

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Zentiva 75 mg/75 mg filmom obložene tablete
Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Zentiva 75 mg/100 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Zentiva 75 mg/75 mg filmom obložene tablete

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

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

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

Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Zentiva 75 mg/100 mg filmom obložene tablete

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

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

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

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Zentiva 75 mg/75 mg filmom obložene tablete

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

Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Zentiva 75 mg/100 mg filmom obložene tablete

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

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lijek Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Zentiva je indiciran za sekundarnu prevenciju aterotrombotičnih događaja u odraslih bolesnika koji već uzimaju klopidogrel i acetilsalicilatnu kiselinu (ASK). Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Zentiva je lijek sa fiksnom kombinacijom djelatnih tvari koji je namijenjen za nastavak terapije:

- u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom bez elevacije ST-segmenta (nestabilna angina ili non-Q infarkt miokarda), uključujući bolesnike kojima se ugrađuje stent nakon perkutane koronarne intervencije,
- kod akutnog infarkta miokarda s elevacijom ST-segmenta, u medikamentozno liječenih bolesnika pogodnih za liječenje trombolitičkom terapijom.

Za dodatne informacije vidjeti dio 5.1.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli i starije osobe

Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Zentiva 75 mg/75 mg filmom obložene tablete

Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Zentiva se daje u jednokratnoj dnevnoj dozi od 75 mg/75 mg.

Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Zentiva 75 mg/100 mg filmom obložene tablete

Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Zentiva se daje u jednokratnoj dnevnoj dozi od 75 mg/100 mg.

Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Zentiva fiksna kombinacija primjenjuje se nakon započete terapije klopidogrelom i acetilsalicilatnom kiselinom koji su primjenjivani odvojeno i zamjenjuje pojedinačne lijekove s klopidogrelom i ASK.

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

Propuštena doza:

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

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Zentiva u djece i adolescenata do 18 godina starosti još nije ustanovljena. Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Zentiva se ne preporučuje ovoj skupini bolesnika.

Oštećenje funkcije bubrega

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

Oštećenje funkcije jetre

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

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Može se uzeti s hranom ili bez nje.

4.3 Kontraindikacije

Zbog prisutnosti dvije djelatne tvari u lijeku, lijek Klopido^grel/acetisalicilatna kiselina Zentiva je kontraindiciran u slučaju:

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

Dodatno, zbog prisutnosti ASK, njegova uporaba je također kontraindicirana:

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

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Krvarenje i hematološki poremećaji

Zbog rizika od krvarenja i hematoloških nuspojava, potrebno je odmah provjeriti krvnu sliku i/ili napraviti druge odgovarajuće pretrage kad god se tijekom liječenja pojave klinički simptomi koji ukazuju na krvarenje (vidjeti dio 4.8). Kao dvostruki antitrombocitni lijek, Klopido^grel/acetisalicilatna kiselina Zentiva treba s oprezom davati bolesnicima koji su izloženi povećanom riziku od krvarenja zbog ozljede, kirurških zahvata ili drugih patoloških stanja te bolesnicima koji se liječe ostalim nesteroidnim protuupalnim lijekovima, uključujući Cox-2 inhibitore ili heparinom, inhibitorima glikoproteina IIb/IIIa, selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina (SSRI) ili tromboliticima ili drugim lijekovima povezanim s rizikom od krvarenja kao što je pentoksifilin (vidjeti dio 4.5). Bolesnike treba pomno nadzirati radi bilo kakvih znakova krvarenja, uključujući okultno krvarenje, poglavito tijekom prvih tjedana liječenja i/ili nakon invazivnih kardioloških postupaka ili kirurških zahvata. Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka Klopido^grel/acetisalicilatna kiselina Zentiva i drugih oralnih antikoagulanasa, jer to može pojačati intenzitet krvarenja (vidjeti dio 4.5).

Bolesnici trebaju obavijestiti liječnika ili stomatologa o uzimanju lijeka Klopido^grel/acetisalicilatna kiselina Zentiva prije planiranja bilo kakvog kirurškog zahvata i prije početka uzimanja bilo kojeg novog lijeka. Ako se razmatra elektivni kirurški zahvat, potrebno je ponovno razmotriti potrebu za terapijom dvostrukim antitrombocitnim lijekom te treba uzeti u obzir mogućnost liječenja pojedinačnim antitrombocitnim lijekom. Ako bolesnik mora privremeno prekinuti antitrombocitnu terapiju, lijek Klopido^grel/acetisalicilatna kiselina Zentiva treba prestati uzimati 7 dana prije kirurškog zahvata.

Klopido^grel/acetisalicilatna kiselina Zentiva produljuje vrijeme krvarenja, te ga s oprezom treba davati bolesnicima koji imaju lezije sklone krvarenju (posebice gastrointestinalne i intraokularne).

Bolesnicima koji uzimaju lijek Klopido^grel/acetisalicilatna kiselina Zentiva potrebno je objasniti da će krvarenje možda trajati dulje nego obično te da moraju obavijestiti liječnika ako se pojavi bilo kakvo neočekivano krvarenje (mjesto i trajanje krvarenja).

Trombotična trombocitopenična purpura (TTP)

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

Stečena hemofilija

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

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

Nedavna tranzitorna ishemijska ataka (TIA) ili moždani udar

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

Citokrom P450 2C19 (CYP2C19)

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

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

Supstrati CYP2C8

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

Križne reakcije među tienopiridinima

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

Zbog ASK u sastavu lijeka potreban je oprez

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

U bolesnika koji istodobno primaju nikorandil i NSAIL-ove uključujući ASK i LAS (lizin-acetilsalicilatna kiselina), povećan je rizik od teških komplikacija poput gastrointestinalne ulceracije, perforacije i hemoragije (vidjeti dio 4.5).

Gastrointestinalni sustav (GI)

Lijek Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Zentiva treba primjenjivati s oprezom u bolesnika koji u anamnezi imaju ulkusnu bolest, gastroduodenalno krvarenje ili manje simptome u gornjem dijelu gastrointestinalnog trakta, budući da mogu biti posljedica želučanih ulceracija i dovesti do želučanog krvarenja. Nuspojave u gastrointestinalnom sustavu uključuju bol u trbuhu, žgaravicu, mučninu, povraćanje, a može se pojaviti i gastrointestinalno krvarenje. Manji gastrointestinalni simptomi, poput dispepsije, su česti i mogu se pojaviti u bilo koje vrijeme tijekom liječenja. Liječnici trebaju obratiti

pozornost na znakove gastrointestinalnih ulceracija i krvarenja, čak i u izostanku navedenih gastrointestinalnih simptoma. Bolesnicima treba objasniti znakove i simptome mogućih gastrointestinalnih nuspojava i što učiniti ako se pojave. (Vidjeti dio 4.8)

Pomoćne tvari

Klopidogrel/acetisalicilatna kiselina Zentiva sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajima nepodnošenja galaktoze, nedostatkom Lapp-laktaze ili malapsorpcijom glukoze-galaktoze ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek također sadrži hidrogenirano ricinusovo ulje koje može uzrokovati probavne smetnje i proljev.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Lijekovi povezani s rizikom od krvarenja

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

Oralni antikoagulansi

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

Inhibitori glikoproteina IIb/IIIa

Lijek Klopidogrel/acetisalicilatna kiselina Zentiva se s oprezom mora davati bolesnicima koji istodobno primaju inhibitore glikoproteina IIb/IIIa (vidjeti dio 4.4).

Heparin

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

Trombolitici

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

Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL)

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

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

Metamizol

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

Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI)

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

Ostala istodobna terapija s klopidogrelom

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

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

Inhibitori protonske pumpe (IPP)

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

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

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

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

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

Ostali lijekovi

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

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

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

Lijekovi koji su supstrati CYP2C8: Pokazalo se da klopidogel povećava izloženost repaglinidu u zdravih dobrovoljaca. *In vitro* ispitivanja pokazala su da je povećanje izloženosti repaglinidu uzrokovano inhibicijom CYP2C8 putem metabolita, klopidogrel glukuronida. Zbog rizika od

povećanja koncentracija u plazmi, potreban je oprez pri istodobnoj primjeni klopidogrela i lijekova koji se primarno metaboliziraju putem CYP2C8 (npr. repaglinid, paklitaksel) (vidjeti dio 4.4).

Ostala istodobna terapija s ASK

Prijavljene su interakcije sa sljedećim lijekovima:

Urikozurici (benzbromaron, probenecid, sulfinpirazon)

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

Metotreksat

Metotreksat primijenjen u dozi većoj od 20 mg tjedno, treba uzimati s oprezom, jer Klopidogrel/acetisalicilatna kiselina Zentiva, zbog ASK u svome sastavu, može smanjiti bubrežni klirens metotreksata, što može dovesti do toksičnih učinaka na koštanu srž.

Tenofovir

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

Valproatna kiselina

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

Cjepivo protiv varičela

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

Acetazolamid

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

Nikorandil

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

Ostale interakcije s ASK

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

Alkohol

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

Ostale interakcije s klopidogrelom i ASK

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

Osim gore opisanih specifičnih interakcija, nisu provedena ispitivanja interakcija lijeka Klopido^grel/acetisalicilatna kiselina Zentiva s drugim lijekovima koji se obično propisuju bolesnicima s aterotrombotskim bolestima.

Kao i kod drugih oralnih P2Y₁₂ inhibitora, istodobna primjena agonista opioida može potencijalno odgoditi i smanjiti apsorpciju klopido^grela, pretpostavlja se zbog usporenog želučanog pražnjenja. Klinički značaj je nepoznat. Potrebno je razmotriti primjenu parenteralnog antitrombocitnog lijeka u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom kod kojih se mora istodobno primijeniti morfin ili drugi agonisti opioida.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nisu dostupni klinički podaci o primjeni lijeka Klopido^grel/acetisalicilatna kiselina Zentiva tijekom trudnoće. Klopido^grel/acetisalicilatna kiselina Zentiva se ne smije koristiti tijekom prva dva tromjesečja trudnoće, osim ako kliničko stanje bolesnice zahtijeva liječenje klopido^grelom/ASK.

Zbog ASK u svome sastavu, lijek Klopido^grel/acetisalicilatna kiselina Zentiva je kontraindiciran tijekom trećeg tromjesečja trudnoće.

Klopido^grel:

S obzirom na to da nema dostupnih podataka o izloženosti klopido^grelu tijekom trudnoće, preporučljivo je, kao mjera opreza, ne koristiti klopido^grel za vrijeme trudnoće.

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

ASK:

Niske doze (do 100 mg dnevno):

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

Doze od 100-500 mg dnevno:

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

Doze od 500 mg dnevno i više:

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

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

- fetus:
 - kardiopulmonalnu toksičnost (s preranim zatvaranjem duktusa arteriosusa i plućnom hipertenzijom);
 - bubrežnu disfunkciju, koja se može razviti u bubrežno zatajenje sa oligohidroamnionom;
- majke i novorođenčad, pri kraju trudnoće:
 - moguće produljenje vremena krvarenja, antitrombocitni učinak koji se može pojaviti već pri vrlo niskim dozama;

- inhibiciju kontrakcija maternice što za ishod može imati odgođeni ili produljeni porod.

Dojenje

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

Plodnost

Nema podataka o plodnosti tijekom uzimanja lijeka Klopidogrel/acetisalicilatna kiselina Zentiva. U ispitivanjima na životinjama, klopidogrel nije imao utjecaj na plodnost. Nije poznato utječe li doza ASK u lijeku Klopidogrel/acetisalicilatna kiselina Zentiva na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Klopidogrel/acetisalicilatna kiselina Zentiva ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak profila sigurnosti primjene

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

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

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

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

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

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

Tablični popis nuspojava

Nuspojave koje su se pojavile pri primjeni klopidogrela u monoterapiji, ASK u monoterapiji ili klopidogrela u kombinaciji s ASK tijekom kliničkih studija ili prijavljene spontano, nabrojene su u tablici. Njihova je učestalost definirana na sljedeći način: česte ($\geq 1/100$, $< 1/10$); manje česte ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rijetke ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); vrlo rijetke ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz

dostupnih podataka). Unutar svakog organskog sustava nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Klasifikacija organskih sustava	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko, nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava		trombocitopenija, leukopenija, eozinofilija	neutropenija, uključujući tešku neutropeniju	trombotična trombocitopenična purpura (TTP) (vidjeti dio 4.4), zatajenje koštane srži*, aplastična anemija, pancitopenija, bicitopenija*, agranulocitoza, teška trombocitopenija, stečena hemofilija A, granulocitopenija, anemija, hemolitička anemija u bolesnika s nedostatkom glukoza-6-fosfat dehidrogenaze (G6PD)* (vidjeti dio 4.4)
Srčani poremećaji				Kounisov sindrom (alergijska vazospastična angina / alergijski infarkt miokarda) u kontekstu reakcije preosjetljivosti na acetilsalicilatnu kiselinu* ili klopido ^g rel**
Poremećaji imunološkog sustava				anafilaktički šok*, serumska bolest, anafilaktoidne reakcije, križno reaktivna preosjetljivost na lijekove iz skupine tienopiridina (kao što su tiklopidin, prasugrel) (vidjeti dio 4.4)**, autoimuni inzulinski sindrom koji može dovesti do teške hipoglikemije, osobito u bolesnika s podtipom HLA DRA4 (češći u japanskoj populaciji)**, pogoršanje simptoma alergije na hranu*
Poremećaji metabolizma i prehrane				hipoglikemija*, giht* (vidjeti dio 4.4)
Psihijatrijski poremećaji				halucinacije, konfuznost

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

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

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

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

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

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

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

4.9 Predoziranje

Klopidogrel

Predoziranje klopidogrelom može izazvati produljenje vremena krvarenja i posljedične komplikacije s krvarenjem. Ako se primijeti krvarenje, treba odmah odrediti primjerenu terapiju. Nije pronađen antidot za farmakološku aktivnost klopidogrela. Ako je hitno potrebno korigirati produljeno vrijeme krvarenja, transfuzija trombocita može smanjiti učinak klopidogrela.

ASK

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

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

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

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

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

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

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

Mehanizam djelovanja

Klopidogrel je predlijek, čiji je jedan metabolit inhibitor agregacije trombocita. Da bi nastao taj aktivni metabolit, klopidogrel se mora metabolizirati pomoću enzima CYP450. Aktivni metabolit klopidogrela selektivno inhibira vezanje adenzin difosfata (ADP) za njegov receptor P2Y₁₂ na trombocitima te posljedično ADP-om posredovano aktiviranje kompleksa GPIIb/IIIa, sprječavajući tako agregaciju trombocita. Zbog ireverzibilnog vezanja, izloženi trombociti zahvaćeni su ovim učinkom do kraja svog životnog vijeka (oko 7-10 dana), a povrat normalne funkcije trombocita događa se brzinom koja odgovara brzini stvaranja novih trombocita. Klopidogrel, također, inhibira agregaciju trombocita induciranu drugim agonistima, pored ADP-a i to blokiranjem pojačavanja aktivacije trombocita oslobođenim ADP-om.

Budući da se aktivni metabolit klopidogrela stvara pomoću enzima CYP450, od kojih su neki polimorfni ili podložni inhibiciji od strane drugih lijekova, svi bolesnici neće imati adekvatnu inhibiciju trombocita.

Farmakodinamički učinci

Ponovljene doze klopidogrela od 75 mg dnevno uzrokuju snažnu inhibiciju ADP-om posredovane agregacije trombocita od prvoga dana; to se progresivno pojačava i doseže stanje dinamičke ravnoteže između dana 3 i dana 7. U stanju dinamičke ravnoteže prosječna opažena razina inhibicije, uz dozu od 75 mg dnevno, iznosi između 40% i 60%. Agregacija trombocita i vrijeme krvarenja postupno se vraćaju na početne vrijednosti, obično unutar 5 dana nakon prekida uzimanja lijeka.

Acetilsalicilatna kiselina (ASK) inhibira agregaciju trombocita ireverzibilnom inhibicijom enzima prostaglandin ciklooksigenaze, čime sprječava stvaranje tromboksana A₂, koji potiče agregaciju trombocita i vazokonstrikciju. Ovaj učinak traje do kraja životnog vijeka trombocita.

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

Klinička djelotvornost i sigurnost primjene

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

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

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

U skupini koja je primala klopidogrel plus ASK bilo je 582 (9,3%) bolesnika s primarnim ishodom (smrt zbog kardiovaskularnih uzroka, infarkt miokarda ili moždani udar), a u skupini koja je primala samo ASK 719 (11,4%) bolesnika, što je 20%-tno smanjenje relativnog rizika (95% CI: 10%-28%; $p=0,00009$) u skupini koja se liječila klopidogrelom plus ASK (17% smanjenje relativnoga rizika u bolesnika koji su liječeni konzervativno, 29% u bolesnika podvrgnutih perkutanoj transluminalnoj koronarnoj angioplastici (PTCA) s ili bez ugradnje stenta i 10% u bolesnika podvrgnutih aortokoronarnom premoštenju (CABG). Novi kardiovaskularni događaji (primarni ishod) su spriječeni, sa smanjenjem relativnoga rizika od 22% (CI: 8,6; 33,4), 32% (CI: 12,8; 46,4), 4% (CI: -26,9; 26,7), 6% (CI: -33,5; 34,3) i 14% (CI: -31,6; 44,2) tijekom razdoblja u studiji od 0 do 1 mjesec, 1 do 3 mjeseca, 3 do 6 mjeseci, 6 do 9 mjeseci, odnosno 9 do 12 mjeseci. Prema tome, zabilježena korist liječenja klopidogrelom plus ASK nakon 3 mjeseca, se nije dalje povećavala, dok je opasnost od krvarenja i nadalje postojala (vidjeti dio 4.4).

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

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

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

U bolesnika s akutnim infarktom miokarda s elevacijom ST spojnice (STEMI), sigurnost primjene i djelotvornost klopidogrela procijenjena je u 2 randomizirane, dvostruko-slijepo, placebo kontrolirane studije, CLARITY i COMMIT.

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

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

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

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

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

Prelazak s potentnijeg inhibitora P2Y₁₂ receptora na klopidogetrel u kombinaciji s acetilsalicilatnom kiselinom nakon akutne faze akutnog koronarnog sindroma ispitan je u dva randomizirana ispitivanja sponzorirana od strane ispitivača (engl. *investigator-sponsored studies*, ISS) TOPIC i TROPICAL-ACS, s podacima o kliničkim ishodima.

Klinička korist koju su u pivotalnim ispitivanjima pokazali potentniji inhibitori P2Y₁₂, tikagrelor i prasugrel, povezana je sa značajnim smanjenjem rekurentnih ishemijskih događaja (uključujući akutnu i subakutnu trombozu stenta, infarkt miokarda i hitnu revaskularizaciju). Iako je korist s obzirom na ishemiju bila konzistentna tijekom prve godine liječenja, veće smanjenje u pogledu ponovne pojave ishemije nakon akutnog koronarnog sindroma uočeno je tijekom prvih dana nakon započinjanja liječenja. Međutim, *post-hoc* analize pokazale su statistički značajno povećanje rizika od krvarenja kod potentnijih inhibitora P2Y₁₂, koji se javlja pretežno tijekom faze održavanja, nakon prvog mjeseca od pojave akutnog koronarnog sindroma. TOPIC i TROPICAL-ACS dizajnirane su da ispituju kako smanjiti događaje krvarenja, a istovremeno zadržati djelotvornost lijeka.

TOPIC (engl. *Timing of Platelet Inhibition after Acute Coronary Syndrome*)

Ovo randomizirano, otvoreno ispitivanje uključivalo je bolesnike s akutnim koronarnim sindromom u kojih je bila potrebna perkutana koronarna intervencija (PCI). Bolesnicima koji su primali acetilsalicilatnu kiselinu i potentniji blokator P2Y₁₂ te koji nisu imali štetne događaje prvih mjesec dana dodijeljen je ili prelazak na fiksnu dozu acetilsalicilatne kiseline i klopidogetrela (de-eskalirana dvojnna antitrombotična terapija – engl. *Dual Antiplatelet Therapy*, DAPT) ili nastavak postojećeg režima liječenja (nepromijenjen DAPT).

Sveukupno je ispitano 645 od 646 bolesnika s infarktom miokarda sa ST elevacijom (STEMI), infarktom miokarda bez ST elevacije (NSTEMI) i nestabilnom anginom (smanjeni DAPT (n=322); nepromijenjen DAPT (n=323)). Nakon godine dana provedeno je praćenje 316 bolesnika (98,1%) u skupini sa de-eskaliranim DAPT-om i 318 bolesnika (98,5%) u skupini sa nepromijenjenim DAPT-om. Medijan praćenja u obje skupine je bio 359 dana. Značajke ispitivane kohorte bile su slične u obje skupine.

Primarni ishod, koji se sastojao od kardiovaskularne smrti, moždanog udara, hitne revaskularizacije i BARC (od engl. *Bleeding Academic Research Consortium*) stupnja krvarenja ≥ 2 u prvoj godini nakon akutnog koronarnog sindroma dogodio se u 43 bolesnika (13,4%) u skupini sa de-eskaliranim

DAPT-om i u 85 bolesnika (26,3%) u skupini s nepromijenjenim DAPT-om. Ova statistički značajna razlika uglavnom je posljedica manjeg broja događaja krvarenja, bez prijavljene razlike u ishemijskim mjerama ishoda ($p=0,36$), dok se BARC stupanj krvarenja ≥ 2 javljao rjeđe u skupini s de-eskaliranim DAPT-om (4,0%) u odnosu na skupinu sa nepromijenjenim DAPT-om ($p < 0,01$). Događaji krvarenja definirani kao svi BARC stupnjevi dogodili su se u 30 bolesnika (9,3%) u skupini s de-eskaliranim DAPT-om i u 76 bolesnika (23,5%) u skupini sa nepromijenjenim DAPT-om ($p < 0,01$).

TROPICAL ACS (engl. *Testing Responsiveness to Platelet Inhibition on Chronic Antiplatelet Treatment for Acute Coronary Syndromes*)

Ukupno 2 610 bolesnika s akutnim koronarnim sindromom s pozitivnim biomarkerima bilo je uključeno u randomizirano, otvoreno ispitivanje nakon uspješne perkutane koronarne intervencije. Bolesnici su bili randomizirani tako da primaju prasugrel u dozi od 5 ili 10 mg/dan (dan 0-14) ($n=1306$) ili prasugrel u dozi od 5 ili 10 mg/dan (dan 0-7) nakon čega su prebačeni na de-eskaliranu terapiju - klopidogrel u dozi od 75 mg/dan (dan 8-14) ($n=1304$) u kombinaciji s acetilsalicilatnom kiselinom (< 100 mg/dan). Na dan 14 provedeno je ispitivanje funkcije trombocita. Bolesnici koji su primali samo prasugrel nastavili su primati prasugrel još 11,5 mjeseci.

Bolesnici na de-eskaliranoj terapiji bili su podvrgnuti ispitivanju visoke reaktivnosti trombocita (engl. *High Platelet Reactivity*, HPR). Ako je HPR bio ≥ 46 jedinica, bolesnici su vraćeni na liječenje prasugrelom u dozi od 5 ili 10 mg/dan još 11,5 mjeseci. Ako je HPR bio < 46 jedinica bolesnici su nastavili liječenje klopidogrelom u dozi od 75 mg/dan još 11,5 mjeseci. Dakle, u skupini sa de-eskalacijom vođenoj na temelju vrijednosti HPR-a, bolesnici su primali ili prasugrel (40%) ili klopidogrel (60%). Svi bolesnici su nastavili primati acetilsalicilatnu kiselinu i bili su praćeni godinu dana.

Primarna mjera ishoda (kombinirana incidencija kardiovaskularne smrti, infarkta miokarda, moždanog udara i BARC stupnja krvarenja ≥ 2 u 12 mjeseci) je ostvarena te je pokazala neinferiornost. 95 bolesnika (7%) u skupini s vođenom de-eskalacijom i 118 bolesnika (9%) u kontrolnoj skupini (p neinferiornosti= $0,0004$) imalo je događaj. Vođena de-eskalacija nije rezultirala povećanjem u kombiniranom riziku od ishemijskih događaja (2,5 % u skupini sa vođenom de-eskalacijom u odnosu na 3,2% u kontrolnoj skupini; p neinferiornosti= $0,0115$) niti u ključnoj sekundarnoj mjeri ishoda BARC stupnja krvarenja ≥ 2 (5%) u skupini s vođenom de-eskalacijom nasuprot 6% u kontrolnoj skupini ($p=0,23$). Kumulativna incidencija svih događaja krvarenja (BARC stupanj krvarenja od 1 do 5) bila je 9% (114 događaja) u skupini s vođenom de-eskalacijom u odnosu na 11% (137 događaja) u kontrolnoj skupini ($p=0,14$).

Pedijatrijska populacija

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

5.2 Farmakokinetička svojstva

Klopidogrel:

Apsorpcija

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

Distribucija

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

Biotransformacija

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

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

Eliminacija

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

Farmakogenetika

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Posebne populacije

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

Oštećenje funkcije bubrega

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

Oštećenje funkcije jetre

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

Rasa

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

Acetilsalicilatna kiselina (ASK)

Apsorpcija

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

Distribucija

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

Biotransformacija i eliminacija

ASK iz lijeka Klopido^grel/acetisalicilatna kiselina Zentiva brzo se u plazmi hidrolizira u salicilatnu kiselinu koja ima poluvijek od 0,3-0,4 sata za doze ASK od 75 do 100 mg. Salicilatna kiselina se u jetri primarno konjugira u saliciluričnu kiselinu, fenolni glukuronid, acil glukuronid i niz drugih manje zastupljenih metabolita. Poluvijek salicilatne kiseline iz lijeka Klopido^grel/acetisalicilatna kiselina Zentiva u plazmi iznosi približno 2 sata. Pri visokim serumskim koncentracijama, metabolizam salicilata je zasićen te se ukupni klirens smanjuje, zbog ograničene mogućnosti istodobnog stvaranja salicilurične kiseline i fenolnog glukuronida u jetri. Nakon toksičnih doza (10-20 g) poluvijek u plazmi može biti produljen na preko 20 sati. Pri visokim dozama ASK, eliminacija salicilatne kiseline slijedi kinetiku nultog reda (tj. brzina eliminacije je konstantna u odnosu na koncentraciju u plazmi), s prividnim poluvijekom života od 6 sati i više. Bubrežno izlučivanje nepromijenjene djelatne tvari ovisi o pH urina. Kad se pH urina poveća iznad 6,5, bubrežni klirens slobodne frakcije salicilata poveća se sa <5% na >80%. Nakon terapijskih doza, otprilike 10% se izluči urinom u obliku salicilatne kiseline, 75% u obliku salicilurične kiseline, 10% u obliku fenolnih i 5% u obliku acil glukuronida salicilatne kiseline.

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

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Klopido^grel

Tijekom nekliničkih ispitivanja na štakorima i babunima, najčešće su uočene promjene na jetri. Te promjene su se javljale pri dozama koje su bile najmanje 25 puta veće od izloženosti u ljudi koji su primali kliničku dozu od 75 mg klopido^grela na dan i bile su posljedice učinka na jetrene metaboličke enzime. Učinak na jetrene metaboličke enzime nije primijećen u ljudi koji su primali terapijske doze klopido^grela.

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

Nije bilo dokaza o karcinogenim učincima kad se klopido^grel davao miševima 78 tjedana i štakorima 104 tjedna u dozama do 77 mg/kg dnevno (što predstavlja najmanje 25 puta veću izloženost od one primijećene u ljudi kod primijenjene kliničke doze od 75 mg/dan).

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

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

Acetilsalicilatna kiselina

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

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

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra

manitol (E421)

makrogol 6000

celuloza, mikrokristalična

hidroksipropilceluloza, nisko supstituirana

kukuruzni škrob

ricinusovo ulje, hidrogenirano

stearatna kiselina

silicijev dioksid, koloidni, bezvodni.

Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Zentiva 75 mg/75 mg filmom obložene tablete

Ovojnica

laktoza hidrat

hipromeloza (E464)

titanijev dioksid (E171)

triacetin (E1518)

željezov oksid, žuti (E172)

Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Zentiva 75 mg/100 mg filmom obložene tablete

Ovojnica

laktoza hidrat

hipromeloza (E464)

titanijev dioksid (E171)

triacetin (E1518)

željezov oksid, crveni (E172)

Sredstvo za poliranje

karnauba vosak

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Zentiva 75 mg/75 mg filmom obložene tablete
14, 28, 30 i 84 filmom obloženih tableta u aluminijskim blisterima, u kartonskoj kutiji.

Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Zentiva 75 mg/100 mg filmom obložene tablete

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

30x1, 50x1, 90x1 i 100x1 filmom obloženih tableta u perforiranim aluminijskim blisterima s jediničnim dozama, u kartonskoj kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
F-75008 Pariz
Francuska

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Zentiva 75 mg/75 mg filmom obložene tablete

EU/1/10/623/001 – kutije s 14 filmom obloženih tableta u aluminijskim blisterima
EU/1/10/623/002 – kutije s 28 filmom obloženih tableta u aluminijskim blisterima
EU/1/10/623/003 – kutije s 30x1 filmom obloženih tableta u aluminijskim blisterima
EU/1/10/623/004 – kutije s 50x1 filmom obloženih tableta u aluminijskim blisterima
EU/1/10/623/005 – kutije s 84 filmom obložene tablete u aluminijskim blisterima
EU/1/10/623/006 – kutije s 90x1 filmom obloženih tableta u aluminijskim blisterima
EU/1/10/623/007 – kutije sa 100x1 filmom obloženih tableta u aluminijskim blisterima
EU/1/10/623/015 – kutije s 30 filmom obloženih tableta u aluminijskim blisterima

Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Zentiva 75 mg/100 mg filmom obložene tablete

EU/1/10/623/008 – kutije s 14 filmom obloženih tableta u aluminijskim blisterima
EU/1/10/623/009 – kutije s 28 filmom obloženih tableta u aluminijskim blisterima
EU/1/10/623/010 – kutije s 30x1 filmom obloženih tableta u aluminijskim blisterima
EU/1/10/623/011 – kutije s 50x1 filmom obloženih tableta u aluminijskim blisterima
EU/1/10/623/012 – kutije s 84 filmom obložene tablete u aluminijskim blisterima
EU/1/10/623/013 – kutije s 90x1 filmom obloženih tableta u aluminijskim blisterima
EU/1/10/623/014 – kutije sa 100x1 filmom obloženih tableta u aluminijskim blisterima

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 15. ožujak 2010.

Datum posljednje obnove odobrenja: 15. ožujak 2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

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

PRILOG II.

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

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

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

- **Periodička izvješća o neškodljivosti**

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

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

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nije primjenjivo.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

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

Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Zentiva 75 mg/75 mg filmom obložene tablete
klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

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

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

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

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

14 filmom obloženih tableta
28 filmom obloženih tableta
30x1 filmom obloženih tableta
50x1 filmom obloženih tableta
84 filmom obložene tablete
90x1 filmom obloženih tableta
100x1 filmom obloženih tableta
30 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

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

Lijek je potrebno zbrinuti u skladu s nacionalnim propisima.

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

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie – F-75008 Pariz
Francuska

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

EU/1/10/623/001 14 filmom obloženih tableta
EU/1/10/623/002 28 filmom obloženih tableta
EU/1/10/623/003 30x1 filmom obloženih tableta
EU/1/10/623/004 50x1 filmom obloženih tableta
EU/1/10/623/005 84 filmom obloženih tableta
EU/1/10/623/006 90x1 filmom obloženih tableta
EU/1/10/623/007 100x1 filmom obloženih tableta
EU/1/10/623/015 30 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Klopidogrel/acetisalicilatna kiselina Zentiva 75 mg/75 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER / 14, 28 i 84 tablete

1. NAZIV LIJEKA

Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Zentiva 75 mg/75 mg tablete
klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

sanofi-aventis groupe

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Seriya

5. DRUGO

Pon
Uto
Sri
Čet
Pet
Sub
Ned

PODACI KOJE_MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

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

1. NAZIV LIJEKA

Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Zentiva 75 mg/75 mg tablete
klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

sanofi-aventis groupe

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Seriya

5. DRUGO

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

Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Zentiva 75 mg/100 mg filmom obložene tablete
klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

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

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

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

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

14 filmom obloženih tableta
28 filmom obloženih tableta
30x1 filmom obloženih tableta
50x1 filmom obloženih tableta
84 filmom obložene tablete
90x1 filmom obloženih tableta
100x1 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

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

Lijek je potrebno zbrinuti u skladu s nacionalnim propisima.

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

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
F-75008 Pariz - Francuska

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

EU/1/10/623/008 14 filmom obloženih tableta
EU/1/10/623/009 28 filmom obloženih tableta
EU/1/10/623/010 30x1 filmom obloženih tableta
EU/1/10/623/011 50x1 filmom obloženih tableta
EU/1/10/623/012 84 filmom obloženih tableta
EU/1/10/623/013 90x1 filmom obloženih tableta
EU/1/10/623/014 100x1 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Klopidogrel/acetisalicilatna kiselina Zentiva 75 mg/100 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER / 14, 28 i 84 tablete

1. NAZIV LIJEKA

Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Zentiva 75 mg/100 mg tablete
klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

sanofi-aventis groupe

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Seriya

5. DRUGO

Pon
Uto
Sri
Čet
Pet
Sub
Ned

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

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

1. NAZIV LIJEKA

Klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina Zentiva 75 mg/100 mg tablete
klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

sanofi-aventis groupe

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Seriya

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Klopidogrel/acetisalicilatna kiselina Zentiva 75 mg/75 mg filmom obložene tablete Klopidogrel/acetisalicilatna kiselina Zentiva 75 mg/100 mg filmom obložene tablete klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina

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

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

Što se nalazi u ovoj uputi:

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

1. Što je Klopidogrel/acetisalicilatna kiselina Zentiva i za što se koristi

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

Lijek Klopidogrel/acetisalicilatna kiselina Zentiva uzimaju odrasli za sprječavanje stvaranja krvnih ugrušaka (tromba) u zadebljanim arterijama, što može dovesti do aterotrombotičkih događaja (kao što su moždani udar, srčani udar ili smrt).

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

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Klopidogrel/acetisalicilatna kiselina Zentiva

Nemojte uzimati lijek Klopidogrel/acetisalicilatna kiselina Zentiva

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

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

Upozorenja i mjere opreza

Ako se na Vas odnosi bilo koje od dolje navedenih stanja morate obavijestiti liječnika, prije nego što uzmete lijek Klopido[®]grel/acetisalicilatna kiselina Zentiva:

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

Dok uzimate lijek Klopido[®]grel/acetisalicilatna kiselina Zentiva:

- Obavijestite svog liječnika
 - ako planirate kirurški zahvat (uključujući stomatološke zahvate),
 - ako imate želučane ili abdominalne bolove ili krvarenje u želucu ili crijevima (crvena ili crna stolica).
- Odmah obavijestite svog liječnika ukoliko se pojavi bolest (poznata kao trombotična trombocitopenična purpura ili TTP) sa simptomima koji uključuju vrućicu i potkožne hematome koji se mogu pojaviti kao crvene točkice, s ili bez neobjašnjivog teškog umora, zbunjenosti i žute boje kože ili očiju (žutica) (vidjeti dio 4.).
- Ako se porežete ili ozlijedite, možda će biti potrebno više vremena da se krvarenje zaustavi. To je povezano s načinom na koji Vaš lijek djeluje, jer sprječava mogućnost stvaranja krvnih ugrušaka. Za male posjekotine ili ozljede, primjerice, porezotine nastale tijekom brijanja, obično se ne trebate zabrinjavati. Ako ste ipak zabrinuti zbog krvarenja, odmah obavijestite svog liječnika (vidjeti dio 4. "Moguće nuspojave").
- Vaš liječnik će možda odrediti pretrage krvi.

Djeca i adolescenti

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

Drugi lijekovi i Klopido[®]grel/acetisalicilatna kiselina Zentiva

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

Neki lijekovi mogu utjecati na djelovanje lijeka Klopido[®]grel/acetisalicilatna kiselina Zentiva ili obratno.

Posebno je važno obavijestiti liječnika ako uzimate

- lijekove koji mogu povećati rizik od krvarenja, na primjer:
 - oralne antikoagulanse, lijekove koji sprječavaju zgrušavanje krvi,
 - ASK ili druge nesteroidne protuupalne lijekove koji se obično koriste za liječenje bolnih i/ili upalnih stanja mišića ili zglobova,
 - heparin ili bilo koji drugi lijek koji se daje injekcijom za sprječavanje zgrušavanja krvi,
 - tiklopidin, drugi antitrombotični lijek,
 - selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina (uključujući, ali ne ograničeno na fluoksetin ili fluvoksamin), lijekove koji se obično koriste za liječenje depresije,
- omeprazol ili esomeprazol, lijekove za smanjenje želučanih tegoba,
- metotreksat, lijek koji se koristi za liječenje teških bolesti zglobova (reumatoidni artritis) ili bolesti kože (psorijaza),
- acetazolamid, lijek koji se koristi za liječenje glaukoma (povišenog očnog tlaka) ili epilepsije ili za povećanje protoka urina,
- probenecid, benzobromaron ili sulfpirazon, lijekove koji se koriste za liječenje gihta,
- flukonazol ili vorikonazol, lijekove koji se koriste za liječenje gljivičnih infekcija,
- efavirenz ili tenofovir, lijekove koji se primjenjuju za liječenje HIV (virus humane imunodeficijencije) infekcija,
- valproatnu kiselinu, valproat ili karbamazepin, lijekove koji se primjenjuju za liječenje nekih oblika epilepsije,
- cjepivo protiv varicela, lijek koji se koristi za prevenciju vodenih kozica ili herpesa zostera, u razdoblju od 6 tjedana nakon uzimanja lijeka Klopidogrel/acetisalicilatna kiselina Zentiva, ili ako trenutno imate aktivnu infekciju vodenih kozica ili herpesa zostera (vidjeti dio 2 'Djeca i adolescenti'),
- moklobemid, lijek za liječenje depresije,
- repaglinid, lijek za liječenje dijabetesa,
- paklitaksel, lijek za liječenje raka,
- nikorandil, lijek za liječenje boli u prsnom košu uzrokovane problemima sa srcem
- opioide: dok se liječite klopidogrelom, potrebno je o tome obavijestiti svog liječnika prije nego što Vam propiše bilo kakvo liječenje opioidima

Dok uzimate lijek Klopidogrel/acetisalicilatna kiselina Zentiva, trebate prekinuti drugu terapiju klopidogrelom.

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

Trudnoća i dojenje

Nemojte uzimati lijek Klopidogrel/acetisalicilatna kiselina Zentiva u trećem tromjesečju trudnoće. Ne preporučuje se uzimanje lijeka Klopidogrel/acetisalicilatna kiselina Zentiva u prvom i drugom tromjesečju trudnoće.

Ako ste trudni ili sumnjate na trudnoću, obavijestite svog liječnika ili ljekarnika prije nego što uzmete lijek Klopidogrel/acetisalicilatna kiselina Zentiva. Ako zatrudnite za vrijeme uzimanja lijeka Klopidogrel/acetisalicilatna kiselina Zentiva, odmah se posavjetujte s liječnikom, jer nije preporučeno uzimati lijek Klopidogrel/acetisalicilatna kiselina Zentiva za vrijeme trudnoće.

Dok uzimate ovaj lijek ne biste smjeli dobiti.

Ako dođete ili planirate dobiti, razgovarajte sa svojim liječnikom prije uzimanja ovog lijeka.

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

Upravljanje vozilima i strojevima

Lijek Klopidogrel/acetisalicilatna kiselina Zentiva ne bi trebao utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima ili strojevima.

Klopidogrel/acetisalicilatna kiselina Zentiva sadrži laktozu

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

Klopidogrel/acetisalicilatna kiselina Zentiva sadrži hidrogenirano ricinusovo ulje

To može uzrokovati želučane tegobe i proljev.

3. Kako uzimati lijek Klopidogrel/acetisalicilatna kiselina Zentiva

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

Uobičajena doza je jedna tableta lijeka Klopidogrel/acetisalicilatna kiselina Zentiva dnevno koja se uzima kroz usta, s čašom vode, s hranom ili bez nje.

Lijek treba uzeti u isto vrijeme svaki dan.

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

Ako uzmete više lijeka Klopidogrel/acetisalicilatna kiselina Zentiva nego što ste trebali

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

Ako ste zaboravili uzeti lijek Klopidogrel/acetisalicilatna kiselina Zentiva

Ako zaboravite uzeti dozu lijeka Klopidogrel/acetisalicilatna kiselina Zentiva, ali se toga sjetite u roku od 12 sati, odmah uzmite tabletu, a sljedeću tabletu uzmite u uobičajeno vrijeme.

Ako se ne sjetite propuštene doze u roku od 12 sati, uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu tabletu.

Za pakiranja od 14, 28 i 84 tablete možete pomoću kalendara otisnutog na blisteru provjeriti dan kada ste zadnji put uzeli tabletu lijeka Klopidogrel/acetisalicilatna kiselina Zentiva.

Ako prestanete uzimati lijek Klopidogrel/acetisalicilatna kiselina Zentiva

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

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

4. Moguće nuspojave

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

Odmah kontaktirajte svog liječnika ako primijetite:

- vrućicu, znakove infekcije ili teškog umora; ti simptomi mogu biti posljedica rijetkog smanjenja broja nekih krvnih stanica;
- znakove jetrenih tegoba kao što su žuta boja kože i/ili očiju (žutica), bez obzira jesu li povezani s krvarenjem koje se pojavljuje kao crvene točkice ispod kože i/ili zbnunjenošću (vidjeti dio 2. "Upozorenja i mjere opreza");
- oticanje u ustima ili kožne poremećaje kao što su osip i svrbež te mjehurići na koži; ovi simptomi mogu biti znakovi alergijske reakcije.

Najčešća nuspojava lijeka Klopidogrel/acetisalicilatna kiselina Zentiva jest krvarenje. Krvarenje se može pojaviti u obliku krvarenja u želucu ili crijevima, modrica, hematoma (neuobičajeno krvarenje ili modrica ispod kože), krvarenja iz nosa, krvi u mokraći. U malom broju slučajeva, zabilježena su krvarenja u oku, glavi (osobito u starijih osoba), plućima ili zglobovima.

Ako pri uzimanju lijeka Klopidogrel/acetisalicilatna kiselina Zentiva imate produljeno krvarenje

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

Ostale nuspojave uključuju:

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

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

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

Vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 000 osoba):
žutica (žuta boja kože i/ili očiju) ; žarenje u želucu i/ili jednjaku (ždrijelo); jaka bol u trbuhu s ili bez bolova u leđima; vrućica, teškoće pri disanju, ponekad povezane s kašljem, generalizirane alergijske reakcije (primjerice, opći osjećaj vrućine s iznenadnom općom nelagodnom do nesvjesticice); oticanje u ustima; mjehurići na koži; kožne alergijske reakcije; upala u usnoj šupljini (stomatitis); pad krvnoga tlaka; zbunjenost; halucinacije; bol u zglobovima; bol u mišićima; poremećaj okusa ili gubitak osjeta okusa hrane, upala malih krvnih žila.

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

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

Prijavljivanje nuspojave

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

5. Kako čuvati lijek Klopidogrel/acetisalicilatna kiselina Zentiva

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

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

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

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

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

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Klopido^grel/acetisalicilatna kiselina Zentiva sadrži

Klopido^grel/acetisalicilatna kiselina Zentiva 75 mg/75 mg filmom obložene tablete

Djelatne tvari su klopido^grel i acetisalicilatna kiselina (ASK). Jedna tableta sadržava 75 mg klopido^grela (u obliku hidrogensulfata) i 75 mg acetisalicilatne kiseline.

Drugi sastojci su:

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

Klopido^grel/acetisalicilatna kiselina Zentiva 75 mg/100 mg filmom obložene tablete

Djelatne tvari su klopido^grel i acetisalicilatna kiselina (ASK). Jedna tableta sadržava 75 mg klopido^grela (u obliku klopido^grelhidrogensulfata) i 100 mg acetisalicilatne kiseline.

Drugi sastojci su:

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

Kako Klopido^grel/acetisalicilatna kiselina Zentiva izgleda i sadržaj pakiranja

Klopido^grel/acetisalicilatna kiselina Zentiva 75 mg/75 mg filmom obložene tablete

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

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

Klopido^grel/acetisalicilatna kiselina Zentiva 75 mg/100 mg filmom obložene tablete

Klopido^grel/acetisalicilatna kiselina Zentiva 75 mg/100 mg filmom obložene tablete (tablete) su ovalne, blago bikonveksne, svijetlo roze tablete s utisnutom oznakom "C75" na jednoj i "A100" na drugoj strani. Lijek Klopido^grel/acetisalicilatna kiselina Zentiva je dostupan u kartonskim kutijama koje sadrže:

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

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač:

Nositelj odobrenja:
sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
F-75008 Pariz
Francuska

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Malta
Sanofi Malta Ltd.
Tel: +356 21493022

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Zentiva Italia S.r.l.
Tel: 800 536389

Κύπρος

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

Latvija

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Sanofi
Tel: +44 (0) 845 372 7101

Ova uputa je zadnji puta revidirana u <mjesec GGGG>.

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