

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Klopidogrel HCS 75 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 75 mg klopidogrela v obliki klopidogreljevega klorida.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 13 mg hidrogeniranega ricinusovega olja.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Rožnate, okrogle in rahlo izbočene filmsko obložene tablete.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Sekundarno preprečevanje aterotrombotičnih dogodkov

Klopidogrel je indiciran pri:

- odraslih bolnikov za preprečevanje aterotrombotičnih dogodkov 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.
- odraslih 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.

Preprečevanje aterotrombotičnih in trombemboličnih dogodkov pri atrijski fibrilaciji

Pri odraslih bolnikih z atrijsko fibrilacijo, ki imajo vsaj en dejavnik tveganja za žilne dogodke in ki niso primerni za zdravljenje z antagonisti vitamina K (VKA) ter imajo majhno tveganje za krvavitev, je klopidogrel v kombinaciji z ASA indiciran za preprečevanje aterotrombotičnih in trombemboličnih dogodkov, vključno z možgansko kapjo.

Za dodatne informacije glejte poglavje 5.1.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

- Odrasli in starejši (več kot 65 let)
Klopidogrel dajemo kot enkratni dnevni odmerek po 75 mg, s hrano ali brez nje.
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 klopidogetela 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 odmerki 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: klopidogetel 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 ali brez uporabe trombolitikov. Pri bolnikih, ki so starejši od 75 let, je treba zdravljenje s klopidogetelom 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).

Bolniki z atrijsko fibrilacijo morajo klopidogetel dobivati v enem dnevnem odmerku 75 mg. ASA (75-100 mg na dan) je treba uvesti in nadaljevati v kombinaciji s klopidogetelom (glejte poglavje 5.1).

Če bolnik izpusti odmerek:

- če je zamuda manj kot 12 ur po pravem času: bolnik naj odmerek vzame takoj, potem pa naslednji odmerek ob pravem času.
 - če je zamuda več kot 12 ur: bolnik naj naslednji odmerek vzame ob pravem času; odmerka ne sme podvojiti.
- Pediatrska uporaba
Klopidogetel naj se pri otrocih ne uporablja iz razlogov, ki zadevajo učinkovitost (glejte poglavje 5.1).
 - Ledvična okvara
Terapevtske izkušnje pri bolnikih z ledvično okvaro so omejene (glejte poglavje 4.4).
 - Jetna okvara
Terapevtske izkušnje pri bolnikih z zmerno jetrno boleznijo, ki imajo lahko hemoragično diatezo, so omejene (glejte poglavje 4.4).

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

Bolnik lahko zdravilo vzame s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 2 ali v poglavju 6.1.
- Huda jetrna okvara.
- Aktivna patološka krvavitev, npr. peptična razjeda ali intrakranialna krvavitev.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Krvavitve in hematološke motnje

Če se med zdravljenjem pojavijo klinični simptomi, ki opozarjajo na možnost krvavitve, moramo zaradi tveganja pojava krvavitve in hematoloških neželenih učinkov pretehtati potrebo po določanju števila krvnih celic in/ali po drugih ustreznih preiskavah (glejte poglavje 4.8).

Tako kot druge antitrombotike tudi klopidogetel previdno uporabljamo pri bolnikih, pri katerih zaradi poškodbe, kirurškega posega ali drugih patoloških stanj obstaja tveganje za povečano krvavitev, in pri

bolnikov, ki so na zdravljenju z ASA, s heparinom, z zaviralci glikoproteina IIb/IIIa ali z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAID), vključno z zaviralci ciklooksigenaze-2 (COX-2) ali s selektivnimi zaviralci privzema serotonina (SSRI) ali z drugimi zdravili, ki so povezana s tveganjem za krvavitve, kot je pentoksifilin (glejte poglavje 4.5). Bolnike zaradi znakov krvavitve, vključno s prikrito krvavitvijo, skrbno spremljamo, zlasti prve tedne zdravljenja in/ali po invazivnih kardioloških postopkih ali kirurških posegih. Sočasno dajanje klopidogrela in peroralnih antikoagulantov se ne priporoča, ker se lahko okrepi krvavitev (glejte poglavje 4.5).

Če je pri bolniku predviden kirurški poseg in antitrombotični učinek zato ni zaželen, klopidogrel ukinemo sedem dni pred kirurškim posegom. Pred vsakim načrtovanim kirurškim posegom in preden vzamejo katerokoli novo zdravilo, morajo bolniki zdravnika in zobozdravnika obvestiti, da jemljejo klopidogrel. Klopidogrel podaljša čas krvavitve, zato ga previdno dajemo bolnikom z lezijami, ki so nagnjene h krvavitvam (zlasti gastrointestinalnim in intraokularnim).

Bolnike, ki jemljejo klopidogrel (samega ali v kombinaciji z ASA), je treba opozoriti, da je lahko čas, ki je potreben za zaustavitev krvavitve, daljši kot ponavadi, in da morajo svojemu zdravniku poročati o kakršnikoli neobičajni krvavitvi (o mestu ali trajanju).

Trombotična trombocitopenična purpura (TTP)

O trombotični trombocitopenični purpuri (TTP) pri bolnikih, ki so jemali klopidogrel, so poročali zelo redko, včasih po kratkotrajnem jemanju. Zanj sta značilni trombocitopenija in mikroangiopatična hemolitična anemija, ki sta lahko povezani bodisi z nevrološkimi spremembami, motnjo v ledvičnem delovanju ali vročino. TTP je potencialno smrtno stanje in zahteva takojšnje zdravljenje, ki vključuje tudi plazmaferozo.

Pridobljena hemofilija

Po uporabi klopidogrela je bila opisana pridobljena hemofilija. V primeru potrjenega izoliranega podaljšanja aktiviranega parcialnega tromboplastičnega časa (aPTČ) s krvavitvami ali brez njih, je treba pomisliti na pridobljeno hemofilijo. Bolnike s potrjeno diagnozo pridobljene hemofilije morajo obravnavati in zdraviti zdravniki specialisti, zdravljenje s klopidogrelom pa je treba prekiniti.

Nedavna ishemična kap

Zaradi pomanjkanja podatkov se klopidogrel ne priporoča prvih sedem dni po akutni ishemični kapi.

Citokrom P450 2C19 (CYP2C19)

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

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

Substrati CYP2C8

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

Navzkrižne reakcije med tienopiridini

Bolnike je treba oceniti glede na anamnezo preobčutljivosti na tienopiridine (na primer na klopidogrel, tiklopidin in prasugrel), ker so poročali o navzkrižnih alergijah med tienopiridini (glejte poglavje 4.8).

Tienopiridini lahko povzročijo blage do hude alergijske reakcije, na primer izpuščaj, angioedem ali hematološke navzkrižne reakcije, naprimer trombocitopenijo in nevtropenijo. Bolniki, ki so kdaj imeli alergijsko in/ali hematološko reakcijo na enega od tienopiridinov, imajo lahko večje tveganje za pojav

enake ali druge reakcije na drug tienopiridin. Bolnike z znano alergijo na tienopiridine je priporočljivo kontrolirati glede znakov preobčutljivosti.

Ledvična okvara

Zaradi pomanjkanja izkušenj pri zdravljenju bolnikov z ledvično okvaro klopidogetrel tem bolnikom dajemo previdno (glejte poglavje 4.2).

Jetrna okvara

Izkušenj je malo tudi pri bolnikih z zmerno jetrno boleznijo, ki imajo lahko hemoragično diatezo, zato ga tej skupini bolnikov dajemo previdno (glejte poglavje 4.2).

Pomožne snovi

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

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

Peroralni antikoagulant

Sočasno jemanje klopidogetrela in peroralnih antikoagulantov ni priporočljivo, ker lahko poveča intenzivnost krvavitev (glejte poglavje 4.4).

Zaviralci glikoproteina IIb/IIIa

Klopidogetrel previdno dajemo bolnikom, ki sočasnega jemljejo zaviralce glikoproteina IIb/IIIa (glejte poglavje 4.4). Uporaba 75 mg klopidogetrela na dan ni spremenila farmakokinetike S-varfarina (substrata CYP2C9) ali internacionalnega normaliziranega razmerja (INR) pri bolnikih, ki so dolgotrajno prejeli varfarin. Vendar pa sočasna uporaba klopidogetrela in varfarina poveča tveganje krvavitev zaradi neodvisnih vplivov na hemostazo.

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 sočasno jemanje 500 mg ASA dvakrat na dan ni pomembno podaljšalo časa krvavitve, ki jo je povzročilo jemanje klopidogetrela. Farmakodinamična interakcija med klopidogetrelom in ASA je možna in poveča tveganje za krvavitve, zato moramo biti previdni, ko se odločamo za sočasno jemanje (glejte poglavje 4.4). Vendar pa so klopidogetrel in ASA sočasno jemali do eno leto (glejte poglavje 5.1).

Heparin

V klinični študiji na zdravih osebah zaradi jemanja klopidogetrela ni bilo treba spremeniti odmerka heparina, pa tudi učinek heparina na koagulacijo se ni spremenil. Sočasno jemanje heparina ni vplivalo na zaviranje agregacije trombocitov, ki jo je sprožil klopidogetrel. Farmakodinamična interakcija med klopidogetrelom in heparinom je možna in poveča tveganje za krvavitve, zato se za sočasno uporabo odločamo previdno (glejte poglavje 4.4).

Trombolitiki

Varnost sočasnega jemanja 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 sočasnem jemanju trombolitikov in heparina ter ASA (glejte poglavje 4.8).

NSAID

V klinični študiji, na zdravih prostovoljcih je sočasno jemanje klopidogeta in naproksena povečalo prikrto krvavitev iz prebavil. Vendar pa zaradi pomanjkanja študij o interakcijah z drugimi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili ni jasno, ali vsa povečajo tveganje za gastrointestinalne krvavitve. Zato moramo biti previdni pri sočasni uporabi nesteroidnih protivnetnih zdravil, vključno z zaviralci COX-2 in klopidogeta (glejte poglavje 4.4).

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

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

Drugo sočasno zdravljenje

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

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

Zaviralci protonske črpalke (PPI):

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

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

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

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

Sočasno zdravljenje z drugimi zdravili:

Da bi proučili možnosti za farmakodinamične in farmakokinetične interakcije, so številne klinične študije izvedli tudi z drugimi zdravili. Pri sočasnem jemanju klopidogeta ter atenolola in nifedipina ali obeh niso opazili nobenih klinično pomembnih farmakodinamičnih interakcij. Na farmakodinamiko klopidogeta tudi ni pomembno vplivalo sočasno jemanje fenobarbitala ali estrogena.

Farmakokinetika digoksina ali teofilina se ob sočasnem jemanju klopidogeta ni spremenila. Antacidi niso spremenili obsega absorpcije klopidogeta.

Podatki študije CAPRIE kažejo, da je sočasno jemanje fenitoina in tolbutamida, ki se presnavljata s CYP2C9, s klopidogetelom varno.

Zdravila, ki so substrati CYP2C8: Klopido^grel pri zdravih prostovoljcih poveča izpostavljenost repaglinidu. Študije *in vitro* so pokazale, da se izpostavljenost repaglinidu poveča zaradi zavrtja CYP2C8, ki ga povzroči glukuronidni presnovek klopido^grela. Zaradi tveganja za povečanje koncentracije v plazmi je potrebna previdnost med sočasno uporabo klopido^grela z zdravili, ki se odstranijo predvsem s presnovo s CYP2C8 (npr. repaglinid, paklitaksel) (glejte poglavje 4.4).

Drugi študij o interakcijah klopido^grela z nekaterimi drugimi zdravili, ki jih bolniki z aterotrombotično boleznijo pogosto jemljejo, niso izvedli. Vendar pa so bolniki, ki so bili vključeni v klinično preizkušanje klopido^grela, brez dokazov o klinično pomembnih neželenih interakcijah sočasno jemali različna zdravila, tudi diuretike, zaviralce adrenergičnih receptorjev beta, zaviralce angiotenzinske konvertaze (ACE), kalcijeve antagoniste, učinkovine za zniževanje holesterola, koronarne vazodilatatorje, antidiabetike (tudi insulin), antiepileptične učinkovine in antagoniste glikoproteinov IIb/IIIa.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Kliničnih podatkov o zdravljenju nosečnic s klopido^grelom ni, zato je iz varnostnih razlogov priporočeno, da nosečnice klopido^grela ne jemljejo.

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

Dojenje

Ni znano, ali se klopido^grel pri človeku izloča v materinem mleku. Študije na živalih so pokazale, da se klopido^grel izloča v materinem mleku. Iz varnostnih razlogov naj matere, ki se zdravijo z zdravilom Klopido^grel HCS, ne dojijo.

Plodnost

Študije na živalih niso pokazale, da bi klopido^grel vplival na plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Klopido^grel nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost za vožnjo in upravljanje strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Varnost klopido^grela so vrednotili pri več kot 44.000 bolnikih, ki so sodelovali v kliničnih študijah, vključno z več kot 12.000 bolniki, ki so se zdravili eno leto ali več. V celoti je bil klopido^grel v odmerku 75 mg/dan v študiji CAPRIE, primerljiv z ASA v odmerku 325 mg/dan, ne glede na starost, spol ali raso. Klinično pomembni neželeni učinki, zabeleženi v študijah CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT in ACTIVE_A, so predstavljeni v nadaljevanju. Poleg neželenih učinkov, ki so jih bolniki navajali v kliničnih študijah, so neželene učinke prijavljali tudi spontano.

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

V študiji CAPRIE je bila pri bolnikih, ki so se zdravili s klopido^grelom ali z ASA, skupna incidenca vseh krvavitev 9,33%. Incidenca hujših primerov krvavitev je bila podobna za klopido^grel in za ASA.

V študiji CURE število velikih krvavitev s klopido^grelom in ASA ni bilo prekoračeno v sedmih dneh po koronarni premostitveni operaciji pri bolnikih, ki so zdravljenje prekinili več kot pet dni pred

kirurškim posegom. Pri bolnikih, ki so se zdravili do pet 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 bolnikov, ki so se zdravili s klopidogetrelom in ASA, prišlo do splošnega povečanja krvavitev v primerjavi s skupino, ki je jemala placebo in ASA. Incidenca večjih krvavitev je bila v obeh skupinah podobna. To je veljalo tudi za podskupine bolnikov, opredeljene z določenimi izhodiščnimi značilnostmi in tipom fibrinolitičnega ali heparinskega zdravljenja.

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

V ACTIVE-A je bil delež hujših krvavitev v skupini s klopidogetrelom + ASA večji kot v skupini s placebom + ASA (6,7 % v primerjavi s 4,3 %). Hujše krvavitve so bile v obeh skupinah večinoma ekstrakranialne (5,3 % v skupini s klopidogetrelom + ASA, 3,5 % v skupini s placebom + ASA), predvsem v prebavilih (3,5 % v prim. z 1,8 %). V skupini s klopidogetrelom + ASA je bilo več intrakranialnih krvavitev (1,4 %) kot v skupini s placebom + ASA (0,8 %). Med skupinama ni bilo statistično značilne razlike v deležih krvavitev s smrtnim izidom (1,1 % klopidogetrel + ASA, 0,7 % placebo + ASA) in hemoragičnih možganskih kapi (0,8 % v prim. z 0,6 %).

Tabelarni seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki, zabeleženi v kliničnih študijah ali poročani spontano, so naštet v spodnji tabeli. Njihova pogostnost je navedena po naslednjem dogovoru: pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznani (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Pri vsakem organskem sistemu so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki, neznani*
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, pridobljena hemofilija A, granulocitopenija, anemija
Srčne bolezni				Kounisov sindrom (vazospastična alergijska angina / alergijski miokardni infarkt) v okviru preobčutljivostne reakcije zaradi klopidogetrela*
Bolezni imunskega sistema				serumska bolezen, anafilaktoidne reakcije, navzkrižna preobčutljivost med

				tienopiridini (kot sta tiklopidin in prasugrel) (glejte poglavje 4.4)*
Psihiatrične motnje				halucinacije, zmedenost
Bolezni živčevja		intrakranialna krvavitev (opisani so primeri s smrtnim izidom), glavobol, parestezije, omotica		motnje okusa, agevzija
Očesne bolezni		krvavitve v očesu (veznica, oko, mrežnica)		
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			vrtočlavica	
Žilne bolezni	hematom			resne krvavitve, krvavitev operacijske rane, vaskulitis, hipotenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	epistaksa			krvavitve v dihalih (hemoptiza, pljučna krvavitev), bronhospazem, intersticijski pnevmonitis, eozinofilna pljučnica
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 jetrna odpoved, hepatitis, nenormalni testi jetrne funkcije
Bolezni kože in podkožja	modrice	izpuščaj, srbenje, kožne krvavitve (purpura)		bulozni dermatitis (toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem), akutna generalizirana

				eksantemska pustuloza (AGEP), angioedem, z zdravili povzročen sindrom preobčutljivosti (sindrom DIHS, Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome), kožni izpuščaj z eozinofilijo in sistemskimi simptomi, kot posledica zdravljenja z zdravilom (sindrom DRESS, Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms), eritematozni ali eksfoliativen izpuščaj, urtikarija, ekcem, lihen planus
Motnje reprodukcije in dojk			Ginekomastija	
Bolezni mišičnoskeletnega sistema in vezivnega tkiva				mišično-skeletne krvavitve (hemartroza), artritis, artralgijska, mialgija
Bolezni sečil		hematurija		glomerulonefritis, povečana vrednost 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		

* Podatki se nanašajo na klopidogetrel s pogostnostjo "neznani".

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

4.9 Preveliko odmerjanje

Preveliki odmerki klopidozela lahko podaljšajo čas krvavitve in posledično povzročijo zaplete s krvavitvijo. Pri krvavitvi je treba zagotoviti ustrezno zdravljenje. Antidot farmakološkemu delovanju klopidozela ni znan. Če je potrebno takojšnje korigiranje podaljšane časa krvavitve, lahko transfuzija trombocitov deluje reverzno na učinek klopidozela.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Mehanizem delovanja

Klopidozel je predzdravilo in eden njegovih presnovkov zavira agregacijo trombocitov. Encimi CYP450 morajo presnoviti klopidozel, da nastane aktivni presnovek, ki zavira agregacijo trombocitov. Aktivni presnovek klopidozela 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 premeno trombocitov. Zavrtja je tudi agregacija trombocitov, ki jo izzovejo drugi agonisti kot ADP, ker pride do blokade ojačenja trombocitne aktivacije s sproščenim ADP.

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

Farmakodinamični učinki

Večkratni odmerki po 75 mg na dan od prvega dne pomembno zavirajo agregacijo trombocitov, ki jo sproži ADP. Ta se progresivno povečuje in doseže dinamično ravnovesje (steady state) med 3. in 7. dnem. V stanju dinamičnega ravnovesja je bila povprečna raven zaviranja z odmerkom 75 mg na dan 40- do 60%. Agregacija trombocitov in čas krvavitve sta se postopoma vrnila na izhodiščno vrednost, navadno v petih dneh po ukinitvi zdravljenja.

Klinična učinkovitost in varnost

Varnost in učinkovitost klopidozela so vrednotili v 5 dvojno slepih študijah. Vanje je bilo vključenih več kot 88.000 bolnikov. V študiji CAPRIE so primerjali klopidozel in ASA, v študijah CURE, CLARITY, COMMIT in ACTIVE_A pa klopidozel in placebo; bolniki so oboje dobivali v kombinaciji z ASA in drugo standardno terapijo.

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

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 jemale 75 mg klopidozela na dan ali 325 mg ASA na dan, spremljali so jih od 1 leto do 3 leta. V podskupini z MI je večina bolnikov jemala ASA prvih nekaj dni po akutnem MI.

Klopidozel je pomembno zmanjšal incidenco novih ishemičnih dogodkov (sestavljen opazovani dogodek MI, ishemična kap in žilna smrt) v primerjavi z ASA. Pri analizi vključenih bolnikov (*intention to treat analysis*) so v skupini, ki je jemala klopidozel, opazili 939 dogodkov, v skupini, ki je jemala ASA, pa 1.020 dogodkov (zmanjšanje relativnega tveganja /RT/: 8,7%%, 95-odstotni interval zaupanja /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%%).

Pri analizi podskupin glede na vključitveni pogoj (MI, ishemična kap in PAD) je bila korist (doseganje statistične značilnosti pri $p = 0,003$) največja pri bolnikih, vključenih zaradi PAD (zlasti pri tistih, ki so doživeli tudi MI) (zmanjšanje RT: =23,7%; IZ: 8,9 do 36,2), in manjša (ni bila pomembno drugačna kot pri ASA) pri bolnikih s kapjo (zmanjšanje RT: 7,3%; IZ: -5,7 do 18,7 / $p = 0,258$). Pri bolnikih, ki so bili v preizkušanje vključeni samo na podlagi nedavnega MI, je bil klopidogetrel numerično inferioren, vendar se statistično ni razlikoval od ASA (zmanjšanje RT: -4%; IZ: -22,5 do 11,7 / $p = 0,639$). Poleg tega analiza podskupin glede na starost nakazuje, da so koristi od zdravljenja s klopidogetrelom pri bolnikih, starejših od 75 let, manjše od tistih, ki so jih opazili pri bolnikih starih 75 let ali manj.

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 naključne.

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 prejet 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 antagonistami receptorjev glikoproteinov IIb/IIIa. Heparine so uporabljali pri več kot 90% bolnikov, sočasna uporaba heparinske terapije ni pomembno vplivala na relativni delež krvavitev med klopidogetrelom in 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 preprečeli 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 mesečnih 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 krvavitev ostala (glejte poglavje 4.4).

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

Število bolnikov s primarnim opazovanim dogodkom (srčno-žilna smrt, MI, kap ali neodzivna ishemija) je bilo 1.035 (16,5%) v skupini zdravljeni s klopidogetrelom 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 klopidogetrelom. Ta korist je bila v glavnem zaradi statistično pomembnega zmanjšanja incidence MI [287 (4,6%) v skupini, zdravljeni s klopidogetrelom, 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 klopidogetrelu 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 klopidogetrela v tej podskupini bolnikov niso bile skrb zbujajoče. Rezultati te podskupine se torej skladajo s celotnimi rezultati preskušanja.

Koristi, ki so jih opazili s klopidogetrelom, so bile neodvisne od drugih akutnih in dolgotrajnih srčno-žilnih terapij (kot je heparin /nizkomolekularni heparin, antagonisti glikoproteina IIb/IIIa, učinkovinami za zniževanje lipidov, zaviralci adrenergičnih receptorjev beta in zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACEI)). Učinkovitost klopidogetrela 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 klopidogetrela 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 klopidogetrel (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 klopidogetrelom in 21,7% bolnikov v skupini s placebom, kar predstavlja absolutno zmanjšanje za 6,7% in 36% zmanjšanje verjetnosti v prid klopidogetrela (95% IZ od 24% do 47%; $p<0,001$) v glavnem zaradi zmanjšanja zaradi infarkta zamašenih arterij. Ta koristni 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 klopidogetrel (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.

Klopidogetrel 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 koristni učinek se je pojavil pri vseh starostih, obeh spolih in ob jemanju fibrinolitikov ali brez njega, opažen pa je bil že po 24 urah.

Atrijska fibrilacija

Študiji ACTIVE-W in ACTIVE-A, ločeni preskušanja v programu ACTIVE, sta vključili bolnike z atrijsko fibrilacijo (AF), ki so imeli vsaj en dejavnik tveganja za žilne dogodke. Na podlagi meril za vključitev so zdravniki bolnike vključili v ACTIVE-W, če so bili kandidati za zdravljenje z

antagonistom vitamina K (VKA), npr. z varfarinom. Študija ACTIVE-A pa je vključila bolnike, ki niso mogli prejemati zdravljenja z VKA, ker zanj niso bili primerni ali ga niso želeli.

Študija ACTIVE-W je pokazala, da je bilo zdravljenje z antagonisti vitamina K učinkovitejše kot zdravljenje s klopidogetrelom in ASA.

Študija ACTIVE-A (n = 7.554) je bila multicentrična, randomizirana, dvojno slepa, s placebom kontrolirana študija, ki je primerjala klopidogetrel 75 mg/dan + ASA (n = 3.772) in placebo + ASA (n = 3.782). Priporočeni odmerek ASA je bil od 75 do 100 mg na dan. Bolnike so zdravili do 5 let.

V program ACTIVE so bili randomizirani bolniki, ki so imeli dokumentirano AF, tj. bodisi permanentno AF ali vsaj 2 epizodi intermitentne AF v zadnjih 6 mesecih ter vsaj enega od naslednjih dejavnikov tveganja: starost ≥ 75 let ali starost od 55 do 74 let in bodisi sladkorno bolezen, ki je zahtevala zdravljenje z zdravili, ali dokumentiran predhodni MI ali dokumentirano koronarno bolezen; zdravljenje zaradi sistemske hipertenzije; predhodno možgansko kap, tranzitorno ishemično atako (TIA) ali sistemski embolus (ne v osrednjem živčevju); disfunkcijo levega prekata z iztisnim deležem levega prekata (LVEF) $< 45\%$; ali dokumentirano bolezen perifernih žil. Povprečna ocena CHADS₂ je bila 2,0 (razpon: od 0 do 6).

Glavna merila za ne vključitev bolnikov so bila potrjena peptična ulkusna bolezen v preteklih 6 mesecih, predhodna intracerebralna krvavitev, pomembna trombocitopenija (število trombocitov $< 50 \times 10^9/l$), potreba po klopidogetrelu ali peroralnih antikoagulantih ali intoleranca za katero od obeh snovi.

Triinsedemdeset odstotkov (73 %) bolnikov, vključenih v študijo ACTIVE-A, je bilo neprimernih za prejetje VKA po zdravnikovi oceni, nezmožnosti upoštevanja kontrol INR (internacionalnega normaliziranega razmerja), nagnjenosti k padcem ali poškodbam glave, ali specifičnega tveganja krvavitve; pri 26 % bolnikov je zdravnikova odločitev temeljila na tem, da bolnik ni želel jemati VKA.

V populaciji bolnikov je bilo 41,8 % žensk. Povprečna starost je bila 71 let, 41,6 % bolnikov je bilo starih ≥ 75 let. V celoti je 23,0 % bolnikov prejelo antiaritmike, 52,1 % blokatorje beta, 54,6 % zaviralce ACE in 25,4 % statine.

Primarni opazovani dogodek (čas do prvega pojava možganske kapi, MI, sistemske embolije (ne v osrednjem živčevju) ali žilne smrti) je doseglo v skupini s klopidogetrelom + ASA 832 (22,1 %) bolnikov in v skupini s placebom + ASA 924 (24,4 %) bolnikov (relativno zmanjšanje tveganja 11,1 %, 95 % IZ: od 2,4 % do 19,1 %, $p = 0,013$), predvsem kot posledica velikega zmanjšanja incidence možganskih kapi. Možganska kap se je pojavila pri 296 (7,8 %) bolnikih, ki so prejeli klopidogetrel + ASA, in pri 408 (10,8 %) bolnikih, ki so prejeli placebo + ASA (relativno zmanjšanje tveganja 28,4 %, 95 % IZ: od 16,8 % do 38,3 %, $p = 0,00001$).

Pediatrična populacija

V študiji povečevanja odmerka, ki je zajela 86 novorojenčkov ali dojenčkov, starih do 24 mesecev, s tveganjem tromboze (PICOLO), so klopidogetrel ocenili v zaporednih odmerkih 0,01, 0,1 in 0,2 mg/kg pri novorojenčkih in dojenčkih ter 0,15 mg/kg samo pri novorojenčkih. Odmerek 0,2 mg/kg je dosegel povprečno 49,3 % zavrtje (agregacija trombocitov povzročena s $5 \mu M$ ADP), primerljivo kot pri odraslih ob uporabi klopidogetrela v odmerku 75 mg/dan.

Randomizirana dvojno slepa študija vzporednih skupin (CLARINET) je zajela 906 pediatričnih bolnikov (novorojenčkov in dojenčkov) s cianotično prirojeno srčno hibo, paliativno oskrbljeno s sistemsko-pljučnim arterijskim spojem (šantom). Bolnike so randomizirali na prejetje klopidogetrela 0,2 mg/kg (n = 467) ali placeba (n = 439) obenem s sočasnim osnovnim zdravljenjem do tedaj, ko je bila opravljena operacija druge stopnje. Povprečni čas med paliativno oskrbo s spojem in prvo

uporabo raziskovanega zdravila je bil 20 dni. Približno 88 % bolnikov je sočasno prejelo ASA (v razponu od 1 do 23 mg/kg/dan). Med skupinama ni bilo značilnih razlik v primarnem sestavljenem opazovanem dogodku, ki je obsegal smrt, trombozo spoja ali srčno intervencijo pred starostjo 120 dni po dogodku, za katerega je bilo ocenjeno, da je trombotične narave: v skupini s klopidogetrelom je bilo takšnih 89 (19,1 %) in v skupini s placebom 90 (20,5 %) (glejte poglavje 4.2). Najpogostejše opisani neželeni učinek tako v skupini s klopidogetrelom kot v skupini s placebom je bila krvavitev, vendar se pojavljanje krvavitev med skupinama ni značilno razlikovalo. Med dolgoročnim varnostnim spremljanjem te študije je 26 bolnikov, ki so pri enem letu starosti še vedno imeli spoj, prejelo klopidogetrel do 18. meseca starosti. Med tem dolgoročnim spremljanjem niso ugotovili novih težav ali zadržkov v zvezi z varnostjo.

Preskušnji CLARINET in PICOLO so izvedli z uporabo pripravljene raztopine klopidogetrela. V študiji relativne biološke uporabnosti pri odraslih je imela pripravljena raztopina klopidogetrela podoben obseg in rahlo večjo hitrost absorpcije glavnega krožečega (neaktivnega) presnovka kakor odobrena tableta.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po enkratnem in večkratnih peroralnih odmerkih po 75 mg na dan se klopidogetrel hitro absorbira. Povprečna največja koncentracija nespremenjenega klopidogetrela v plazmi (približno 2,2-2,5 ng/ml po enem 75-mg peroralnem odmerku) se je pojavila približno 45 minut po odmerjanju. Absorpcija na podlagi presnovkov klopidogetrela, izločenih s sečem, je najmanj 50%.

Distribucija

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

Biotransformacija

Klopidogetrel se v jetih izdatno presnovi. Klopidogetrel 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. Klopidogetrel se najprej presnovi v 2-oksoklopidogetrel, ki je vmesen presnovek. Nadaljnja presnova vmesnega presnovka 2-oksoklopidogetrela povzroči nastanek aktivnega presnovka, ki je tiolski derivat klopidogetrela. Aktivni presnovek nastane predvsem z delovanjem CYP2C19, k nastanku pa pripomorejo tudi drugi encimi CYP, vključno s CYP1A2, CYP2B6 in CYP3A4. *In vitro* izolirani aktivni tiolski presnovek se hitro in ireverzibilno veže na trombocitne receptorje in tako zavre agregacijo trombocitov.

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

Eliminacija

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

Farmakogenetika

CYP450. CYP2C19 je vključen tako v nastajanje aktivnega presnovka kot vmesnega presnovka, 2-oksoklopidogetrela. Farmakokinetika aktivnega presnovka klopidogetrela in njegovo antitrombotično delovanje, merjeno s preskusi agregacije trombocitov *ex vivo*, se razlikuje glede na genotip CYP2C19.

Allel CYP2C19*1 ustreza polno funkcionalni presnovi, medtem ko alela CYP2C19*2 in CYP2C19*3 nista funkcionalna. Na račun alelov CYP2C19*2 in CYP2C19*3 gre večina alelov z zmanjšanim delovanjem pri Kavkazijcih (85 %) in pri Azijcih (99 %), ki so slabi metabolizatorji. Drugi aleli, povezani z odstotno ali zmanjšano presnovo, so redkejši in vključujejo CYP2C19*4, *5, *6, *7 in *8.

Bolnik, ki je slab metabolizator, ima dva hipofunkcijska alela, kot je pojasnjeno zgoraj. Objavljene pogostnosti genotipa slabega metabolizatorja s CYP2C19 so približno 2% pri Kavkazijcih, 4% pri črnih in 14% pri Kitajcih. Na voljo so testi za določitev bolnikovega CYP2C19-genotipa.

Opravljen je bil navzkrižna študija 40 zdravih preiskovancev, po 10 v vsaki od štirih metabolizatorskih skupin s CYP2C19 (ultrahitri, dobri, srednji, slabi). Študija je ocenila farmakokinetiko in antiagregacijski odziv po uporabi odmerka 300 mg in potem 75 mg/dan ter 600 mg in potem 15 mg/dan, vsako od obeh shem skupaj 5 dni (stanje dinamičnega ravnovesja). Med ultrahitrimi, dobrimi in srednjimi metabolizatorji niso ugotovili bistvenih razlik v izpostavljenosti aktivnemu presnovku in povprečnem zavrtju agregacije trombocitov (IPA). Pri slabih metabolizatorjih je bila izpostavljenost aktivnemu presnovku za 63 do 71 % manjša kot pri dobrih metabolizatorjih. Po odmerni shemi 300 mg/75 mg se je antiagregacijski odziv pri slabih metabolizatorjih zmanjšal: povprečno IPA (5 μ M ADP) je bilo 24 % (24 ur) in 37 % (5. dan) v primerjavi z 39 % (24 ur) in 58 % (5. dni) pri dobrih metabolizatorjih ter 37 % (24 ur) in 60 % (5. dan) pri srednjih metabolizatorjih. Ko so slabi metabolizatorji prejeli shemo 600 mg/150 mg, je bila izpostavljenost aktivnemu presnovku večja kot s shemo 300 mg/75 mg. Poleg tega je bilo IPA 32 % (24 ur) in 61 % (5. dan), kar je več kot pri slabih metabolizatorjih, ki so prejeli shemo 300 mg/75 mg, in podobno kot pri drugih metabolizatorskih skupinah s CYP2C19, ki so prejemale shemo 300 mg/75 mg. Ustrezna odmerka shema za to populacijo bolnikov v kliničnih preskušanjih ni bila ugotovljena.

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

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

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

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

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

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

Posebne skupine bolnikov

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

Okvara ledvic

Po večkratnih odmerkih 75 mg klopidogetela na dan pri osebah s hudo ledvično boleznijo (kreatininski očistek 5–15 ml/min) inhibicija z ADP-jem 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 jemale 75 mg klopidogetela na dan. Dodatno je bilo klinično prenašanje dobro pri vseh bolnikih.

Okvara jeter

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

Rasa

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

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

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

O kancerogenem učinku klopidogetela v odmerkih do 77 mg/kg na dan (kar predstavlja najmanj 25-krat večjo izpostavljenost kot pri človeku ob jemanju kliničnega odmerka 75 mg na dan), ki so ga mišim dajali 78 tednov, podganam pa 104 tedne, ni bilo dokazov.

Klopidogetel so preizkušali v številnih *in vitro* ter *in vivo* študijah genotoksičnosti in niso ugotovili nobenega genotoksičnega učinka.

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

mikrokristalna celuloza
brezvodni koloidni silicijev dioksid
krospovidon (vrsta A)
makrogol 6000
hidrogenirano ricinusovo olje

Filmska obloga:

polivinilalkohol
titanov dioksid (E171)
rdeči železov oksid (E172)
rumeni železov oksid (E172)

smukec
makrogol 3000

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago in svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

OPA/Al/PVC-Al pretisni omoti, ki vsebujejo po 28, 30, 50, 56, 84, 90 in 100 filmsko obloženih tablet ali perforirani, enoodmerni pretisni omoti (OPA/Al/PVC-Al), ki vsebujejo po 28x1, 28x1 (koledarsko pakiranje), 30x1, 50x1, 56x1, 84x1, 90x1 in 100x1 filmsko obloženo tableto v škatli.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

HCS bvba
H. Kennisstraat 53
B-2650 Edegem
Belgija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/10/651/001	škatla z 28 filmsko obloženimi tabletami v OPA/Al/PVC - Al pretisnih omotih
EU/1/10/651/002	škatla s 30 filmsko obloženimi tabletami v OPA/Al/PVC - Al pretisnih omotih
EU/1/10/651/003	škatla s 50 filmsko obloženimi tabletami v OPA/Al/PVC - Al pretisnih omotih
EU/1/10/651/004	škatla s 56 filmsko obloženimi tabletami v OPA/Al/PVC - Al pretisnih omotih
EU/1/10/651/005	škatla s 84 filmsko obloženimi tabletami v OPA/Al/PVC - Al pretisnih omotih
EU/1/10/651/006	škatla z 90 filmsko obloženimi tabletami v OPA/Al/PVC - Al pretisnih omotih
EU/1/10/651/007	škatla s 100 filmsko obloženimi tabletami v OPA/Al/PVC - Al pretisnih omotih
EU/1/10/651/008	škatla z 28x1 filmsko obloženo tableto v OPA/Al/PVC - Al perforiranih enoodmernih pretisnih omotih
EU/1/10/651/009	škatla z 28x1 filmsko obloženo tableto v OPA/Al/PVC - Al perforiranih enoodmernih pretisnih omotih (koledarsko pakiranje)
EU/1/10/651/010	škatla s 30x1 filmsko obloženo tableto v OPA/Al/PVC - Al perforiranih enoodmernih pretisnih omotih
EU/1/10/651/011	škatla s 50x1 filmsko obloženo tableto v OPA/Al/PVC - Al perforiranih enoodmernih pretisnih omotih
EU/1/10/651/012	škatla s 56x1 filmsko obloženo tableto v OPA/Al/PVC - Al perforiranih enoodmernih pretisnih omotih
EU/1/10/651/013	škatla s 84x1 filmsko obloženo tableto v OPA/Al/PVC - Al perforiranih enoodmernih pretisnih omotih

- EU/1/10/651/014 škatla z 90x1 filmsko obloženo tableto v OPA/Al/PVC - Al perforiranih enoodmernih pretisnih omotih
- EU/1/10/651/015 škatla s 100x1 filmsko obloženo tableto v OPA/Al/PVC - Al perforiranih enoodmernih pretisnih omotih

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 28.10.2010

Datum zadnjega podaljšanja: 16.06.2015

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

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

PRILOGA II

A. IZDELOVALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

**C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET
Z ZDRAVILOM**

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

A. IZDELOVALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serije

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

- **Sistem farmakovigilance**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da je sistem farmakovigilance je predstavljen v Modulu 1.8.1. pridobitve dovoljenja za promet z zdravilom, vzpostavljen in deluje, preden da zdravilo na trg in toliko časa, kolikor bo zdravilo v prometu.

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

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

Navedba smiselno ni potrebna.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

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

Klopidogrel HCS 75 mg filmsko obložene tablete

klopidogrel

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 75 mg klopidogrela (v obliki klopidogrelijevega klorida).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje hidrogenirano ricinusovo olje.

Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

28 filmsko obloženih tablet

28x1 filmsko obložena tableta

30 filmsko obloženih tablet

30x1 filmsko obložena tableta

50 filmsko obloženih tablet

50x1 filmsko obložena tableta

56 filmsko obloženih tablet

56x1 filmsko obložena tableta

84 filmsko obloženih tablet

84x1 filmsko obložena tableta

90 filmsko obloženih tablet

90x1 filmsko obložena tableta

100 filmsko obloženih tablet

100x1 filmsko obložena tableta

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

peroralna uporaba

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago in svetlobo.

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**

HCS bvba
H. Kennisstraat 53
B-2650 Edegem
Belgija

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

EU/1/10/651/001	28 filmsko obloženih tablet
EU/1/10/651/002	30 filmsko obloženih tablet
EU/1/10/651/003	50 filmsko obloženih tablet
EU/1/10/651/004	56 filmsko obloženih tablet
EU/1/10/651/005	84 filmsko obloženih tablet
EU/1/10/651/006	90 filmsko obloženih tablet
EU/1/10/651/007	100 filmsko obloženih tablet
EU/1/10/651/008	28x1 filmsko obloženih tablet
EU/1/10/651/009	28x1 filmsko obloženih tablet (koledarsko pakiranje)
EU/1/10/651/010	30x1 filmsko obloženih tablet
EU/1/10/651/011	50x1 filmsko obloženih tablet
EU/1/10/651/012	56x1 filmsko obloženih tablet
EU/1/10/651/013	84x1 filmsko obloženih tablet
EU/1/10/651/014	90x1 filmsko obloženih tablet
EU/1/10/651/015	100x1 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI
--

Klopidogrel HCS 75 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:

SN:

NN:

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

PRETISNI OMOT (28, 28x1, 30, 30x1, 50, 50x1, 56, 56x1, 84, 84x1, 90, 90x1, 100, 100x1 filmsko obložena tableta)

1. IME ZDRAVILA

Klopidogrel HCS 75 mg filmsko obložene tablete
klopidogrel

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

HCS bvba

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. DRUGI PODATKI

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

PRETISNI OMOT (28x1 filmsko obložena tableta – koledarsko pakiranje)

1. IME ZDRAVILA

Klopidogrel HCS 75 mg filmsko obložene tablete
klopidogrel

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

HCS bvba

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. DRUGI PODATKI

pon
tor
sre
čet
pet
sob
ned

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Klopidogrel HCS 75 mg filmsko obložene tablete

klopidogrel

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

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

Kaj vsebuje navodilo:

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

1. Kaj je zdravilo Klopidogrel HCS in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Klopidogrel HCS vsebuje klopidogrel in spada v skupino zdravil, ki se imenujejo zaviralci agregacije trombocitov. Trombociti so zelo majhne strukture v krvi, in se zlepljajo pri strjevanju krvi. Zaviralci agregacije trombocitov preprečujejo to zlepljanje in s tem zmanjšajo možnost za nastanek krvnih strdkov (proces se imenuje tromboza).

Zdravilo Klopidogrel HCS jemljejo odrasli za preprečevanje nastanka krvnih strdkov (trombov) v odtoknih krvnih žilah (arterijah). Proces je znan kot aterotromboza in lahko povzroči aterotrombotične dogodke (kot so kap, srčni napad ali smrt).

Zdravilo Klopidogrel HCS vam je predpisano za pomoč pri preprečevanju nastajanja krvnih strdkov in za zmanjšanje tveganja teh hudih dogodkov, ker:

- imate otrdele arterije (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).
- imate neredno bitje srca, motnjo, imenovano "atrijska fibrilacija", in ne morete prejemati zdravil, imenovanih "peroralni antikoagulant" (antagonisti vitamina K), ki preprečujejo nastajanje novih krvnih strdkov in preprečujejo rast obstoječih krvnih strdkov. Povedati so vam morali, da so "peroralni antikoagulant" pri tej motnji učinkovitejši kot acetilsalicilna kislina ali kombinirana uporaba zdravila Klopidogrel HCS in acetilsalicilne kisline. Zdravnik naj bi vam predpisal zdravilo Klopidogrel HCS skupaj z acetilsalicilno kislino, če ne morete prejemati "peroralnih antikoagulantov", ali če nimate tveganja za večjo krvavitev.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Klopido[®]grel HCS

Ne jemljite zdravila Klopido[®]grel HCS:

- če ste alergični na klopido[®]grel ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če imate zdravstveno stanje, ki trenutno povzroča krvavitev, npr. rana na želodcu ali možganska krvavitev.
- 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 vzamete zdravilo Klopido[®]grel HCS.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Če katerokoli od spodaj navedenih stanj velja za vas, morate o tem obvestiti svojega zdravnika, preden boste vzeli zdravilo Klopido[®]grel HCS:

- če pri vas obstaja tveganje za krvavitev, kot je:
 - zdravstveno stanje s tveganjem za notranjo krvavitev (rana na želodcu),
 - krvna motnja, zaradi katere ste bolj nagnjeni k notranji krvavitvi (krvavitev v tkivih, organih ali sklepih vašega telesa),
 - nedavna huda poškodba,
 - nedavni kirurški poseg (tudi na zobeh),
 - načrtovan kirurški poseg (tudi na zobeh) v naslednjih sedmih dneh;
- če ste imeli strdek v možganski arteriji (ishemična kap), ki se je pojavil v zadnjih sedmih dneh,
- če imate ledvične ali jetrne bolezni,
- če ste imeli alergijo ali alergijsko reakcijo na katero koli zdravilo, ki ste ga jemali.

Ko jemljete zdravilo Klopido[®]grel HCS:

- morate zdravniku povedati, če imate predvideno kakšno operacijo (tudi zobozdravstveni poseg);
- morate zdravniku takoj povedati, če se pri vas pojavi bolezensko stanje (znano kot trombocitopenična purpura ali TTP), ki vključuje zvišano telesno temperaturo in modrice pod kožo (pojavi se kot drobne rdeče pike), nerazložljiva huda utrujenost, zmedenost ter porumenelost 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 delovanjem zdravila, saj preprečuje strjevanje krvi. Pri manjših urezninah ali poškodbah, npr. 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 krvne preiskave.

Otroci in mladostniki

Ne dajajte tega zdravila otrokom ali mladostnikom (starim manj kot 12 let), ker ne deluje.

Druga zdravila in zdravilo Klopido[®]grel HCS

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

Nekatera druga zdravila lahko vplivajo na jemanje zdravila Klopido[®]grel HCS in obratno.

Podrobno morate obvestiti svojega zdravnika, če jemljete

- zdravila, ki lahko povečajo tveganje za krvavitve, kot so:
 - o peroralni antikoagulant, zdravila, ki preprečujejo nastanek krvnih strdkov,
 - o nesteroidna protivnetna zdravila, običajno za lajšanje bolečih in/ali vnetih sklepov ali mišic,
 - o heparin ali katero koli drugo zdravilo za preprečevanje strjevanja krvi,
 - o tiklopidin, druga antiagregacijska zdravila,
 - o selektivni zaviralci privzema serotonina (na primer fluoksetin ali fluvoksamin, a ne le tadv), ki se po navadi uporabljajo za zdravljenje depresije,
- omeprazol ali esomeprazol, zdravila za zdravljenje težav z želodcem,

- flukonazol ali vorikonazol, zdravila za zdravljenje glivičnih okužb,
- efavirenz, zdravilo za zdravljenje infekcij z virusom HIV (virus humane imunske pomanjkljivosti),
- karbamazepin, zdravilo za zdravljenje nekaterih oblik epilepsije,
- moklobemid, zdravilo za zdravljenje depresije,
- repaglinid, zdravilo za zdravljenje sladkorne bolezni,
- paklitaksel, zdravilo za zdravljenje raka.

Če ste doživeli hudo bolečino v prsih (nestabilna angina pectoris ali srčni napad), so vam morda predpisali klopido­grel 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.

Nosečnost in dojenje

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

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

Med jemanjem zdravila Klopido­grel HCS ne smete do­jiti.

Če dojite ali nameravate do­jiti, se pred jemanjem tega zdravila posvetujte z zdravnikom.

Posvetujete se z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete katero koli zdravilo

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni verjetno, da bi zdravilo Klopido­grel HCS vplivalo na vašo sposobnost za vožnjo ali upravljanje strojev.

Zdravilo Klopido­grel HCS vsebuje hidrogenirano ricinusovo olje

To lahko povzroči želodčne motnje ali drisko.

3. Kako jemati zdravilo Klopido­grel HCS

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

Priporočeni odmerek, vključno za bolnike, ki imajo bolezensko stanje, imenovano "atrijska fibrilacija" (nepravilen srčni utrip), je ena 75 mg tableta zdravila Klopido­grel HCS na dan, ki jo lahko vzamete s hrano ali brez nje; odmerek morate jemati vsak dan ob istem času.

Če ste imeli hudo bolečino v prsih (nestabilna angina pectoris ali srčna kap), vam lahko zdravnik na začetku zdravljenja da enkrat 300 mg zdravila Klopido­grel HCS (štiri 75-mg tablete). Nato je priporočeni odmerek ena 75-mg tableta zdravila Klopido­grel HCS na dan, kot je opisano zgoraj.

Zdravilo Klopido­grel HCS morate jemati, dokler vam ga vaš zdravnik predpisuje.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Klopido­grel HCS, kot bi smeli

Zaradi povečanega tveganja za krvavitev se posvetujte s svojim zdravnikom ali z medicinskim osebjem na najbližjem bolnišničnem oddelku za nujno zdravniško pomoč.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Klopido­grel HCS

Če ste pozabili vzeti odmerek in od tega ni minilo več kot 12 ur, ga vzemite takoj, ko se spomnite. Vzemite naslednji odmerek kot običajno.

Če na odmerek pozabite za več kot 12 ur, izпустite pozabljeni odmerek in vzemite naslednji odmerek kot običajno. Ne jemljite dvojnega odmerka, da bi nadomestili posamezno izpuščeno tableto.

Če uporabljate pakiranje 28 x 1 tableta, lahko dan, ko ste nazadnje vzeli tabletozdravila Klopido[®]grel HCS, preverite na koledarju odtisnjenem na pretisnem omotu.

Če ste prenehali jemati zdravilo Klopido[®]grel HCS

Ne prekinite zdravljenja razen, če tako odloči zdravnik. Preden prekinete zdravljenje, se posvetujte se s svojim zdravnikom ali farmacevtom.

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

4. Možni neželeni učinki

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

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

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

Najpogostejši neželeni učinek, o katerem so poročali med zdravljenjem z zdravilom Klopido[®]grel HCS je krvavitev.

Krvavitve se lahko pojavijo kot krvavitev iz želodca ali črevesja, modrice, hematomi (neobičajne krvavitve ali modrice pod kožo), krvavitev iz nosu, kri v seču. V redkih primerih so poročali tudi o očesnih krvavitvah, krvavitvah v glavi, pljučih ali sklepih.

Če doživite podaljšanje krvavitve v času jemanja zdravila Klopido[®]grel HCS

Če se urežete ali poškodujete, lahko traja dlje kot običajno, da se krvavitev ustavi. To je povezano z delovanjem zdravila, saj preprečuje strjevanje krvi. Pri manjših vrezninah ali poškodbah, npr. če se urežete ali brižete, navadno ni razloga za skrb, če pa ste glede krvavitve v kakršnihkoli dvomih, se morate takoj posvetovati s svojim zdravnikom, (glejte poglavje 2 »Opozorila in previdnostni ukrepi«).

Drugi neželeni učinki vključujejo:

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):
Driska, bolečina v trebuhu, slaba prebava ali zgaga.

Občasni neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):
Glavobol, razjeda na želodcu, bruhanje, slabost, zaprtost, preveč plinov v želodcu ali črevesju, izpuščaji, srbenje, omotica, občutek mravljinčenja in otopelosti..

Redki neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov):
Vrtoglavica, povečanje prsi pri moških.

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

Zlatenica, huda bolečina v trebuhu z bolečino v hrbtu ali brez nje, zvišana telesna temperatura, težave pri dihanju, ki so včasih povezane s kašljem, splošne alergijske reakcije (na primer, splošni občutek toplote z nenadnim nelagodjem do nezavesti), oteklina v ustih, mehurji na koži, kožna alergija, vnetje v ustih (stomatitis), znižanje krvnega tlaka, zmedenost, halucinacije, bolečine v sklepih, bolečine v mišicah, motnje v okušanju ali izguba okusa hrane.

Neželeni učinki z neznano pogostnostjo (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti): Preobčutljivostne reakcije z bolečinami v prsih ali trebuhu.

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

Poročanje o neželenih učinkih

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

5. Shranjevanje zdravila Klopido[®]grel HCS

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago in svetobo.

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

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Klopido[®]grel HCS

- Zdravilna učinkovina je klopido[®]grel. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 75 mg klopido[®]grela v obliki klopido[®]grelijevega klorida.
- Pomožne snovi so (glejte poglavje 2 »Zdravilo Klopido[®]grel HSC vsebuje hidro[®]genirano ricinusovo olje«):
 - Jedro tablete: mikrokristalna celuloza, brezvodni koloidni silicijev dioksid, krospovidon (vrsta A), makrogol 6000, hidro[®]genirano ricinusovo olje
 - Obloga tablete: polivinilalkohol, titanov dioksid (E171), rdeči železov oksid (E172), rumeni železov oksid (E172), smukec, in makrogol 3000.

Izgled zdravila Klopido[®]grel HCS in vsebina pakiranja

Filmsko obložene tablete so rožnate, okrogle in rahlo izbočene.

Na voljo so v škatli po 28, 30, 50, 56, 84, 90 ali 100 filmsko obloženih tablet v pretisnih omotih ali v škatli po 28x1, 28x1 (koledarsko pakiranje) 30x1, 50x1, 56x1, 84x1, 90x1 in 100x1 filmsko obložena tableta v preforiranih, enoodmernih pretisnih omotih.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

Imetnik dovoljenja za promet:
HCS bvba, H. Kennisstraat 53, B 2650 Edegem, Belgija

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: (+49) 731 402 08

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Teva Norway AS
Tlf: 47 66 77 55 90

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Teva Santé
Tél: +(33) 1 55 91 7800

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Ísland

ratiopharm Oy
Finnland
Sími: +358 20 180 5900

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 67 323 666

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

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

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44(0) 1977 628500

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne < mesec LLLL>

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