preprečevanju pojava novega ishemičnega dogodka na vsakih 1.000 bolnikov, zdravljenih 2 leti, dodatnim 10 [IZ: 0 do 20] bolnikom. Analiza skupne umrljivosti kot sekundarnega opazovanega dogodka ni pokazala pomembne razlike med klopidogrelom (5,8 %) in ASA (6,0 %).

Pri analizi podskupin glede na vključitveni pogoj (miokardni infarkt, ishemična kap in periferna arterijska bolezen/PAD/) je videti najmočnejšo korist (doseganje statistične značilnosti pri $p=0,003$) pri bolnikih, vključenih zaradi PAD (zlasti pri tistih, ki so doživeli tudi miokardni infarkt) (zmanjšanje RT=23,7 %; IZ: 8,9 do 36,2), in šibkejšo (ni bila pomembno različna od ASA) pri bolnikih s kapjo (zmanjšanje RT=7,3 %; IZ: -5,7 do 18,7 [$p=0,258$]). Pri bolnikih, ki so bili vključeni v preskušanje samo na podlagi nedavnega miokardnega infarkta, je bil klopidogrel numerično inferioren, vendar se statistično ni razlikoval od ASA (zmanjšanje RT= -4,0 %; IZ: -22,5 do 11,7 [$p=0,639$]). Razen tega analiza podskupin glede na starost nakazuje, da so koristi klopidogrela pri bolnikih, starejših od 75 let, manjše od tistih, ki so jih opazili pri bolnikih ≤ 75 let.

Ker CAPRIE nima moči za oceno učinkovitosti v posameznih podskupinah, ni jasno, ali so razlike pri zmanjšanju relativnega tveganja glede na vključitvene pogoje resnične ali slučajne.

Akutni koronarni sindrom

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 klopidogrel (začetni odmerek 300 mg, nato 75 mg/dan, $n=6.259$) ali skupino, ki je prejela placebo ($n=6.303$), oboje prejeta v kombinaciji z ASA (75-325 mg enkrat na dan) in drugimi standardnimi terapijami. Bolniki so bili zdravljeni do enega leta. V študiji CURE je 823 (6,6 %) bolnikov sočasno prejelo terapijo z antagonisti receptorjev glikoproteinov IIb/IIIa. Heparine so uporabljali pri več kot 90 % bolnikov, sočasna uporaba heparinske terapije ni pomembno vplivala na relativni delež krvavitev med klopidogrelom in placebom.

Delež bolnikov s primarnim opazovanim dogodkom [srčno-žilna (SŽ) smrt, miokardni infarkt (MI) ali kap] je bil 582 (9,3 %) v skupini, zdravljeni s klopidogrelom, in 719 (11,4 %) v skupini, ki je prejela placebo, to je 20 % zmanjšanje relativnega tveganja (95 % IZ od 10 % - 28 %; $p=0,00009$) v skupini, zdravljeni s klopidogrelom (17 % zmanjšanje relativnega tveganja, če so bili bolniki zdravljeni konzervativno, 29 % kadar je bila izvedena perkutana transluminalna koronarna angioplastika (PTCA) z ali brez stenta in 10 %, če je bila izvedena premostitvena operacija koronarnih arterij (CABG)). Nove srčno-žilne 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 klopidogrel in ASA, ni nadalje povečevala, medtem ko je tveganje za krvavitev ostala (glejte poglavje 4.4).

Uporaba klopidogrela 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 (srčno-žilna smrt, MI, kap ali neodzivna ishemija) je bilo 1.035 (16,5 %) v skupini zdravljeni s klopidogrelom in 1.187 (18,8 %) v skupini s placebom, to je 14 % zmanjšanje relativnega tveganja (95 % IZ od 6 % -21 %, $p=0,0005$) za skupino, zdravljeno s klopidogrelom. Ta korist je bila v glavnem zaradi statistično pomembnega zmanjšanja

incidence MI [287 (4,6 %) v skupini, zdravljeni s klopidogrelom, in 363 (5,8 %) v skupini s placebom]. 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. Zlasti *post hoc* analiza podatkov 2172 bolnikov (17 % celotne populacije CURE), ki so jim namestili žilno opornico (Stent-CURE), je ob klopidogrelu v primerjavi s placebom pokazala značilno, 26,2 % zmanjšanje RT za sestavljen primarni opazovani dogodek (srčno-žilna smrt, miokardni infarkt, možganska kap) in tudi značilno, 23,9 % zmanjšanje RT za drug sestavljen primarni opazovani dogodek (srčno-žilna smrt, miokardni infarkt, možganska kap ali neodzivna ishemija). Poleg tega varnostne značilnosti klopidogrela v tej podskupini bolnikov niso bile skrb zbujajoče. Rezultati te podskupine se torej skladajo s celotnimi rezultati preskušanja.

Koristi, ki so jih opazili s klopidogrelom, so bile neodvisne od drugih akutnih in dolgotrajnih srčnožilnih terapij (kot je heparin /nizkomolekularni heparin, antagonisti glikoproteina IIb/IIIa, učinkovinami za zniževanje lipidov, zaviralci adrenergičnih receptorjev beta in zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACEI)). Učinkovitost klopidogrela so opazili neodvisno od odmerka ASA (75-325 mg enkrat na dan).

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

V študijo 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 klopidogrel (300 mg udarni odmerek, nato pa 75 mg na dan, n=1.752) ali placebo (n=1.739), oboje v kombinaciji z ASA (150 mg do 325 mg kot udarni odmerek, nato 75 mg do 162 mg na dan), fibrinolitичnim sredstvom in po potrebi heparinom. Bolnike so spremljali 30 dni. Primarni opazovani dogodki so bili navzočnost kompozita (zaradi infarkta zamašene arterije) 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 %, nefibrinsko 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 klopidogrelom in 21,7 % bolnikov v skupini s placebom, kar predstavlja absolutno zmanjšanje za 6,7 % in 36 % zmanjšanje verjetnosti v prid klopidogrela (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 študijo COMMIT z 2x2 faktorsko raziskovalno zasnovjo 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 klopidogrel (75 mg na dan, n=22.961) ali placebo (n=22.891) v kombinaciji z ASA (162 mg na dan). 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.

Klopidogrel je pomembno zmanjšal 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.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po enkratnem in večkratnih peroralnih odmerkih 75 mg na dan se klopidoget hitro absorbira. Povprečna največja koncentracija nespremenjenega klopidogeta 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 klopidogeta, izločenih z urinom.

Distribucija

Klopidoget 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.

Presnova

Klopidoget se v jetrih izdatno presnovi. Klopidoget 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. Klopidoget se najprej presnovi v 2-oksoklopidoget, ki je vmesen presnovek. Nadaljnja presnova vmesnega presnovka 2-oksoklopidogeta povzroči nastanek aktivnega presnovka, ki je tiolski derivat klopidogeta. *In vitro* poteka ta presnovna pot s CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 in CYP2B6. *In vitro* izolirani aktivni tiolski presnovek se hitro in ireverzibilno veže na trombocitne receptorje in tako zavre agregacijo trombocitov.

Eliminacija

Po peroralnem odmerku s ^{14}C -označenega klopidogeta 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 klopidogeta približno 6 ur. Razpolovni čas izločanja glavnega krožečega (neaktivnega) metabolita je bil 8 ur po enkratnem in večkratnem dajanju.

Farmakogenetika

Klopidoget aktivira več polimorfnih encimov CYP450. CYP2C19 je vključen tako v nastajanje aktivnega presnovka kot vmesnega presnovka, 2-oksoklopidogeta. Farmakokinetika aktivnega presnovka klopidogeta in njegovo antitrombocitno 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 zmanjšani presnovi. Na račun alelov CYP2C19*2 in CYP2C19*3 gre 85 % alelov z zmanjšanim delovanjem pri belcih in 99 % pri Azijcih. Med drugimi aleli, povezanimi z zmanjšano presnovo, so CYP2C19*4, *5, *6, *7 in *8, ki pa so v splošni populaciji redkejši. Objavljene pogostnosti pogostih fenotipov in genotipov CYP2C19 so navedene v spodnji preglednici.

Pogostnost fenotipov in genotipov CYP2C19

	Pogostnost (%)		
	Belci (n = 1356)	Črnci (n = 966)	Kitajci (n = 573)
Obsežna presnova: CYP2C19*1/*1	74	66	38
Srednja presnova: CYP2C19*1/*2 ali *1/*3	26	29	50
Slaba presnova: CYP2C19*2/*2, *2/*3 ali *3/*3	2	4	14

Doslej so vpliv genotipa CYP2C19 na farmakokinetiko aktivnega presnovka klopidogeta ocenili pri 227 preiskovancih v 7 opisanih študijah. Zmanjšana presnova s CYP2C19 pri srednjih in slabih presnavljalcih je po 300- ali 600-mg polnilnem odmerku in 75-mg vzdrževalnem odmerku zmanjšala

C_{max} in AUC aktivnega presnovka za 30 do 50 %. Manjša izpostavljenost aktivnemu presnovku povzroči manjše zavrtje trombocitov ali večjo rezidualno reaktivnost trombocitov. Doslej so zmanjšane antitrombocitne odzive na klopidogetrel opisali pri srednjih in slabih presnavljalcih v 21 opisanih študijah, ki so zajele 4.520 bolnikov. Relativna razlika antitrombocitnega odziva med genotipskima skupinama se med študijami razlikuje glede na metodo, uporabljeno za oceno odziva, a je praviloma večja od 30 %.

Povezavo med genotipom CYP2C19 in izidom zdravljenja s klopidogetrelom so ocenili v 2 *post hoc* analizah kliničnih preskušanj (podštudiji CLARITY [n = 465] in TRITON-TIMI 38 [n = 1.477]) ter 5 kohortnih študijah (celotni n = 6.489). V CLARITY in eni od kohortnih študij (n = 765; Trenk) se deleži kardiovaskularnih dogodkov po genotipu niso bistveno razlikovali. V TRITON-TIMI 38 in 3 kohortnih študijah (n = 3.516; Collet, Sibbing, Giusti) so imeli bolniki s statusom nezadostnega presnavjalca (srednji in slabi presnavljalci skupaj) večji delež kardiovaskularnih dogodkov (smrt, miokardni infarkt, možganska kap) ali tromboze na opornici kot močni metabolizatorji. V peti kohortni študiji (n = 2.208; Simon) so večji delež dogodkov ugotovili samo pri slabih presnavljalcih.

Farmakogenetsko testiranje lahko odkrije genotipe, povezane z variabilnostjo aktivnosti CYP2C19.

Mogoče je, da obstajajo tudi genetske različice drugih encimov CYP450, ki vplivajo na zmožnost tvorbe aktivnega presnovka klopidogetrela.

Posebne skupine bolnikov

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

Okvara ledvic

Po večkratnih odmerkih 75 mg klopidogetrela 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 klopidogetrela na dan. Dodatno je bilo klinično prenašanje dobro pri vseh bolnikih.

Okvara jeter

Po večkratnem odmerjanju 75 mg klopidogetrela 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.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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 klopidogetrela 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 izhodna spojina ali njeni metaboliti izločajo v mleko. Posledično ni mogoče izključiti neposrednega učinka (blaga toksičnost) ali posrednega učinka (neprijetnost).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro:

manitol (E421)

makrogol 6000

mikrokristalna celuloza

hidrogenirano ricinusovo olje

delno substituirana hidroksipropilceluloza

Obloga:

hipromeloza (E464)

laktoza

triacetin (E1518)

titanov dioksid (E171)

rdeči železov oksid (E172)

Glazura

karnauba vosek.

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

V PVC/PVDC/alu pretisnih omotih shranjujte pri temperaturi do 30°C.

Za shranjevanje zdravila v aluminijastih pretisnih omotih niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

PVC/PVDC/aluminijasti pretisni omoti ali pretisni omoti iz aluminija, ki vsebujejo 7, 14, 28, 30, 84, 90 in 100 filmsko obloženih tablet.

PVC/PVDC/aluminijast ali aluminijast perforirani pretisni omot za enkratni odmerek v kartonskih škatlah, ki vsebujejo 50x1 filmsko obloženo tableto.

Na trgu 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

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Velika Britanija

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET

EU/1/08/464/001 - škatle s 14 filmsko obloženimi tabletami v PVC/PVDC/alu pretisnih omotih
EU/1/08/464/002 - škatle s 14 filmsko obloženimi tabletami v aluminijastih pretisnih omotih
EU/1/08/464/003 - škatle z 28 filmsko obloženimi tabletami v PVC/PVDC/alu pretisnih omotih
EU/1/08/464/004 - škatle z 28 filmsko obloženimi tabletami v aluminijastih pretisnih omotih
EU/1/08/464/005 - škatle s 30 filmsko obloženimi tabletami v PVC/PVDC/alu pretisnih omotih
EU/1/08/464/006 - škatle s 30 filmsko obloženimi tabletami v aluminijastih pretisnih omotih
EU/1/08/464/007 - škatle s 50x1 filmsko obloženimi tabletami v PVC/PVDC/alu pretisnih omotih
EU/1/08/464/008 - škatle s 50x1 filmsko obloženimi tabletami v aluminijastih pretisnih omotih
EU/1/08/464/009 - škatle z 84 filmsko obloženimi tabletami v PVC/PVDC/alu pretisnih omotih
EU/1/08/464/010 - škatle z 84 filmsko obloženimi tabletami v aluminijastih pretisnih omotih
EU/1/08/464/011 - škatle z 90 filmsko obloženimi tabletami v PVC/PVDC/alu pretisnih omotih
EU/1/08/464/012 - škatle z 90 filmsko obloženimi tabletami v aluminijastih pretisnih omotih
EU/1/08/464/013 - škatle s 100 filmsko obloženimi tabletami v PVC/PVDC/alu pretisnih omotih
EU/1/08/464/014 - škatle s 100 filmsko obloženimi tabletami v aluminijastih pretisnih omotih
EU/1/08/464/018 - škatle s 7 filmsko obloženimi tabletami v PVC/PVDC/alu pretisnih omotih
EU/1/08/464/019 - škatle s 7 filmsko obloženimi tabletami v aluminijastih pretisnih omotih

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 16. julij 2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

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

1. IME ZDRAVILA

Clopidogrel BMS 300 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 300 mg klopidozela v obliki klopidozelijskega hidrosulfata. Pomožne snovi: ena tableta vsebuje 12 mg laktoze in 13,2 mg hidrojeniranega ricinusovega olja.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta.

Rožnate, podolgovate filmsko obložene tablete z vtisnjeno številko "300" na eni strani in "1332" na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Klopidogrel je indiciran pri odraslih za preprečevanje aterotrombotičnih dogodkov pri:

- bolnikov z miokardnim infarktom (od nekaj dni do manj kot 35 dni), ishemično kapjo (od 7 dni do manj kot 6 mesecev) ali dokazano periferno arterijsko boleznijo.
- bolnikov z akutnim koronarnim sindromom:
 - akutni koronarni sindrom brez elevacije ST spojnice (nestabilna angina ali miokardni infarkt brez Q zobca), vključno z bolniki, katerim je bil vstavljen stent po perkutani koronarni intervenciji, v kombinaciji z acetilsalicilno kislino (ASA – Acetylsalicylic acid).
 - akutni miokardni infarkt z elevacijo ST spojnice v kombinaciji z ASA 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

- Odrasli in starostniki
300-mg tableta klopidozela je namenjena kot udarni odmerek pri bolnikih z akutnim koronarnim sindromom:
 - Akutni koronarni sindrom brez elevacije ST spojnice (nestabilna angina ali miokardni infarkt brez Q zobca): zdravljenje moramo začeti z enkratnim udarnim odmerkom 300 mg klopidozela in nadaljevati s 75 mg enkrat na dan (s 75 mg do 325 mg acetilsalicilne kisline (ASA) dnevno). Ker so bili visoki odmerki ASA povezani s povišanim tveganjem za krvavitve, se priporoča, da odmerek ASA ni večji od 100 mg. Optimalno trajanje zdravljenja še ni bilo formalno potrjeno. Podatki iz kliničnih preskušanj podpirajo uporabo do 12 mesecev, največjo korist pa so opazili po 3 mesecih (glejte poglavje 5.1).
 - Akutni miokardni infarkt z elevacijo ST spojnice: klopidogrel je potrebno dajati v enkratnem dnevnem odmerku 75 mg, zdravljenje pa je potrebno začeti s 300 mg udarnim odmerkom v kombinaciji z ASA ter z/brez uporabe trombolitikov. Pri bolnikih, ki so starejši od 75 let, je treba zdravljenje s klopidogrelom začeti brez udarnega odmerka. S

kombiniranim zdravljenjem je potrebno začeti čim prej po nastopu simptomov in z njim nadaljevati vsaj štiri tedne. Koristnosti zdravljenja s kombinacijo klopidogetela in ASA, ki bi bilo daljše od štirih tednov, v tem okviru niso preučevali (glejte poglavje 5.1).

Za vzdrževalno zdravljenje je treba klopidogetrel uporabljati v enkratnem odmerku 75 mg na dan, s hrano ali brez nje. Za ta odmerek so na voljo tablete, ki vsebujejo 75 mg klopidogetrela.

- **Farmakogenetika**

Status slabega presnavljalca s CYP2C19 je povezan z manjšim odzivom na klopidogetrel. Optimalna shema odmerjanja za slabe presnavljalce še ni določena (glejte poglavje 5.2).

- **Pediatrični bolniki**

Varnost in učinkovitost klopidogetrela pri otrocih in mladostnikih še nista ugotovljeni.

- **Okvara ledvic**

Terapevtske izkušnje pri bolnikih z okvaro ledvic so omejene (glejte poglavje 4.4).

- **Okvara jeter**

Terapevtske izkušnje pri bolnikih z zmerno boleznijo jeter, ki imajo lahko hemoragično diatezo, so omejene (glejte poglavje 4.4).

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov
- huda jetrna okvara
- aktivna patološka krvavitev, kot je peptična razjeda ali intrakranialna krvavitev

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zaradi tveganja krvavitve in hematoloških neželenih učinkov moramo takoj pretehtati potrebo po določanju števila krvnih celic in/ali drugih ustreznih preiskav, kadarkoli se v času zdravljenja pojavijo klinični simptomi, ki nakazujejo krvavitev (glejte poglavje 4.8). Kot pri drugih antitrombotikih, moramo klopidogetrel uporabljati previdno pri bolnikih s tveganjem za povečano krvavitev zaradi poškodbe, kirurškega posega ali drugih patoloških stanj in pri bolnikih, ki so na zdravljenju z ASA, heparinom, zaviralci glikoproteina IIb/IIIa ali nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAIDs), vključno z zaviralci COX-2. Bolnike morate skrbno spremljati zaradi znakov krvavitve, vključno z okultno krvavitvijo, zlasti prve tedne zdravljenja in/ali po invazivnih kardioloških postopkih ali kirurških posegih. Sočasno dajanje klopidogetrela s peroralnimi antikoagulantami se ne priporoča, ker lahko poveča jakost krvavitve (glejte poglavje 4.5).

Če ima bolnik predviden kirurški poseg in antitrombotični učinek začasno ni zaželen, moramo klopidogetrel ukiniti 7 dni pred kirurškim posegom. Bolniki morajo obvestiti zdravnika in zobozdravnika, da jemljejo klopidogetrel, pred vsakim načrtovanjem kirurškega posega in preden vzamejo katerokoli novo zdravilo. Klopidogetrel podaljša čas krvavitve in se mora uporabljati previdno pri bolnikih z lezijami, ki so nagnjene h krvavitvi (zlasti gastrointestinalne in intraokularne).

Bolniki morajo biti obveščeni, da je lahko čas, potreben za zaustavitev krvavitve, daljši kot ponavadi, ko jemljejo klopidogetrel (sam ali v kombinaciji z ASA) in da morajo poročati svojemu zdravniku o kakršnikoli neobičajni krvavitvi (mesto ali trajanje).

O trombotični trombocitopenični purpuri (TTP) so poročali zelo redko po uporabi klopidogetrela, včasih po kratki izpostavljenosti. Zanj je značilna trombocitopenija in mikroangiopatična hemolitična anemija povezana bodisi z nevrološkimi spremembami, motnjo v delovanju ledvic ali vročino. TTP je potencialno smrtno stanje, ki zahteva takojšnje zdravljenje vključno s plazmaferezo.

Zaradi pomanjkanja podatkov klopidogetrela ne moremo priporočiti prvih 7 dni po akutni ishemični kapi.

Farmakogenetika: Podatki iz literature kažejo, da imajo bolniki z genetsko zmanjšano funkcijo CYP2C19 manjšo sistemsko izpostavljenost aktivnemu presnovku klopidogetrela in manjše antitrombocitne odzive; delež kardiovaskularnih dogodkov po miokardnem infarktu je pri teh bolnikih na splošno večji kot pri bolnikih z normalnim delovanjem CYP2C19 (glejte poglavje 5.2).

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 in tako zmanjša njegovo klinično učinkovitost. Sočasno naj ne bi uporabljali zdravil, ki zavirajo CYP2C19 (za seznam zaviralcev CYP2C19 glejte poglavje 4.5; glejte tudi poglavje 5.2). Izsledki o zaviranju CYP2C19 se v skupini zaviralcev protonske črpalke sicer razlikujejo, vendar klinične študije kažejo na medsebojno delovanje med klopidogetrelom in morda vsemi učinkovinami te skupine. Zato naj bi se sočasni uporabi zaviralcev protonske črpalke izognili, razen če ni nujno potrebna. Ni dokazov, da druga zdravila za zmanjševanje želodčne kisline, npr. zaviralci H₂ ali antacidi, ovirajo antitrombocitno delovanje klopidogetrela.

Terapevtske izkušnje s klopidogetrelom so omejene pri bolnikih z ledvično okvaro. Zato moramo pri teh bolnikih klopidogetrel uporabljati previdno (glejte poglavje 4.2).

Izkušnje so omejene pri bolnikih z zmerno jetrno boleznijo, ki imajo lahko hemoragično diatezo. Zato moramo pri tej skupini bolnikov klopidogetrel uporabljati previdno (glejte poglavje 4.2).

Zdravilo Clopidogrel BMS vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Peroralni antikoagulant: sočasna uporaba klopidogetrela s peroralnimi antikoagulantni ni priporočljiva, ker lahko poveča intenzivnost krvavitve (glejte poglavje 4.4).

Zaviralci glikoproteina IIb/IIIa: klopidogetrel moramo uporabljati previdno pri bolnikih, ki imajo lahko tveganje za povečano krvavitev zaradi poškodbe, kirurškega posega ali drugih patoloških stanj, ko prejemajo sočasno zaviralce glikoproteina IIb/IIIa (glejte poglavje 4.4).

Acetilsalicilna kislina (ASA): ASA ni spremenila s klopidogetrelom dosežene inhibicije z ADP-jem sprožene agregacije trombocitov, vendar klopidogetrel ojača učinek ASA na s kolagenom sproženo agregacijo trombocitov. Vendar pa sočasna uporaba 500 mg ASA dvakrat dnevno en dan ni pomembno povečala podaljšanja časa krvavitve, sprožene z jemanjem klopidogetrela. Farmakodinamična interakcija med klopidogetrelom in acetilsalicilno kislino je možna in vodi do povečanega tveganja za krvavitve. Zato moramo k sočasni uporabi pristopiti previdno (glejte poglavje 4.4). Vendar pa so klopidogetrel in ASA uporabljali sočasno do enega leta (glejte poglavje 5.1).

Heparin: v klinični študiji, izvedeni pri zdravih osebah, klopidogetrel ni zahteval spremembe odmerka heparina ali spremenil učinka heparina na koagulacijo. Sočasna uporaba heparina ni imela nobenega učinka na inhibicijo agregacije trombocitov, sprožene s klopidogetrelom. Farmakodinamična interakcija med klopidogetrelom 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 klopidogetrela, fibrinsko specifičnih ali fibrinsko nespecifičnih trombolitikov in heparinov je bila ovrednotena pri bolnikih z akutnim miokardnim infarktom. Incidenca klinično pomembnih krvavitve je bila podobna tisti, ki so jo opazili pri uporabi trombolitikov in heparina sočasno z ASA (glejte poglavje 4.8).

Nesteroïdna protivnetna zdravila (NSAIDs; "Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs"): v klinični študiji, izvedeni pri zdravih prostovoljcih, je sočasna uporaba klopidoğrela in naproksena povečala okultno izgubo krvi iz prebavil. Vendar pa je zaradi pomanjkanja študij o interakcijah z drugimi NSAIDs danes nejasno, ali je povečano tveganje za gastrointestinalne krvavitve pri vseh NSAIDs. Zaradi tega moramo NSAIDs, vključno s COX2 inhibitorji, in klopidoğrel sočasno uporabljati previdno (glejte poglavje 4.4).

Drugo sočasno zdravljenje:

Klopidoğrel se presnovi v aktivni presnovek deloma s CYP2C19. Zato je mogoče pričakovati, da zdravila, ki zavrejo delovanje tega encima, zmanjša koncentracijo aktivnega presnovka klopidoğrela in tako zmanjšajo njegovo klinično učinkovitost. Sočasno naj ne bi uporabljali zdravil, ki zavirajo CYP2C19 (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Med zdravili, ki zavirajo CYP2C19, so omeprazol in esomeprazol, fluvoksamin, fluoksetin, moklobemid, vorikonazol, flukonazol, tiklopidin, ciprofloksacin, cimetidin, karbamazepin, okskarbazepin in kloramfenikol.

Zaviralci protonske črpalke:

Izsledki o zaviranju CYP2C19 se v skupini zaviralcev protonske črpalke sicer razlikujejo, vendar klinične študije kažejo na medsebojno delovanje med klopidoğrelom in morda vsemi pripadniki te skupine. Zato naj bi se sočasni uporabi zaviralcev protonske črpalke izognili, razen če ni nujno potrebna. Ni dokazov, da druga zdravila za zmanjševanje želodčne kisline, npr. Antagonisti histaminskih receptorjev H₂ ali antacidi, ovirajo antitrombotično delovanje klopidoğrela.

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

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

Podatki iz študij s humanimi jetrnimi mikrosomi kažejo, da lahko karboksilni kislini metabolit klopidoğrela zavira aktivnost citokroma P₄₅₀ 2C9. To lahko potencialno vodi do povečanja plazemskih ravni zdravil, kot so fenitoin in tolbutamid ter NSAIDs, ki se presnavljajo s citokromom P₄₅₀ 2C9. Podatki študije CAPRIE kažejo, da se lahko fenitoin in tolbutamid sočasno s klopidoğrelom varno uporabljata.

Razen zgoraj navedenih podatkov o specifičnih interakcijah z zdravili, študij o interakcijah klopidoğrela z nekaterimi drugimi zdravili, ki jih bolniki z aterosklotično boleznijo pogosto uporabljajo, niso izvedli. Vendar pa so bolniki, ki so bili vključeni v klinično preskušanje klopidoğrela, prejeli sočasno različna zdravila, vključno z diuretiki, zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACEI), kalcijevimi antagonisti, učinkovinami za zniževanje holesterola, koronarnimi vazodilatatorji, antidiabetiki (vključno z insulinom), antiepileptičnimi učinkovinami in antagonisti glikoproteina IIb/IIIa, brez dokazov o klinično pomembnih neželenih interakcijah.

4.6 Nosečnost in dojenje

Ker kliničnih podatkov o izpostavljenosti klopidoğrelu med nosečnostjo ni, je kot previdnostni ukrep zaželeno, da se klopidoğrela v nosečnosti ne uporablja.

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

Ni znano, ali se klopidogetrel pri človeku izloča v materinem mleku. Študije na živalih so pokazale, da se klopidogetrel izloča v materinem mleku. Iz varnostnih razlogov naj se z dojenjem med zdravljenjem z zdravilom Clopidogrel BMS ne nadaljuje.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Klopidogetrel nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost za vožnjo in upravljanje strojev.

4.8 Neželeni učinki

Varnost klopidogetrela so vrednotili pri več kot 42.000 bolnikih, ki so sodelovali v kliničnih študijah, vključno z več kot 9.000 bolniki, ki so se zdravili 1 leto ali več. Klinično pomembni neželeni učinki, zabeleženi v študijah CAPRIE, CURE, CLARITY in COMMIT, so predstavljeni spodaj. V celoti je bil klopidogetrel v odmerku 75 mg/dan v študiji CAPRIE, primerljiv z ASA v odmerku 325 mg/dan, ne glede na starost, spol ali raso.

Poleg neželenih učinkov v kliničnih študijah so bili neželeni učinki prijavljeni tudi spontano.

Krvavitve so bile najpogostejše opisan učinek tako v kliničnih študijah kot med postmarketinško uporabo, med katero so se najpogostejše pojavile prvi mesec zdravljenja.

V CAPRIE je bila pri bolnikih, zdravljenih bodisi s klopidogetrelom ali ASA, celokupna incidenca kakršnihkoli krvavitvev 9,3 %. Incidenca hujših primerov je bila 1,4 % za klopidogetrel in 1,6 % za ASA.

V CURE je bil delež dogodkov z velikimi krvavitvami za klopidogetrel in ASA odvisen od odmerka ASA (< 100 mg: 2,6 %; 100-200 mg: 3,5 %; > 200 mg: 4,9 %), kakor tudi delež velikih krvavitvev za placebo in ASA (< 100 mg: 2,0 %; 100-200 mg: 2,3 %; > 200 mg: 4,0 %). Tveganje za krvavitve (življenje ogrožajoče, velike, manjše, druge) se je zmanjševalo tekom preskušanja: 0-1 mesec (klopidogetrel: 9,6 %; placebo: 6,6 %), 1-3 meseci (klopidogetrel: 4,5 %; placebo: 2,3 %), 3-6 mesecev (klopidogetrel: 3,8 %; placebo: 1,6 %), 6-9 mesecev (klopidogetrel: 3,2 %; placebo: 1,5 %), 9-12 mesecev (klopidogetrel: 1,9 %; placebo: 1,0 %). Število velikih krvavitvev s klopidogetrelom in ASA ni bilo prekoračeno v 7 dneh po koronarni premostitveni operaciji pri bolnikih, ki so prenehali z zdravljenjem več kot 5 dni pred kirurškim posegom (4,4 % klopidogetrel in ASA proti 5,3 % placebo in ASA). Pri bolnikih, ki so ostali na zdravljenju do 5 dni pred koronarno premostitveno operacijo, je bil delež dogodkov 9,6 % za klopidogetrel in ASA in 6,3 % za placebo in ASA.

V študiji CLARITY je v skupini s klopidogetrelom in ASA prišlo do splošnega povečanja krvavitvev (17,4 %) v primerjavi s skupino s placebom in ASA (12,9 %). Incidenca večjih krvavitvev je bila v obeh skupinah podobna (1,3 % v skupini s klopidogetrelom in ASA ter 1,1 % v skupini s placebom in ASA). 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 krvavitvev ali cerebralne krvavitve nizek in podoben v obeh skupinah (0,6 % v skupini s klopidogetrelom in ASA ter 0,5 % v skupini s placebom in ASA).

Neželeni učinki, zabeleženi v kliničnih študijah ali opisani spontano, so naštet v spodnji tabeli. Njihova pogostnost je navedena upoštevaje 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 (< $1/10.000$). Pri vsakem organskem sistemu so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		Trombocitopenija, levkopenija, eozinofilija	Nevtropenija, vključno s hudo nevtropenijo	Trombotična trombocitopenična purpura (TTP) (glejte poglavje 4.4), aplastična anemija, pancitopenija, agranulocitoza, huda trombocitopenija, granulocitopenija, anemija
Bolezni imunskega sistema				Serumska bolezen, anafilaktoidne reakcije
Psihiatrične motnje				Halucinacije, zmedenost
Bolezni živčevja		Intrakranialna krvavitev (opisani so primeri s smrtnim izidom), glavobol, parestezije, omotica		Motnje okusa
Očesne bolezni		Krvavitve v očesu (veznica, oko, mrežnica)		
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			Vrtoglavica	
Žilne bolezni	Hematom			Resne krvavitve, krvavitev operacijske rane, vaskulitis, hipotenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Epistaksa			Krvavitve v dihalih (hemoptiza, pljučna krvavitve), bronhospazem, intersticijski pnevmonitis
Bolezni prebavil	Krvavitev v prebavila, driska, bolečine v trebuhu, dispepsija	Želodčna razjeda in razjeda na dvanajstniku, gastritis, bruhanje, navzea, zaprtje, flatulenca	Retroperitonealna krvavitev	Krvavitev v prebavila in retroperitonealna krvavitev s smrtnim izidom, pankreatitis, kolitis (vključno z ulceroznim ali limfocitnim kolitisom), stomatitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov				Akutna odpoved jeter, hepatitis, nenormalni testi jetrne funkcije
Bolezni kože in podkožja	Modrice	Izpuščaj, srbenje, kožne krvavitve (purpura)		Bulozen dermatitis (toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem), angioedem, eritematozen izpuščaj, urtikarija, ekcem, lihen planus

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva				Mišično-skeletne krvavitve (hemartroza), artritis, artralgiya, mialgiya
Bolezni sečil		Hematurija		Glomerulonefritis, zvišanje kreatinina v krvi
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Krvavitve na mestu vboda			Zvišana telesna temperatura
Preiskave		Podaljšan čas krvavitve, zmanjšano število nevtrofilcev, zmanjšano število trombocitov		

4.9 Preveliko odmerjanje

Preveliki odmerki klopidogetela lahko podaljšajo čas krvavitve in posledično povzročijo zaplete s krvavitvijo. V primeru krvavitve je potrebno zagotoviti ustrezno zdravljenje. Antidot farmakološkemu delovanju klopidogetela ni znan. Če se zahteva takojšnje korigiranje podaljšane časa krvavitve, lahko transfuzija trombocitov deluje reverzno na učinek klopidogetela.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zaviralci agregacije trombocitov brez heparina, oznaka ATC: B01AC04.

Klopidogetel je predzdravilo in eden njegovih presnovkov zavira agregacijo trombocitov. Encimi CYP450 morajo presnoviti klopidogetel, da nastane aktivni presnovek, ki zavira agregacijo trombocitov. Aktivni presnovek klopidogetela selektivno zavira vezavo adenosin-difosfata (ADP) na njegov trombocitni receptor P2Y₁₂ in nadaljnjo aktivacijo glikoproteinskega kompleksa GP IIb/IIIa z ADP, s čimer zavira 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 premenom 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.

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.

Varnost in učinkovitost klopidogetela so vrednotili v 4 dvojno slepih študijah, v katere je bilo vključenih več kot 80.000 bolnikov: študija CAPRIE je obsegala primerjavo klopidogetela in ASA, v študijah CURE, CLARITY in COMMIT pa so primerjali klopidogetel s placebom; oboje pa so bolniki dobivali v kombinaciji z ASA in drugo standardno terapijo.

Nedavni miokardni infarkt (MI), nedavna kap ali ugotovljena periferna arterijska bolezen

Študija CAPRIE je vključevala 19.185 bolnikov z aterotrombozo, ki se je odrazila z nedavnim miokardnim infarktom (<35 dni), ishemično kapjo (med 7 dni in 6 meseci) ali razvito periferno arterijsko boleznijo (PAD). Bolniki so bili naključno razdeljeni v skupine, ki so prejemale klopidogetrel 75 mg/dan ali ASA 325 mg/dan, spremljali so jih od 1 do 3 let. V podskupini z miokardnim infarktom je večina bolnikov prejela ASA prvih nekaj dni po akutnem miokardnem infarktu.

Klopidogetrel je pomembno zmanjšal incidenco novih ishemičnih dogodkov (sestavljen opazovani dogodek miokardni infarkt, ishemična kap in žilna smrt) v primerjavi z ASA. Pri analizi vključenih bolnikov ("intention to treat analysis") so v skupini, ki je prejela klopidogetrel, opazili 939 dogodkov in v skupini, ki je prejela ASA, 1.020 dogodkov (zmanjšanje relativnega tveganja (RT) 8,7 %, [95 % IZ: 0,2 do 16,4]; $p=0,045$), kar ustreza preprečevanju pojava novega ishemičnega dogodka na vsakih 1.000 bolnikov, zdravljenih 2 leti, dodatnim 10 [IZ: 0 do 20] bolnikom. Analiza skupne umrljivosti kot sekundarnega opazovanega dogodka ni pokazala pomembne razlike med klopidogetrelom (5,8 %) in ASA (6,0 %).

Pri analizi podskupin glede na vključitveni pogoj (miokardni infarkt, ishemična kap in periferna arterijska bolezen/PAD/) je videti najmočnejšo korist (doseganje statistične značilnosti pri $p=0,003$) pri bolnikih, vključenih zaradi PAD (zlasti pri tistih, ki so doživeli tudi miokardni infarkt) (zmanjšanje RT=23,7 %; IZ: 8,9 do 36,2), in šibkejšo (ni bila pomembno različna od ASA) pri bolnikih s kapjo (zmanjšanje RT=7,3 %; IZ: -5,7 do 18,7 ($p=0,258$)). Pri bolnikih, ki so bili vključeni v preskušanje samo na podlagi nedavnega miokardnega infarkta, je bil klopidogetrel numerično inferioren, vendar se statistično ni razlikoval od ASA (zmanjšanje RT= -4,0 %; IZ: -22,5 do 11,7 ($p=0,639$)). Razen tega analiza podskupin glede na starost nakazuje, da so koristi klopidogetrela pri bolnikih, starejših od 75 let, manjše od tistih, ki so jih opazili pri bolnikih ≤ 75 let.

Ker CAPRIE nima moči za oceno učinkovitosti v posameznih podskupinah, ni jasno, ali so razlike pri zmanjšanju relativnega tveganja glede na vključitvene pogoje resnične ali slučajne.

Akutni koronarni sindrom

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, $n=6.259$) ali skupino, ki je prejela placebo ($n=6.303$), oboje prejeta v kombinaciji z ASA (75-325 mg enkrat na dan) in drugimi standardnimi terapijami. Bolniki so bili zdravljeni do enega leta. V študiji CURE je 823 (6,6 %) bolnikov sočasno prejelo terapijo z antagonisti 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 placebom.

Delež bolnikov s primarnim opazovanim dogodkom [srčno-žilna (SŽ) smrt, miokardni infarkt (MI) ali kap] je bil 582 (9,3 %) v skupini, zdravljeni s klopidogetrelom, in 719 (11,4 %) v skupini, ki je prejela placebo, to je 20 % zmanjšanje relativnega tveganja (95 % IZ od 10 % - 28 %; $p=0,00009$) v skupini, zdravljeni s klopidogetrelom (17 % zmanjšanje relativnega tveganja, če so bili bolniki zdravljeni konzervativno, 29 % kadar je bila izvedena perkutana transluminalna koronarna angioplastika (PTCA) 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 klopidogetela 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 (srčno-žilna smrt, MI, kap ali neodzivna ishemija) je bilo 1.035 (16,5 %) v skupini zdravljeni s klopidogetelom in 1.187 (18,8 %) v skupini s placebom, to je 14 % zmanjšanje relativnega tveganja (95 % IZ od 6 % -21 %, $p=0,0005$) za skupino, zdravljeno s klopidogetelom. Ta korist je bila v glavnem zaradi statistično pomembnega zmanjšanja incidence MI [287 (4,6 %) v skupini, zdravljeni s klopidogetelom, in 363 (5,8 %) v skupini s placebom]. 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. Zlasti *post hoc* analiza podatkov 2172 bolnikov (17 % celotne populacije CURE), ki so jim namestili žilno opornico (Stent-CURE), je ob klopidogetelu v primerjavi s placebom pokazala značilno, 26,2 % zmanjšanje RT za sestavljen primarni opazovani dogodek (srčno-žilna smrt, miokardni infarkt, možganska kap) in tudi značilno, 23,9 % zmanjšanje RT za drug sestavljen primarni opazovani dogodek (srčno-žilna smrt, miokardni infarkt, možganska kap ali neodzivna ishemija). Poleg tega varnostne značilnosti klopidogetela v tej podskupini bolnikov niso bile skrb zbujajoče. Rezultati te podskupine se torej skladajo s celotnimi rezultati preskušanja.

Koristi, ki so jih opazili s klopidogetelom, so bile neodvisne od drugih akutnih in dolgotrajnih srčnožilnih terapij (kot je heparin /nizkomolekularni heparin, antagonisti glikoproteina IIb/IIIa, učinkovinami za zniževanje lipidov, zaviralci adrenergičnih receptorjev beta in zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACEI)). Učinkovitost klopidogetela so opazili neodvisno od odmerka ASA (75-325 mg enkrat na dan).

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

V študijo 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 klopidogetel (300 mg udarni odmerek, nato pa 75 mg na dan, $n=1.752$) ali placebo ($n=1.739$), oboje v kombinaciji z ASA (150 mg do 325 mg kot udarni odmerek, nato 75 mg do 162 mg na dan), fibrinolitičnim sredstvom in po potrebi heparinom. Bolnike so spremljali 30 dni. Primarni opazovani dogodki so bili navzočnost kompozita (zaradi infarkta zamašene arterije) 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 %, nefibrinsko 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 klopidogetelom in 21,7 % bolnikov v skupini s placebom, kar predstavlja absolutno zmanjšanje za 6,7 % in 36 % zmanjšanje verjetnosti v prid klopidogetela (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 študijo 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 klopidogetel (75 mg na dan, $n=22.961$) ali placebo ($n=22.891$) v

kombinaciji z ASA (162 mg na dan). 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.

Klopidogrel je pomembno zmanjšal 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.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po enkratnem in večkratnih peroralnih odmerkih 75 mg na dan se klopidogrel hitro absorbira. Vendar pa so plazemske koncentracije izhodne spojine zelo majhne in pod mejo določljivosti (0,00025 mg/l) po 2 urah. Povprečna največja koncentracija nespremenjenega klopidogrela 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 klopidogrela, izločenih z urinom.

Distribucija

Klopidogrel 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.

Presnova

Klopidogrel se v jetrih izdatno presnovi. Klopidogrel se *in vitro* in *in vivo* presnovi po dveh glavnih presnovnih poteh: ena poteka z esterazami in povzroči hidrolizo v neaktiven karboksilnookislinski derivat (85 % presnovkov v obtoku), druga pa z več encimi citokroma P450. Klopidogrel se najprej presnovi v 2-oksoklopidogrel, ki je vmesen presnovek. Nadaljnja presnova vmesnega presnovka 2-oksoklopidogrela povzroči nastanek aktivnega presnovka, ki je tiolski derivat klopidogrela. *In vitro* poteka ta presnovna pot s CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 in CYP2B6. *In vitro* izolirani aktivni tiolski presnovek se hitro in ireverzibilno veže na trombocitne receptorje in tako zavre agregacijo trombocitov.

Eliminacija

Po peroralnem odmerku s ^{14}C -označenega klopidogrela 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 klopidogrela približno 6 ur. Razpolovni čas izločanja glavnega krožečega (neaktivnega) metabolita je bil 8 ur po enkratnem in večkratnem dajanju.

Farmakogenetika

Klopidogrel aktivira več polimorfnih encimov CYP450. CYP2C19 je vključen tako v nastajanje aktivnega presnovka kot vmesnega presnovka, 2-oksoklopidogrela. Farmakokinetika aktivnega presnovka klopidogrela 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 zmanjšani presnovi. Na račun alelov CYP2C19*2 in CYP2C19*3 gre 85 % alelov z zmanjšanim delovanjem pri belcih in 99 % pri Azijcih. Med drugimi aleli, povezanimi z zmanjšano presnovo, so CYP2C19*4, *5, *6, *7 in *8, ki pa so v splošni populaciji redkejši. Objavljene pogostnosti pogostih fenotipov in genotipov CYP2C19 so navedene v spodnji preglednici.

Pogostnost fenotipov in genotipov CYP2C19

	Pogostnost (%)		
	Belci (n = 1356)	Črnci (n = 966)	Kitajci (n = 573)
Obsežna presnova: CYP2C19*1/*1	74	66	38
Srednja presnova: CYP2C19*1/*2 ali *1/*3	26	29	50
Slaba presnova: CYP2C19*2/*2, *2/*3 ali *3/*3	2	4	14

Doslej so vpliv genotipa CYP2C19 na farmakokinetiko aktivnega presnovka klopidogetrela ocenili pri 227 preiskovancih v 7 opisanih študijah. Zmanjšana presnova s CYP2C19 pri srednjih in slabih presnavljalcih je po 300- ali 600-mg polnilnem odmerku in 75-mg vzdrževalnem odmerku zmanjšala C_{max} in AUC aktivnega presnovka za 30 do 50 %. Manjša izpostavljenost aktivnemu presnovku povzroči manjše zavrtje trombocitov ali večjo rezidualno reaktivnost trombocitov. Doslej so zmanjšane antitrombocitne odzive na klopidogetrel opisali pri srednjih in slabih presnavljalcih v 21 opisanih študijah, ki so zajele 4.520 bolnikov. Relativna razlika antitrombocitnega odziva med genotipskima skupinama se med študijami razlikuje glede na metodo, uporabljeno za oceno odziva, a je praviloma večja od 30 %.

Povezavo med genotipom CYP2C19 in izidom zdravljenja s klopidogetrelom so ocenili v 2 *post hoc* analizah kliničnih preskušanj (podštudiji CLARITY [n = 465] in TRITON-TIMI 38 [n = 1.477]) ter 5 kohortnih študijah (celotni n = 6.489). V CLARITY in eni od kohortnih študij (n = 765; Trenk) se deleži kardiovaskularnih dogodkov po genotipu niso bistveno razlikovali. V TRITON-TIMI 38 in 3 kohortnih študijah (n = 3.516; Collet, Sibbing, Giusti) so imeli bolniki s statusom nezadostnega presnavjalca (srednji in slabi metabolizatorji skupaj) večji delež kardiovaskularnih dogodkov (smrt, miokardni infarkt, možganska kap) ali tromboze na opornici kot močni metabolizatorji. V peti kohortni študiji (n = 2.208; Simon) so večji delež dogodkov ugotovili samo pri slabih presnavljalcih.

Farmakogenetsko testiranje lahko odkrije genotipe, povezane z variabilnostjo aktivnosti CYP2C19.

Mogoče je, da obstajajo tudi genetske različice drugih encimov CYP450, ki vplivajo na zmožnost tvorbe aktivnega presnovka klopidogetrela.

Posebne skupine bolnikov

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

Okvara ledvic

Po večkratnih odmerkih 75 mg klopidogetrela 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 klopidogetrela na dan. Dodatno je bilo klinično prenašanje dobro pri vseh bolnikih.

Okvara jeter

Po večkratnem odmerjanju 75 mg klopidogetrela 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 dogodka kliničnega izida.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

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

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro:

manitol (E421)
makrogol 6000
mikrokristalna celuloza
hidrogenirano ricinusovo olje
delno substituirana hidroksipropilceluloza

Obloga:

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

Glazura:

karnauba vosek

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Aluminijski perforirani pretisni omoti za enkratni odmerek v kartonskih škatlah, ki vsebujejo 4 x 1, 30 x 1 in 100 x 1 filmsko obloženo tableto.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Velika Britanija

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET

EU/1/08/464/015 - Škatle s 4 x 1 filmsko obloženih tablet v perforiranih pretisnih omotih za enkratni odmerek, ki so v celoti iz aluminija.

EU/1/08/464/016 - Škatle s 30 x 1 filmsko obloženih tablet v perforiranih pretisnih omotih za enkratni odmerek, ki so v celoti iz aluminija.

EU/1/08/464/017 - Škatle s 100 x 1 filmsko obloženih tablet v perforiranih pretisnih omotih za enkratni odmerek, ki so v celoti iz aluminija.

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve pridobitve dovoljenja za promet: 16. julij 2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

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

DODATEK II

- A. IMETNIKI DOVOLJENJA ZA IZDELAVO ZDRAVILA,
ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJE**
- B. POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

A. IMETNIKI DOVOLJENJA ZA IZDELAVO ZDRAVILA, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJE

Ime in naslov izdelovalcev, odgovornih za sproščanje serije

- Clopidogrel BMS 75 mg filmsko obložene tablete

Sanofi Winthrop Industrie
1, route de la vierge,
Ambarès & Lagrave
F-33565 Carbon Blanc Cedex
Francija

Sanofi-Synthelabo Limited
Edgefield avenue, Fawdon
Newcastle-Upon-Tyne, Tyne & Wear NE3 3TT
Velika Britanija

Sanofi Winthrop Industrie
6, boulevard de l'Europe
F-21800 Quétigny
Francija

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila mora biti navedeno ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje zadevne serije.

- Clopidogrel BMS 300 mg filmsko obložene tablete

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

B. POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE, PREDPISANI IMETNIKU DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Izdaja zdravila je le na recept.

- **POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

Navedba smiselno ni potrebna.

- **DRUGI POGOJI**

Sistem farmakovigilance

Imetnik dovoljenja za promet mora zagotoviti, da je sistem farmakovigilance, kot je opisan v različici 2.0 z datumom 25. september 2007, predstavljeni v Modulu 1.8.1. vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, vzpostavljen in da deluje, preden da zdravilo v promet in toliko časa, kolikor bo zdravilo v uporabi.

DODATEK III

OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

A. OZNAČEVANJE

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI
ZUNANJA ŠKATLA**

1. IME ZDRAVILA

Clopidogrel BMS 75 mg filmsko obložene tablete
klopidogrel

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 75 mg klopidogrela (v obliki klopidogreljevega hidrogensulfata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

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

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

14 filmsko obloženih tablet.
28 filmsko obloženih tablet.
30 filmsko obloženih tablet.
50x1 filmsko obloženih tablet.
84 filmsko obloženih tablet.
90 filmsko obloženih tablet.
100 filmsko obloženih tablet.
7 filmsko obloženih tablet.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

**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: {MM/LLLL}

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30°C (za PVC/PVDC/alu pretisne omote).

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila (za aluminijaste pretisne omote).

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Velika Britanija

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

EU/1/08/464/001 14 tablet
EU/1/08/464/002 14 tablet
EU/1/08/464/003 28 tablet
EU/1/08/464/004 28 tablet
EU/1/08/464/005 30 tablet
EU/1/08/464/006 30 tablet
EU/1/08/464/007 50x1 tablet
EU/1/08/464/008 50x1 tablet
EU/1/08/464/009 84 tablet
EU/1/08/464/010 84 tablet
EU/1/08/464/011 90 tablet
EU/1/08/464/012 90 tablet
EU/1/08/464/013 100 tablet
EU/1/08/464/014 100 tablet
EU/1/08/464/018 7 tablet
EU/1/08/464/019 7 tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI
--

Clopidogrel BMS 75 mg

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU
(Škatle po 7, 14, 28 ali 84 tablet)

1. IME ZDRAVILA

Clopidogrel BMS 75 mg filmsko obložene tablete
klopidogrel

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP: {MM/LLLL}

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

5. DRUGI PODATKI

Dnevi v tednu:

Pon
Tor
Sre
Čet
Pet
Sob
Ned

Teden 1

Teden 2 (samo za škatle z 14, 28 in 84 tabletami)

Teden 3 (samo za škatle z 28 in 84 tabletami)

Teden 4 (samo za škatle z 28 in 84 tabletami)

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT / Škatle po 30, 50x1, 90 ali 100 tablet

1. IME ZDRAVILA

Clopidogrel BMS 75 mg filmsko obložene tablete
klopidogrel

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP: {MM/LLLL}

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska:

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Clopidogrel BMS 300 mg filmsko obložene tablete
klopidogrel

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 300 mg klopidogrela (v obliki klopidogreljevega hidrogensulfata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

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

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

4x1 filmsko obloženih tablet
30x1 filmsko obloženih tablet
100x1 filmsko obloženih tablet.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

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: {MM/LLLL}

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Velika Britanija

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

EU/1/08/464/015 4x1 filmsko obloženih tablet
EU/1/08/464/016 30x1 filmsko obloženih tablet
EU/1/08/464/017 100x1 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Clopidogrel BMS 300 mg

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU
PRETISNI OMOT /Škatle po 4x1, 30x1 ali 100x1 tablet

1. IME ZDRAVILA

Clopidogrel BMS 300 mg filmsko obložene tablete
klopidogrel

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP: {MM/LLLL}

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

NAVODILO ZA UPORABO

Clopidogrel BMS 75 mg filmsko obložene tablete klopidogrel

Pred začetkom jemanja natančno preberite navodilo!

- 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 katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Navodilo vsebuje:

1. Kaj je zdravilo Clopidogrel BMS in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Clopidogrel BMS
3. Kako jemati zdravilo Clopidogrel BMS
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Clopidogrel BMS
6. Dodatne informacije

1. KAJ JE ZDRAVILO CLOPIDOGREL BMS IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

Clopidogrel BMS spada v skupino zdravil, ki se imenujejo zaviralci agregacije trombocitov. Trombociti so zelo majhne strukture v krvi, manjše kot rdeče ali bele krvne celice, ki se zlepljajo pri strjevanju krvi. S preprečevanjem tega zlepljanja, zaviralci agregacije trombocitov zmanjšajo možnost nastanka krvnih strdkov (proces se imenuje tromboza).

Clopidogrel BMS se jemlje za preprečevanje nastanka krvnih strdkov (trombov) v odtreljih krvnih žilah (arterijah), proces je znan kot aterotromboza in lahko vodi do aterotrombotičnih dogodkov (kot so kap, srčni napad ali smrt).

Clopidogrel BMS vam je predpisan za pomoč pri preprečevanju nastajanja krvnih strdkov in za zmanjšanje tveganja teh hudih dogodkov, ker:

- imate stanje odtreljih arterij (znano tudi kot ateroskleroza), in
- ste predhodno doživeli srčni napad, kap ali imeli stanje, ki je znano kot periferna arterijska bolezen, ali
- ste doživeli hudo obliko bolečine v prsih, znano kot "nestabilna angina" ali "miokardni infarkt" (srčni napad). Pri zdravljenju tega stanja vam je zdravnik v zamašeno ali zoženo arterijo morda moral vstaviti stent (žično opornico), da bi žilo tako razširil in obnovil pretok krvi. Zdravnik vam bo moral predpisati tudi acetilsalicilno kislino (učinkovina, ki je prisotna v številnih zdravilih proti bolečinam in za zniževanje zvišane telesne temperature, kakor tudi za preprečevanje strjevanja krvi).

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE VZELI ZDRAVILO CLOPIDOGREL BMS

Ne jemljite zdravila Clopidogrel BMS:

- če ste alergični na (preobčutljivi za) klopidogrel ali katerikoli sestavino zdravila Clopidogrel BMS;
- če imate zdravstveno stanje, ki trenutno povzroča krvavitev, kot je rana na želodcu ali krvavitev v možganih;
- če imate hudo jetrno obolenje.

Če menite, da se karkoli od navedenega nanaša na vas, ali če ste kakorkoli v dvomih, se posvetujte s

svojim zdravnikom, preden boste vzeli klopidogrel.

Bodite posebno pozorni pri jemanju zdravila Clopidogrel BMS:

Če katerokoli od spodaj navedenih stanj velja za vas, morate o tem obvestiti svojega zdravnika, preden boste vzeli zdravilo klopidogrel:

- če imate tveganje za krvavitve, kot je:
 - zdravstveno stanje s tveganjem za notranjo krvavitev (kot je rana na želodcu)
 - krvna motnja, zaradi katere ste bolj nagnjeni k notranji krvavitvi (krvavitev v tkivih, organih ali sklepih vašega telesa).
 - nedavna huda poškodba
 - nedaven kirurški poseg (vključno na zobeh)
 - načrtovan kirurški poseg (vključno na zobeh) v naslednjih 7 dneh
- če ste imeli strdek v možganski arteriji (ishemična kap), ki se je pojavil v zadnjih sedmih dneh
- če jemljete druge vrste zdravil (glejte "Jemanje drugih zdravil")
- če imate ledvične ali jetrne bolezni

Ko jemljete zdravilo Clopidogrel BMS:

- morate povedati zdravniku, če imate predvideno kakšno operacijo (vključno z zobozdravstvenim posegom).
- morate takoj povedati zdravniku, če razvijete bolezensko stanje z vročino 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 »MOŽNI NEŽELENI UČINKI«).
- 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.
- obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v poglavju 4 »MOŽNI NEŽELENI UČINKI«.

Klopidogrel ni namenjen za uporabo pri otrocih ali mladostnikih.

Jemanje drugih zdravil:

Nekatera druga zdravila lahko vplivajo na uporabo klopidogrela in obratno.

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Uporaba peroralnih antikoagulantov (zdravil, ki se uporabljajo za zmanjševanje strjevanja krvi) z klopidogrelom ni priporočljiva.

Še posebej pomembno je, da obvestite svojega zdravnika, če jemljete nesteroidna protivnetna zdravila, ki se običajno uporabljajo za lajšanje bolečine in/ali vnetja mišic ali sklepov, ali če jemljete heparin, ali katerokoli drugo zdravilo, ki se uporablja za zmanjševanje strjevanja krvi, ali če jemljete kakšen zaviralec protonske črpalke (npr. omeprazol) zaradi težav z želodcem.

Če ste doživeli hudo bolečino v prsih (nestabilna angina pectoris ali srčni napad), so vam morda predpisali zdravilo Clopidogrel BMS v kombinaciji z acetilsalicilno kislino, učinkovino, ki je prisotna v številnih zdravilih, ki se uporabljajo za lajšanje bolečine in zniževanje zvišane telesne temperature. Priložnostna uporaba acetilsalicilne kisline (ne več kot 1.000 mg v kateremkoli 24 urnem obdobju) na splošno ne bi smela povzročati težav, vendar pa se morate o daljši uporabi v drugih okoliščinah posvetovati s svojim zdravnikom.

Jemanje zdravila Clopidogrel BMS skupaj s hrano in pijačo

Klopidogrel lahko jemljete s hrano ali brez nje.

Nosečnost in dojenje

Priporočljivo je, da se tega zdravila v nosečnosti in med dojenjem ne uporablja.

Če ste noseči ali mislite, da ste noseči, morate o tem obvestiti svojega zdravnika ali farmacevta, preden vzamete klopidogetel. Če med zdravljenjem z zdravilom Clopidogrel BMS zanosite, se takoj posvetujte s svojim zdravnikom, saj jemanje klopidogetela med nosečnostjo ni priporočljivo.

Med jemanjem zdravila Clopidogrel BMS se o dojenju posvetujte z zdravnikom.

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

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev:

Ni verjetno, da bi klopidogetel vplival na vašo sposobnost za vožnjo ali upravljanje strojev.

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Clopidogrel BMS

Zdravilo Clopidogrel BMS vsebuje laktozo .

Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje (npr. laktozo), se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

Zdravilo Clopidogrel BMS vsebuje tudi hidrogenirano ricinusovo olje, ki lahko povzroči želodčne motnje ali drisko.

3. KAKO JEMATI ZDRAVILO CLOPIDOGREL BMS

Pri jemanju zdravila Clopidogrel BMS natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Če ste imeli hudo bolečino v prsih (nestabilna angina pectoris ali srčna kap), vam lahko zdravnik na začetku zdravljenja da enkrat 300 mg zdravila Clopidogrel BMS (eno 300-mg tableto ali štiri 75-mg tablete). Nato je običajni odmerek ena 75-mg tableta zdravila Clopidogrel BMS na dan, ki jo lahko vzamete s hrano ali brez nje; odmerek morate jemati vsak dan ob istem času.

Klopidogetel morate jemati, vse dokler vam ga vaš zdravnik predpisuje.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Clopidogrel BMS, kot bi smeli:

Zaradi povečanega tveganja krvavitve se posvetujte s svojim zdravnikom ali oddelkom najbližje bolnišnične nujne zdravniške pomoči.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Clopidogrel BMS:

Če pozabite vzeti odmerek zdravila Clopidogrel BMS in se nanj spomnite do 12 ur po ustaljenem času, takoj vzemite tableto in nato vzemite naslednjo tableto spet ob ustaljenem času jemanja.

Če pozabite za več kot 12 ur, preprosto vzemite naslednji enkratni odmerek ob ustaljenem času. Ne jemljite dvojnega odmerka, da bi nadomestili posamezne izpuščene odmerke.

Na koledarčku, ki je natisnjen na pretisnem omotu pri pakiranjih po 7, 14, 28 in 84 tablet, lahko preverite, kateri dan ste zadnjič vzeli tableto klopidogetela.

Če ste prenehali jemati zdravilo Clopidogrel BMS:

Ne prekinite zdravljenja. Posvetujte se s svojim zdravnikom ali farmacevtom, preden prekinete zdravljenje.

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

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo Clopidogrel BMS 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 »Bodite posebno pozorni pri jemanju zdravila Clopidogrel BMS«).
- otekanje ust ali boleznj kože, kot so izpuščaj, srbenje in mehurji na koži. To so lahko znaki alergijske reakcije.

Najpogostejši neželeni učinek (pojavi se pri 1 do 10 od 100 bolnikov), **o katerem so poročali s klopido-grelom je krvavitev**. Krvavitve se lahko pojavijo kot krvavitve iz želodca ali črevesja, kot modrice, hematomi (neobičajne krvavitve ali modrice pod kožo), krvavitev iz nosu, kri v urinu. V majhnem številu primerov so poročali tudi o očesnih krvavitvah, krvavitvah v glavi, pljučih ali sklepih.

Če doživite podaljšanje krvavitve v času jemanja zdravila Clopidogrel BMS

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 Clopidogrel BMS«).

Drugi neželeni učinki, o katerih so poročali s klopido-grelom so:

Pogosti neželeni učinki (pojavi se pri 1 do 10 od 100 bolnikov): Driska, bolečina v trebuhu, slaba prebava ali zgaga.

Občasni neželeni učinki (pojavi se pri 1 do 10 od 1.000 bolnikov): Glavobol, razjeda na želodcu, bruhanje, slabost, zaprtost, preveč plinov v želodcu ali črevesju, izpuščaji, srbenje, omotica, občutek mravljinčenja in omrtvelosti.

Redki neželeni učinki (pojavi se pri 1 do 10 od 10.000 bolnikov): Vrtoglavica.

Zelo redki neželeni učinki (pojavi se pri manj kot 1 od 10.000 bolnikov): zlatenica, 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, oteklina v ustih, mehurji na koži, kožna alergija, vnetje v ustih (stomatitis), znižanje krvnega tlaka, zmedenost, halucinacije, bolečine v sklepih, bolečine v mišicah, motnje okusa.

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

Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA CLOPIDOGREL BMS

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Ne uporabljajte klopido-grela po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu.

Navodila za shranjevanje zdravila so na škatli.

Zdravilo Clopidogrel BMS, ki je na voljo v PVC/PVDC/alu pretisnih omotih, shranjujte pri

temperaturi do 30°C.

Za shranjevanje zdravila Clopidogrel BMS, ki je na voljo v aluminijastih pretisnih omotih, niso potrebna posebna navodila.

Ne uporabljajte zdravila Clopidogrel BMS, če ste opazili vidne znake kvarjenja.

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

6. DODATNE INFORMACIJE

Kaj vsebuje zdravilo Clopidogrel BMS

Zdravilna učinkovina je klopidogetrel. Vsaka tableta vsebuje 75 mg klopidogetrela v obliki klopidogetreljevega hidrogetnulsulfata.

Pomožne snovi so: manitol (E421), hidrogetnirano ricinusovo olje, mikrokristalna celuloza, makrogol 6000 in delno substituirana hidroksipropilceluloza v jedru tablete in laktoza (mlečni sladkor), hipromeloza (E464), triacetin (E1518), rdeč železov oksid (E172), titanov dioksid (E171) in karnauba vosek v oblogi tablete.

Izgled zdravila Clopidogrel BMS in vsebina pakiranja

Clopidogrel BMS 75 mg filmsko obložene tablete so okrogle, bikonveksne, rožnate tablete, z vtisnjeno številko "75" na eni strani in številko "1171" na drugi strani. Zdravilo Clopidogrel BMS je na voljo v škatlah, ki vsebujejo 7, 14, 28, 30, 84, 90 in 100 tablet v PVC/PVDC/alu pretisnih omotih ali v pretisnih omotih iz aluminija, ali 50x1 tableta v PVC/PVDC aluminijastih pretisnih omotih ali v aluminijastih perforiranih pretisnih omotih za enkratni odmerek. Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec:

Imetnik dovoljenja za promet:

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Velika Britanija

Izdelovalec:

Sanofi Winthrop Industrie
1, Rue de la Vierge, Ambarès & Lagrave, F-33565 Carbon Blanc cedex, Francija
in/ali
Sanofi- Synthelabo Limited,
Edgefield Avenue, Fawdon
Newcastle Upon Tyne, Tyne & Wear NE3 3TT – UK, Velika Britanija
in/ali
Sanofi Winthrop Industrie
6, Boulevard de l'Europe, F-21800 Quétigny, Francija

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

Belgique/België/Belgien

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Luxembourg/Luxemburg

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

България

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Тел.: + 359 800 12 400

Magyarország

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel.: + 36 1 301 9700

Česká republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: +420 221 016 111

Malta

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Danmark

BRISTOL-MYERS SQUIBB DENMARK
Tlf: + 45 45 93 05 06

Nederland

BRISTOL-MYERS SQUIBB BV
Tel: + 31 34 857 42 22

Deutschland

BRISTOL-MYERS SQUIBB GMBH & CO. KGAA
Tel: + 49 89 121 42-0

Norge

BRISTOL-MYERS SQUIBB NORWAY LTD
Tlf: + 47 67 55 53 50

Eesti

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT
Tel: +372 6827 400

Österreich

BRISTOL-MYERS SQUIBB GESMBH
Tel: + 43 1 60 14 30

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300

Polska

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.
Tel.: + 48 22 280 00 00

España

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00

Portugal

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA
PORTUGUESA, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

France

BRISTOL-MYERS SQUIBB SARL
Tél: + 33 (0)810 410 500

România

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 40 (0)21 260 10 46

Ireland

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Slovenija

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 386 1 236 47 00

Ísland

VISTOR HF
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 421 2 59298411

Italia

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Suomi/Finland

OY BRISTOL-MYERS SQUIBB (FINLAND) AB
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Κύπρος

ΑΚΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ & ΥΙΟΣ Ε.Π.Ε.
Τηλ: + 357 22 677038

Sverige

BRISTOL-MYERS SQUIBB AB
Tel: + 46 8 704 71 00

Latvija

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 371 750 21 85

United Kingdom

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Lietuva

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: +370 5 2790 762

Navodilo je bilo odobreno MM/LLLL

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

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

NAVODILO ZA UPORABO

Clopidogrel BMS 300 mg filmsko obložene tablete klopidogrel

Pred začetkom jemanja natančno preberite navodilo!

- 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 katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Navodilo vsebuje:

1. Kaj je zdravilo Clopidogrel BMS in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Clopidogrel BMS
3. Kako jemati zdravilo Clopidogrel BMS
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Clopidogrel BMS
6. Dodatne informacije

1. KAJ JE ZDRAVILO CLOPIDOGREL BMS IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

Clopidogrel BMS spada v skupino zdravil, ki se imenujejo zaviralci agregacije trombocitov. Trombociti so zelo majhne strukture v krvi, manjše kot rdeče ali bele krvne celice, ki se zlepljajo pri strjevanju krvi. S preprečevanjem tega zlepljanja, zaviralci agregacije trombocitov zmanjšajo možnost nastanka krvnih strdkov (proces se imenuje tromboza).

Clopidogrel BMS se jemlje za preprečevanje nastanka krvnih strdkov (trombov) v odtreljih krvnih žilah (arterijah), proces je znan kot aterotromboza in lahko vodi do aterotrombotičnih dogodkov (kot so kap, srčni napad ali smrt).

Clopidogrel BMS vam je predpisan za pomoč pri preprečevanju nastajanja krvnih strdkov in za zmanjšanje tveganja teh hudih dogodkov, ker:

- imate stanje odtreljih arterij (znano tudi kot ateroskleroza), in
- ste predhodno doživeli srčni napad, kap ali imeli stanje, ki je znano kot periferna arterijska bolezen, ali
- ste doživeli hudo obliko bolečine v prsih, znano kot "nestabilna angina" ali "miokardni infarkt" (srčni napad). Pri zdravljenju tega stanja vam je zdravnik v zamašeno ali zoženo arterijo morda moral vstaviti stent (žično opornico), da bi žilo tako razširil in obnovil pretok krvi. Zdravnik vam bo moral predpisati tudi acetilsalicilno kislino (učinkovina, ki je prisotna v številnih zdravilih proti bolečinam in za zniževanje zvišane telesne temperature, kakor tudi za preprečevanje strjevanja krvi).

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE VZELI ZDRAVILO CLOPIDOGREL BMS

Ne jemljite zdravila Clopidogrel BMS:

- če ste alergični na (preobčutljivi za) klopidogrel ali katerikoli sestavino zdravila Clopidogrel BMS;
- če imate zdravstveno stanje, ki trenutno povzroča krvavitev, kot je rana na želodcu ali krvavitev v možganih;
- če imate hudo jetrno obolenje.

Če menite, da se karkoli od navedenega nanaša na vas, ali če ste kakorkoli v dvomih, se posvetujte s svojim zdravnikom, preden boste vzeli klopidogrel.

Bodite posebno pozorni pri jemanju zdravila Clopidogrel BMS:

Če katerokoli od spodaj navedenih stanj velja za vas, morate o tem obvestiti svojega zdravnika, preden boste vzeli klopidogetrel:

- če imate tveganje za krvavitve, kot je:
 - zdravstveno stanje s tveganjem za notranjo krvavitev (kot je rana na želodcu)
 - krvna motnja, zaradi katere ste bolj nagnjeni k notranji krvavitvi (krvavitve v tkivih, organih ali sklepih vašega telesa)
 - nedavna huda poškodba
 - nedaven kirurški poseg (vključno na zobeh)
 - načrtovan kirurški poseg (vključno na zobeh) v naslednjih 7 dneh
- če ste imeli strdek v možganski arteriji (ishemična kap), ki se je pojavil v zadnjih sedmih dneh
- če jemljete druge vrste zdravil (glejte "Jemanje drugih zdravil")
- če imate ledvične ali jetrne bolezni

Ko jemljete zdravilo Clopidogrel BMS:

- morate povedati zdravniku, če imate predvideno kakšno operacijo (vključno z zobozdravstvenim posegom).
- morate takoj povedati zdravniku, če razvijete bolezensko stanje z vročino 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 »MOŽNI NEŽELENI UČINKI«).
- 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.
- obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v poglavju 4 » MOŽNI NEŽELENI UČINKI«.

Klopidogetrel ni namenjeno za uporabo pri otrocih ali mladostnikih.

Jemanje drugih zdravil:

Nekatera druga zdravila lahko vplivajo na uporabo klopidogetrela in obratno.

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Uporaba peroralnih antikoagulantov (zdravil, ki se uporabljajo za zmanjševanje strjevanja krvi) s klopidogetrelom ni priporočljiva.

Še posebej pomembno je, da obvestite svojega zdravnika, če jemljete nesteroidna protivnetna zdravila, ki se običajno uporabljajo za lajšanje bolečine in/ali vnetja mišic ali sklepov, ali če jemljete heparin ali katerokoli drugo zdravilo, ki se uporablja za zmanjševanje strjevanja krvi, ali če jemljete kakšen zaviralec protonske črpalke (npr. omeprazol) zaradi težav z želodcem.

Če ste doživeli hudo bolečino v prsih (nestabilna angina pectoris ali srčni napad), so vam morda predpisali zdravilo Clopidogrel BMS v kombinaciji z acetilsalicilno kislino, učinkovino, ki je prisotna v številnih zdravilih, ki se uporabljajo za lajšanje bolečine in zniževanje zvišane telesne temperature. Priložnostna uporaba acetilsalicilne kisline (ne več kot 1.000 mg v kateremkoli 24 urnem obdobju) na splošno ne bi smela povzročati težav, vendar pa se morate o daljši uporabi v drugih okoliščinah posvetovati s svojim zdravnikom.

Jemanje zdravila Clopidogrel BMS skupaj s hrano in pijačo

Klopidogetrel lahko jemljete s hrano ali brez nje.

Nosečnost in dojenje

Priporočljivo je, da se tega zdravila v nosečnosti in med dojenjem ne uporablja.

Če ste noseči ali mislite, da ste noseči, morate o tem obvestiti svojega zdravnika ali farmacevta, preden vzamete klopidogetrel. Če med zdravljenjem s klopidogetrelom zanosite, se takoj posvetujte s svojim zdravnikom, saj jemanje klopidogetrela med nosečnostjo ni priporočljivo.

Med jemanjem zdravila Clopidogrel BMS 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:

Ni verjetno, da bi klopidogetrel vplival na vašo sposobnost za vožnjo ali upravljanje strojev.

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Clopidogrel BMS

Zdravilo Clopidogrel BMS vsebuje laktozo .

Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje (npr. laktozo), se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

Zdravilo Clopidogrel BMS vsebuje tudi hidrogenirano ricinusovo olje, ki lahko povzroči želodčne motnje ali drisko.

3. KAKO JEMATI ZDRAVILO CLOPIDOGREL BMS

Pri jemanju zdravila Clopidogrel BMS natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Če ste imeli hudo bolečino v prsih (nestabilna angina pectoris ali srčna kap), vam lahko zdravnik na začetku zdravljenja da enkrat 300 mg zdravila Clopidogrel BMS (eno 300-mg tableto ali štiri 75-mg tablete). Nato je običajni odmerek ena 75-mg tableta zdravila Clopidogrel BMS na dan, ki jo lahko vzamete s hrano ali brez nje; odmerek morate jemati vsak dan ob istem času.

Klopidogetrel morate jemati, vse dokler vam ga vaš zdravnik predpisuje.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Clopidogrel BMS, kot bi smeli:

Zaradi povečanega tveganja krvavitve se posvetujte s svojim zdravnikom ali oddelkom najbližje bolnišnične nujne zdravniške pomoči.

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

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo Clopidogrel BMS 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 »Bodite posebno pozorni pri jemanju zdravila Clopidogrel BMS«).
- otekanje ust ali bolezni kože, kot so izpuščaj, srbenje in mehurji na koži. To so lahko znaki alergijske reakcije.

Najpogostejši neželeni učinek (pojavi se pri 1 do 10 od 100 bolnikov), o katerem so poročali s klopidogetrelom je krvavitve. Krvavitve se lahko pojavijo kot krvavitve iz želodca ali črevesja, kot

modrice, hematomi (neobičajne krvavitve ali modrice pod kožo), krvavitev iz nosu, kri v urinu. V majhnem številu primerov so poročali tudi o očesnih krvavitvah, krvavitvah v glavi, pljučih ali sklepih.

Če doživite podaljšanje krvavitve v času jemanja zdravila Clopidogrel BMS

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 Clopidogrel BMS«).

Drugi neželeni učinki, o katerih so poročali s klopidogetrelom so:

Pogosti neželeni učinki (pojavi se pri 1 do 10 od 100 bolnikov): Driska, bolečina v trebuhu, slaba prebava ali zgaga.

Občasni neželeni učinki (pojavi se pri 1 do 10 od 1.000 bolnikov): Glavobol, razjeda na želodcu, bruhanje, slabost, zaprtost, preveč plinov v želodcu ali črevesju, izpuščaji, srbenje, omotica, občutek mravljinčenja in omrtvelosti.

Redki neželeni učinki (pojavi se pri 1 do 10 od 10.000 bolnikov): Vrtoglavica.

Zelo redki neželeni učinki (pojavi se pri manj kot 1 od 10.000 bolnikov): zlatenica, 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, oteklina v ustih, mehurji na koži, kožna alergija, vnetje v ustih (stomatitis), znižanje krvnega tlaka, zmedenost, halucinacije, bolečine v sklepih, bolečine v mišicah, motnje okusa.

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

Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA CLOPIDOGREL BMS

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Ne uporabljajte klopidogetrela po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Ne uporabljajte klopidogetrela, če ste opazili vidne znake kvarjenja.

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

6. DODATNE INFORMACIJE

Kaj vsebuje zdravilo Clopidogrel BMS

Zdravilna učinkovina je klopidogetrel. Vsaka tableta vsebuje 300 mg klopidogetrela v obliki klopidogetreljevega hidrogensulfata.

Pomožne snovi so: manitol (E421), hidrogenirano ricinusovo olje, mikrokristalna celuloza, makrogol 6000 in delno substituirana hidroksipropilceluloza v jedru tablete in laktoza (mlečni sladkor), hipromeloza (E464), triacetin (E1518), rdeč železov oksid (E172), titanov dioksid (E171) in karnauba vosek v oblogi tablete.

Izgled zdravila Clopidogrel BMS in vsebina pakiranja

Clopidogrel BMS 300 mg filmsko obložene tablete so podolgovate, rožnate, z vtisnjeno številko "300" na eni strani in številko "1332" na drugi strani. Zdravilo Clopidogrel BMS je na voljo v škatlah, ki vsebujejo 4x1, 30x1 in 100x1 tableto v perforiranih pretisnih omotih za enkratni odmerek, ki so v celoti iz aluminija. Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec:

Imetnik dovoljenja za promet:

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Velika Britanija

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:

Belgique/België/Belgien

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Luxembourg/Luxemburg

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

България

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel.: + 359 800 12 400

Magyarország

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel.: + 36 1 301 9700

Česká republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: +420 221 016 111

Malta

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Danmark

BRISTOL-MYERS SQUIBB DENMARK
Tlf: + 45 45 93 05 06

Nederland

BRISTOL-MYERS SQUIBB BV
Tel: + 31 34 857 42 22

Deutschland

BRISTOL-MYERS SQUIBB GMBH & CO. KGAA
Tel: + 49 89 121 42-0

Norge

BRISTOL-MYERS SQUIBB NORWAY LTD
Tlf: + 47 67 55 53 50

Eesti

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT
Tel: +372 6827 400

Österreich

BRISTOL-MYERS SQUIBB GESMBH
Tel: + 43 1 60 14 30

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300

Polska

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.
Tel.: + 48 22 280 00 00

España

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00

Portugal

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA
PORTUGUESA, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

France

BRISTOL-MYERS SQUIBB SARL
Tél: + 33 (0)810 410 500

România

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 40 (0)21 260 10 46

Ireland

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Slovenija

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 386 1 236 47 00

Ísland

VISTOR HF
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 421 2 59298411

Italia

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Suomi/Finland

OY BRISTOL-MYERS SQUIBB (FINLAND) AB
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Κύπρος

ΑΚΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ & ΥΙΟΣ Ε.Π.Ε.
Τηλ: + 357 22 677038

Sverige

BRISTOL-MYERS SQUIBB AB
Tel: + 46 8 704 71 00

Latvija

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 371 750 21 85

United Kingdom

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Lietuva

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: +370 5 2790 762

Navodilo je bilo odobreno MM/LLLL

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