

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

**PRILOGA I**

**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

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

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

### Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 102,6 mg laktoze (v obliki laktoze monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Rumene, filmsko obložene tablete v obliki kapsule. Tablete so dolge 14,0 mm in široke 6,8 mm.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

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

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

Za dodatne informacije glejte poglavje 5.1.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

- Odrasli in starejši

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

Zdravilo Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Teva se uporablja po začetni terapiji s klopidogrelom in z ASA, ki ju bolnik prejema ločeno:

- *Pri bolnikih z akutnim koronarnim sindromom brez elevacije ST spojnice (nestabilna angina ali miokardni infarkt brez Q zobca): optimalno trajanje zdravljenja ni bilo formalno ugotovljeno. Podatki iz kliničnih preskušanj podpirajo uporabo do 12 mesecev, največjo korist pa so opazili po 3 mesecih (glejte poglavje 5.1). V primeru prenehanja uporabe kombinacije klopidogrela/acetilsalicilne kisline lahko bolniku koristi nadaljevanje uporabe enega antiagregacijskega zdravila.*

- *Pri bolnikih z akutnim miokardnim infarktom z elevacijo ST spojnice:* zdravljenje je potrebno začeti čim prej po nastopu simptomov in z njim nadaljevati vsaj štiri tedne. Koristnosti zdravljenja s kombinacijo klopidogetela in ASA, ki bi bilo daljše od štirih tednov, v tem okviru niso preučevali (glejte poglavje 5.1). V primeru prenehanja uporabe kombinacije klopidogetela/acetilsalicilne kisline lahko bolniku koristi nadaljevanje uporabe enega antiagregacijskega zdravila.

Če bolnik izpusti odmerek:

- če je zamuda manj kot 12 ur po običajnem času za odmerek, naj bolnik odmerek vzame takoj, nato pa naslednji odmerek ob običajnem času.
  - če je zamuda več kot 12 ur, naj bolnik naslednji odmerek vzame ob običajnem času in naj ne vzame dvojnega odmerka.
- **Pediatrična populacija**  
Varnost in učinkovitost zdravila Klopidogetel/acetilsalicilna kislina Teva pri otrocih in mladostnikih mlajših od 18 let nista bili ugotovljeni. Uporaba kombinacije klopidogetela/acetilsalicilne kisline se pri tej populaciji ne priporoča.
  - **Okvara ledvic**  
Kombinacije klopidogetela/acetilsalicilne kisline se ne sme uporabljati pri bolnikih s hudo okvarjenim delovanjem ledvic (glejte poglavje 4.3). Terapevtske izkušnje pri bolnikih z blago do zmerno okvarjenim delovanjem ledvic so omejene (glejte poglavje 4.4). Zato je pri uporabi kombinacije klopidogetela/acetilsalicilne kisline pri teh bolnikih potrebna previdnost.
  - **Okvara jeter**  
Kombinacija klopidogetela/acetilsalicilne kisline se ne sme uporabljati pri bolnikih s hudo okvarjenim delovanjem jeter (glejte poglavje 4.3). Terapevtske izkušnje pri bolnikih z zmerno boleznijo jeter, ki imajo lahko hemoragično diatezo, so omejene (glejte poglavje 4.4). Zato je pri uporabi kombinacije klopidogetela/acetilsalicilne kisline pri teh bolnikih potrebna previdnost.

#### Način uporabe

Za peroralno uporabo.

Bolnik lahko zdravilo vzame s hrano ali brez nje.

### **4.3 Kontraindikacije**

Zaradi vsebnosti obeh učinkovin v zdravilu, je zdravilo Klopidogetel/acetilsalicilna kislina Teva kontraindicirano v primeru:

- preobčutljivosti na zdravilni učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 2 ali poglavju 6.1,
- hude jetrne okvare,
- aktivne patološke krvavitve, kot je peptična razjeda ali intrakranialna krvavitev.

Poleg tega je zaradi vsebnosti ASA uporaba kontraindicirana tudi:

- pri bolnikih, ki so preobčutljivi za nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID) in bolnikih s sindromom astme, rinitisa in nosnih polipov. Bolniki s predhodno prisotno mastocitozo, pri katerih lahko uporaba acetilsalicilne kisline povzroči resne preobčutljivostne reakcije (vključno s cirkulacijskim šokom z zardevanjem, hipotenzijo, tahikardijo in bruhanjem).
- pri bolnikih s hudo okvaro ledvic,
- tretje tromesečje nosečnosti (glejte poglavje 4.6).

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

*Krvavitve in hematološke motnje*

Zaradi tveganja za krvavitve in hematološke neželene učinke je potrebno v primeru kliničnih simptomov, ki nakazujejo krvavitev med zdravljenjem, takoj pregledati krvno sliko in/ali opraviti druge ustrezne preiskave (glejte poglavje 4.8). Kombinacijo klopidogrela/acetilsalicilne kisline, kot dvojno antiagregacijsko sredstvo, je treba previdno uporabljati pri bolnikih s povečanim tveganjem za krvavitve zaradi poškodbe, kirurškega posega ali drugih patoloških stanj ter pri bolnikih, ki so zdravijo z drugimi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili, vključno z zaviralci Cox-2, heparinom, zaviralci glikoproteina IIb/IIIa, selektivnimi zaviralci ponovnega privzema serotonina ali trombolitiki. Bolnike je treba skrbno spremljati zaradi znakov krvavitve, vključno z okultno krvavitvijo, zlasti med prvimi tedni zdravljenja in/ali po invazivnih kardioloških postopkih ali kirurških posegih. Sočasna uporaba kombinacije klopidogrela/acetilsalicilne kisline in peroralnih koagulantov ni priporočljiva, ker lahko poveča jakost krvavitve (glejte poglavje 4.5).

Bolniki morajo obvestiti zdravnika in zobozdravnika, da jemljejo kombinacijo klopidogrela/acetilsalicilne kisline, pred vsakim načrtovanim kirurškim posegom in preden vzamejo katerokoli novo zdravilo. Če je predvidena elektivna operacija, je treba potrebo po dvotirnem antiagregacijskem zdravljenju ponovno pretehtati ter razmisliti o uporabi samo enega antiagregacijskega zdravila. Če mora bolnik začasno prekiniti zdravljenje z antiagregacijskimi zdravili, je treba kombinacijo klopidogrela/acetilsalicilne kisline prenehati jemati 7 dni pred kirurškim posegom.

Kombinacija klopidogrela/acetilsalicilne kisline podaljšuje čas krvavitve, zato je potrebna previdnost pri uporabi pri bolnikih z lezijami, ki so nagnjene h krvavitvi (zlasti gastrointestinalne in intraokularne).

Bolnikom je treba povedati, da se jim med jemanjem kombinacije klopidogrela/acetilsalicilne kisline krvavitve lahko ustavijo počasneje kot običajno ter da morajo svojega zdravnika obvestiti o vsaki neobičajni krvavitvi (glede na mesto ali trajanje).

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

Zelo redko so poročali o trombotični trombocitopenični purpuri (TTP) po uporabi klopidogrela, ki se je včasih pojavila že po kratki izpostavljenosti. Zanj je značilna trombocitopenija in mikroangiopatična hemolitična anemija povezana bodisi z nevrološkimi spremembami, motnjami v delovanju ledvic ali povečano telesno temperaturo. TTP je lahko usodna in zahteva takojšnje zdravljenje vključno s plazmaferezo.

#### *Pridobljena hemofilija*

Poročali so o pojavu pridobljene hemofilije po uporabi klopidogrela. V primeru podaljšanega potrjenega izoliranega aktiviranega parcialnega trombotičnega časa (aPTT), s krvavitvijo ali brez nje, je treba razmisliti o možnosti pojava pridobljene hemofilije. Bolnike s potrjeno diagnozo pridobljene hemofilije morajo obravnavati in zdraviti specialisti, zdravljenje s kombinacijo klopidogrela/acetilsalicilne kisline pa je treba prekiniti.

#### *Nedavna tranzitorna ishemična ataka ali možganska kap*

Pri bolnikih z nedavnimi tranzitornimi ishemičnimi atakami ali možgansko kapjo, pri katerih obstaja nevarnost ponavljajočih se ishemij, je dokazano, da kombinacija ASA in klopidogrela poveča hudo krvavitev. Zato je potrebna previdnost pri tovrstni uporabi izven kliničnih stanj, pri katerih se je kombinacija izkazala za učinkovito.

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

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

Glede na to, da se klopidogrel v aktivni presnovek deloma presnovi s CYP2C19, je mogoče pričakovati, da uporaba zdravil, ki zavrejo delovanje tega encima, zmanjša koncentracijo aktivnega presnovka klopidogrela. Klinični pomen te interakcije ni znan. Iz previdnosti je sočasna uporaba

močnih ali srednje močnih zaviralcev CYP2C19 odsvetovana (za seznam zaviralcev CYP2C19 glejte poglavje 4.5; glejte tudi poglavje 5.2).

#### *Navzkrižne reakcije med tienopiridini*

Pri bolnikih je treba preveriti, če so bile v preteklosti prisotne preobčutljivostne reakcije na druge tienopiridine (kot npr. klopidogrel, tiklopidin, prasugrel), saj so poročali o navzkrižni reaktivnosti med tienopiridini (glejte poglavje 4.8). Tienopiridini lahko povzročijo blage do hude alergijske reakcije, na primer izpuščaj, angioedem ali hematološke navzkrižne reakcije, na primer trombocitopenijo in nevtropenijo. Bolniki, ki so kdaj imeli alergijsko in/ali hematološko reakcijo na enega od tienopiridinov, imajo lahko večje tveganje za pojav enake ali druge reakcije na drug tienopiridin. Bolnike z znano alergijo na tienopiridine je priporočljivo kontrolirati glede znakov preobčutljivosti.

#### *Previdnost, potrebna zaradi ASA*

- Pri bolnikih z astmo ali alergijskimi boleznimi v anamnezi, ker je prisotno večje tveganje za pojav preobčutljivostnih reakcij.
- Pri bolnikih s protinom, ker majhni odmerki ASA povečujejo koncentracijo urata.
- Pri otrocih, mlajših od 18 let, je možna povezava med ASA in Reyevim sindromom. Reyeov sindrom je zelo redka bolezen, ki pa je lahko smrtna.

#### *Gastrointestinalni (GI)*

Kombinacijo klopidogrela/acetilsalicilne kisline morate previdno uporabljati pri bolnikih s peptično razjedo, gastroduodenalnimi krvavitvami ali manj izrazitimi gastrointestinalnimi simptomi zgornjega trakta v anamnezi, saj so ti simptomi lahko posledica želodčne razjede, ki lahko povzroči krvavitev v želodcu. Pojavijo se lahko gastrointestinalni neželeni učinki, vključno z bolečino v želodcu, zgago, navzeo, bruhanjem in krvavitvijo v prebavila. Manj izraziti gastrointestinalni simptomi ko je dispepsija, so pogosti in se lahko pojavijo kadarkoli med zdravljenjem, zato morajo zdravniki ostati pozorni na gastrointestinalne znake razjede in krvavitve, četudi bolnik pred tem ni imel takšnih simptomov. Bolnike je treba seznaniti z znaki in simptomi neželenih gastrointestinalnih učinkov ter kako naj ukrepajo, če se le-ti pojavijo (glejte poglavje 4.8).

#### *Pomožne snovi*

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

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

#### *Peroralni antikoagulantni*

Sočasna uporaba kombinacije klopidogrela/acetilsalicilne kisline s peroralnimi antikoagulantni ni priporočljiva, ker lahko poveča intenzivnost krvavitvev (glejte poglavje 4.4). Čeprav uporaba klopidogrela 75 mg/dan ni spremenila farmakokinetike S-varfarina ali internacionalnega normaliziranega razmerja (INR) pri bolnikih, ki so se dolgotrajno zdravili z varfarinom, sočasna uporaba klopidogrela in varfarina pa poveča tveganje krvavitvev zaradi neodvisnih vplivov na hemostazo.

#### *Zaviralci glikoproteina IIb/IIIa*

Kombinacijo klopidogrela/acetilsalicilne kisline morate uporabljati previdno pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z zaviralci glikoproteina IIb/IIIa (glejte poglavje 4.4).

#### *Heparin*

V klinični študiji, izvedeni pri zdravih osebah, klopidogrel ni zahteval spremembe odmerka heparina ali spremenil učinka heparina na koagulacijo. Sočasna uporaba heparina ni imela nobenega učinka na zaviranje agregacije trombocitov, sprožene s klopidogrelom. Farmakodinamična interakcija med kombinacijo klopidogrela/acetilsalicilne kisline in heparinom je možna in vodi do povečanega tveganja za krvavitvev. Zato moramo biti pri sočasni

uporabi previdni (glejte poglavje 4.4).

#### *Trombolitiki*

Varnost sočasne uporabe klopidogrela, fibrinsko specifičnih ali fibrinsko nespecifičnih trombolitikov in heparinov je bila ocenjena pri bolnikih z akutnim miokardnim infarktom. Incidenca klinično pomembnih krvavitev je bila podobna tisti, ki so jo opazili pri sočasni uporabi trombolitikov in heparina z ASA (glejte poglavje 4.8). Varnost sočasne uporabe kombinacije klopidogrela/acetilsalicilne kisline z drugimi trombolitiki ni bila formalno ugotovljena, zato je pri njihovi sočasni uporabi potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

#### *Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID)*

V klinični študiji pri zdravih prostovoljcih je sočasna uporaba klopidogrela in naproksena povečala okultno izgubo krvi iz prebavil. Posledično, sočasna uporaba NSAID, vključno z zaviralci Cox-2, ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Eksperimentalni podatki kažejo, da lahko ibuprofen med sočasno uporabo majhnih odmerkov aspirina zavre njen učinek na agregacijo trombocitov. Vendar zaradi nezadostnih podatkov in negotovosti glede ekstrapolacije podatkov *ex vivo* na klinično uporabo, ni mogoče sprejeti nobenih trdnih sklepov, ki bi se nanašali na redno uporabo ibuprofena. Klinično pomemben učinek v primeru občasne uporabe ibuprofena pa ni verjeten.

#### *Selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI)*

Glede na to, da SSRI učinkujejo na aktivacijo trombocitov in povečajo tveganje za krvavitve, je pri sočasni uporabi SSRI in klopidogrela potrebna previdnost.

#### *Drugo sočasno zdravljenje s klopidogrelom*

Ker se klopidogrel deloma presnovi v aktivni presnovek s CYP2C19, je mogoče pričakovati, da zdravila, ki zavrejo delovanje tega encima, zmanjšajo koncentracijo aktivnega presnovka klopidogrela. Klinični pomen te interakcije ni popolnoma znan. Iz previdnosti, se sočasno uporabo močnih ali srednje močnih zaviralcev CYP2C19 odsvetuje (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

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

#### *Zaviralci protonske črpalke (PPI)*

Pri sočasni uporabi omeprazola 80 mg/dan in klopidogrela ali v presledku 12 ur, se je izpostavljenost aktivnemu presnovku klopidogrela zmanjšala za 45 % (začetni odmerek) oz. 40 % (vzdrževalni odmerek). Zmanjšanje je bilo povezano z 39 % (začetni odmerek) oz. 21 % (vzdrževalni odmerek) zmanjšanjem zaviranja agregacije trombocitov. Pričakovati je, da je medsebojno delovanje esomeprazola in klopidogrela podobno.

V opazovalnih in kliničnih študijah so poročali o razhajajočih se podatkih o kliničnih posledicah tega farmakokinetičnega/farmakodinamskega medsebojnega delovanja, z vidika večjih kardiovaskularnih dogodkov. Zaradi previdnosti se je treba izogniti sočasni uporabi omeprazola ali esomeprazola (glejte poglavje 4.4).

Manj izrazita zmanjšana izpostavljenost presnovkov je bila opažena pri pantoprazolu ali lanzoprazolu.

Pri sočasni uporabi pantoprazola 80 mg/dan, so se zmanjšale plazemske koncentracije aktivnega presnovka za 20 % (začetni odmerek) in 14 % (vzdrževalni odmerek). To je bilo povezano z zmanjšanjem zavrtja agregacije trombocitov za 15 % in 11 %. Ti rezultati kažejo, da se klopidogrel lahko uporablja skupaj s pantoprazolom.

Ni dokazov, da druga zdravila za zmanjševanje želodčne kisline, kot so antagonisti histaminskih receptorjev H2 (razen cimetidina, ki je CYP2C19 inhibitor) ali antacidi, ovirajo antitrombotično delovanje klopidogetrela.

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

Farmakokinetika digoksina ali teofilina ni bila spremenjena pri sočasni uporabi klopidogetrela. Antacidi niso spremenili obsega absorpcije klopidogetrela.

Podatki študije CAPRIE kažejo, da je sočasna uporaba fenitoina in tolbutamida, ki se presnavljata s CYP2C9, s klopidogetrelom varna.

#### *Drugo sočasno zdravljenje z ASA*

Poročali so o interakcijah med ASA in sledečimi zdravili:

#### *Urikozuriki (benzbromaron, probenecid, sulfipirazon)*

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

#### *Metotreksat*

Zaradi vsebnosti ASA je med sočasno uporabo metotreksata, ki se uporablja v odmerku višjem od 20 mg/teden, s kombinacijo klopidogetrela/acetilsalicilne kisline potrebna previdnost, saj lahko zavre ledvični očistek metotreksata, kar lahko povzroči toksične učinke na kostni mozeg.

#### *Druge interakcije z ASA*

Med uporabo večjih (protivnetnih) odmerkov ASA so poročali o interakcijah z naslednjimi zdravili: zaviralci angiotenzin konvertaze (ACE), acetazolamidom, antiepileptiki (fenitoin in valprojska kislina), zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, diuretiki in peroralnimi hipoglikemiki.

#### *Druge interakcije s klopidogetrelom in z ASA*

Več kot 30.000 bolnikov je bilo vključenih v klinična preskušanja kombinacije klopidogetrela in ASA v vzdrževalnih odmerkih, manjših ali enakih 325 mg ter med tem prejeli različna zdravila, med drugim diuretike, zaviralce adrenergičnih receptorjev beta, zaviralce ACE, kalcijeve antagoniste, zdravila za zniževanje holesterola, koronarne vazodilatatorje, antidiabetike (vključno z inzulinom), antiepileptike in antagoniste GPIIb/IIIa, brez dokaza o pojavu klinično pomembnih neželenih interakcij.

Razen zgoraj navedenih informacij o specifičnih interakcijah z zdravili, študije o interakcijah kombinacije klopidogetrela/acetilsalicilne kisline in nekaterih zdravil, ki jih pogosto uporabljajo bolniki z aterotrombotično boleznijo niso bile izvedene.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### *Nosečnost*

Kliničnih podatkov o izpostavljenosti kombinaciji klopidogetrela/acetilsalicilne kisline v nosečnosti ni na voljo. Kombinacije klopidogetrela/acetilsalicilne kisline se ne sme uporabljati v prvih dveh tromesečjih nosečnosti, razen če klinično stanje nosečnice ne zahteva terapije s klopidogetrelom/ASA.

Zaradi vsebnosti ASA je uporaba kombinacije klopidogrela/acetilsalicilne kisline kontraindicirana v tretjem tromesečju nosečnosti.

**Klopidogrel:**

Ker kliničnih podatkov o izpostavljenosti klopidogrelu med nosečnostjo ni, je potrebna previdnost, zato se uporabo klopidogrela med nosečnostjo odsvetuje.

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

**ASA:**

**Nizki odmerki (do 100 mg/dan):**

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

**Odmerki od 100 do 500 mg/dan:**

Ni zadostnih kliničnih izkušenj z uporabo odmerkov nad 100 mg/dan in do 500 mg/dan. Zato spodnja priporočila za odmerke 500 mg/dan in več veljajo tudi za to odmerno območje.

**Odmerki 500 mg/dan in več:**

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

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

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

*Dojenje*

Ni znano, ali se klopidogrel izloča v materino mleko pri človeku. Študije na živalih so pokazale, da se klopidogrel izloča v materino mleko. Znano je, da se pri človeku ASA izloča v materino mleko. Med zdravljenjem s kombinacijo klopidogrela/acetilsalicilne kisline je treba dojenje prekiniti.

*Plodnost*

Podatkov o plodnosti za kombinacijo klopidogrela/acetilsalicilna kisline ni. Študije na živalih niso pokazale, da bi klopidogrel vplival na plodnost. Ni znano, če ASA vpliva na plodnost.

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Kombinacija klopidogrela/acetilsalicilna kisline ne vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

#### **4.8 Neželeni učinki**



### *Povzetek varnostnega profila*

Varnost klopidogrela so ocenili pri več kot 42.000 bolnikih, ki so sodelovali v kliničnih študijah. Več kot 30.000 teh bolnikov je prejelo kombinacijo klopidogrela in ASA, pri več kot 9.000 pa je zdravljenje trajalo 1 leto ali več. Spodaj so prikazani klinično pomembni neželeni učinki, ki so jih opazili v štirih študijah: študiji CAPRIE (je primerjala klopidogrel sam z ASA) in študijah CURE, CLARITY in COMMIT (so primerjale kombinacijo klopidogrela in ASA s samo ASA). V celoti je bil klopidogrel v odmerku 75 mg/dan v študiji CAPRIE podoben ASA v odmerku 325 mg/dan, ne glede na starost, spol ali raso. Poleg kliničnih študij, so o neželenih učinkih poročali tudi spontano.

Krvavitev je najpogostejši učinek o katerih so poročali v kliničnih študijah, kot tudi v obdobju post-marketinške uporabe, kjer so o tem poročali predvsem v prvem mesecu zdravljenja.

V študiji CAPRIE je bila pri bolnikih, zdravljenih ali s klopidogrelom ali z ASA, celokupna incidenca kakršnihkoli krvavitev 9,3 %. Incidenca hujših primerov je bila podobna za klopidogrel in ASA.

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

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

V študiji COMMIT je bil celokupni delež večjih necerebralnih krvavitev ali cerebralnih krvavitev nizek in podoben v obeh skupinah.

#### *Tabelarni seznam neželenih učinkov*

Neželeni učinki, zabeleženi samo s klopidogrelom, samo z ASA ali s klopidogrelom v kombinaciji z ASA v kliničnih študijah ali opisani spontano, so navedeni v spodnji tabeli. Njihova pogostnost je navedena upoštevaje naslednji dogovor: pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ), neznan (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti). Pri vsakem organskem sistemu so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

<b>Organski sistem</b>	<b>Pogosti</b>	<b>Občasni</b>	<b>Redki</b>	<b>Zelo redki, neznan</b>
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		Trombocitopenija, levkopenija, eozinofilija	Nevtropenija, vključno s hudo nevtropenijo	Trombotična trombocitopenična purpura (TTP) (glejte poglavje 4.4), aplastična anemija, pancitopenija, agranulocitoza, huda trombocitopenija, granulocitopenija, anemija, pridobljena hemofilija A
Bolezni imunskega sistema				anafilaktični šok*, serumska bolezen, anafilaktoidne reakcije, poslabšanje

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki, neznana
				alergijskih simptomov alergije na hrano*, navzkrižna preobčutljivost med tienopiridini (kot sta tiklopidin in prasugrel) (glejte poglavje 4.4) *
Presnovne in prehranske motnje				hipoglikemija*, protin* (glejte poglavje 4.4)
Psihiatrične motnje				Halucinacije, zmedenost
Bolezni živčevja		Intrakranialna krvavitev (opisani so primeri s smrtnim izidom), glavobol, parestezija, omotica		Motnje okusa
Očesne bolezni		Krvavitve v očesu (veznica, oko, mrežnica)		
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			Vrtoglavica	Poslabšanje sluha* ali tinitus*
Žilne bolezni	Hematom			Resne krvavitve, krvavitve operacijske rane, vaskulitis, hipotenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Epistaksa			Krvavitve v dihalih (hemoptiza, pljučna krvavitve), bronhospazem, intersticijski pnevmonitis, nekardiogeni pljučni edem zaradi kronične uporabe in v zvezi s preobčutljivostno reakcijo zaradi acetilsalicilne kisline*, eozinofilna pljučnica
Bolezni prebavil	Krvavitev v prebavila, driska, bolečine v trebuhu, dispepsija	Želodčna razjeda in razjeda na dvanajstniku, gastritis, bruhanje, navzea, zaprtje, flatulenca	Retroperitonealna krvavitev	Krvavitev v prebavila in retroperitonealna krvavitev s smrtnim izidom, pankreatitis, razjede/perforacije na želodcu/dvanajstniku*, kolitis (vključno z ulceroznim in limfocitnim kolitisom), simptomi zgornjih prebavil*,

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki, neznana
				npr. gastralgija (glejte poglavje 4.4), stomatitis. Bolezni zgornjih prebavil (ezophagitis, ulkus požiralnika, perforacija, erozivni gastritis, erozivni duodenitis; razjede/perforacije na želodcu/dvanajstniku*; bolezni spodnjih prebavil (tankega [jejunum in ileum] in debelega črevesa [kolon in rektum], intestinalni ulkusi, kolitis in perforacije prebavil)*, simptomi zgornjih prebavil*, npr. gastralgija (glejte poglavje 4.4); te z ASA povezane gastrointestinalne reakcije, so lahko ali pa tudi ne povezane s krvavitvijo ter se lahko pojavijo pri katerem koli odmerku acetilsalicilne kisline in pri bolnikih z ali brez opozorilnih simptomov ali predhodne anamneze resnih gastrointestinalnih dogodkov*. Kolitis (vključno z ulceroznim ali limfocitnim kolitisom).
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov				Akutna odpoved jeter, poškodba jeter, predvsem hepatocelularna*, hepatitis, zvišane vrednosti jetrnih encimov*, nenormalni testi jetrne funkcije
Bolezni kože in podkožja	Modrice	Izpuščaj, srbenje, kožne krvavitve (purpura)		Bulozen dermatitis (toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem), angioedem, z zdravili

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki, neznana
				povzročeni sindrom preobčutljivosti, kožni izpuščaj z eozinofilijo in sistemskimi simptomi, kot posledica zdravljenja z zdravilom (sindrom DRESS), eritematozen ali ekfoliativni izpuščaj, urtikarija, ekcem, lihen planus
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva				Mišično-skeletne krvavitve (hemartroza), artritis, artralgiya, mialgiya
Bolezni sečil		Hematurija		Akutna okvara ledvic (zlasti pri bolnikih z obstoječo okvaro ledvic, srčnim popuščanjem, nefritičnim sindromom ali bolnikih, ki so deležni sočasnega zdravljenja z diuretiki)*, glomerulonefritis, zvišanje kreatinina v krvi
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Krvavitve na mestu vboda			Povišana telesna temperatura
Preiskave		Podaljšani čas krvavitve, zmanjšano število nevtrofilcev, zmanjšano število trombocitov		

\* Informacije, ki so v literaturi navedene za ASA (pogostnost »neznana«).

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

O prevelikem odmerjanju kombinacije klopidogrela/acetilsalicilne kisline ni informacij.

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

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

**ASA:** Zmerna zastrupitev, povezana s sledečimi simptomi: omotico, glavobolom, tinitusom, zmedenostjo in prebavnimi simptomi (navzea, bruhanje in bolečina v želodcu).

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

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

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

V primeru zaužitja toksičnega odmerka je potreben sprejem v bolnišnico. V primeru zmerne zastrupitve je mogoče poskusiti izzvati bruhanje. Če pri tem nismo uspešni, je indicirano izpiranje želodca. Za tem je treba uporabiti aktivno oglje (adsorbent) in natrijev sulfat (odvajalo). Indicirana je alkalizacija urina (250 mmol natrijevega bikarbonata, in sicer 3 ure) ob nadzoru pH urina. Hemodializa je izbrani način zdravljenja hude zastrupitve. Druge znake zastrupitve je treba zdraviti simptomatsko.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: zaviralci agregacije trombocitov brez heparina; oznaka ATC: B01AC30

#### *Mehanizem delovanja*

Klopidogrel je predzdravilo, eden njegovih presnovkov pa zavira agregacijo trombocitov. Encimi CYP450 morajo presnoviti klopidogrel, da nastane aktivni presnovek, ki zavira agregacijo trombocitov. Aktivni presnovek klopidogrela selektivno zavira vezavo adenozin-difosfata (ADP) na njegov trombocitni receptor P2Y<sub>12</sub> in nadaljnjo aktivacijo glikoproteinskega kompleksa GPIIb/IIIa z ADP, s čimer zavre agregacijo trombocitov. Zaradi ireverzibilne vezave se učinek na izpostavljene trombocite ohrani celotno njihovo preostalo življenjsko dobo (približno 7 do 10 dni), normalno delovanje trombocitov pa se obnovi s hitrostjo, ki je v skladu s spremembo trombocitov. Zavrtja je tudi agregacija trombocitov, ki jo izzovejo drugi agonisti kot ADP, ker pride do blokade ojačenja trombocitne aktivacije s sproščenim ADP.

Ker aktivni presnovek nastane z delovanjem encimov CYP450, med katerimi so nekateri polimorfni ali podvrženi zavrtju z drugimi zdravili, zavrtje trombocitov pri vseh bolnikih ne bo zadostno.

#### *Farmakodinamični učinki*

Večkratni odmerki klopidogrela po 75 mg na dan so povzročili pomembno zaviranje z ADP sprožene agregacije trombocitov od prvega dne dalje. To se je progresivno povečevalo in stanje dinamičnega ravnovesja je bilo doseženo med 3. in 7. dnem. V stanju dinamičnega ravnovesja je bila povprečno opažena raven zaviranja z odmerkom 75 mg na dan med 40 % in 60 %. Agregacija trombocitov in čas krvavitve sta se postopoma vrnila na izhodiščno vrednost, običajno v 5 dneh po ukinitvi zdravljenja.

Acetilsalicilna kislina zavira agregacijo trombocitov z ireverzibilnim zavrtjem prostaglandinske ciklooksigenaze in s tem zavira nastajanje tromboksana A<sub>2</sub>, ki inducira agregacijo trombocitov in vazokonstrikcijo. Učinek traja celotno življenjsko dobo trombocita.

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

#### *Klinična učinkovitost in varnost*

Varnost in učinkovitost klopidogetela in ASA sta bili ocenjeni v treh dvojno slepih raziskavah, v katere je bilo vključenih več kot 61.900 bolnikov, in sicer študije CURE, CLARITY in COMMIT, ki so primerjale kombinacijo klopidogetela in ASA s samo ASA; obe terapiji so bolniki prejeli v kombinaciji z drugo standardno terapijo.

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

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

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

Število bolnikov s primarnim opazovanim dogodkom (SŽ smrt, MI, kap ali refrakturno ishemijo) je bilo 1.035 (16,5 %) v skupini, zdravljeni s klopidogetelom in z ASA in 1.187 (18,8 %) v skupini, zdravljeni z ASA, kar je 14 % zmanjšanje relativnega tveganja (95 % IZ od 6 % do 21 %,  $p=0,0005$ ) za skupino, zdravljeno s klopidogetelom in z ASA. Ta korist je bila v prisotna predvsem zaradi statistično pomembnega zmanjšanja incidence MI [287 (4,6 %) v skupini, zdravljeni s klopidogetelom

in z ASA ter 363 (5,8 %) v skupini z ASA]. Učinka na delež ponovnih hospitalizacij zaradi nestabilne angine niso opazili.

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

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

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

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

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

Klopidogetrel in ASA sta pomembno zmanjšala relativno tveganje za smrt zaradi kateregakoli vzroka za 7 % ( $p=0,029$ ) in relativno tveganje za kombinacijo ponovnega infarkta, kapi ali smrti za 9 % ( $p=0,002$ ), kar predstavlja absolutno zmanjšanje za 0,5 % oziroma 0,9 %. Ta koristen učinek je bil prisoten pri vseh starostih, obeh spolih, ob uporabi ali o neuporabi fibrinolitikov, opažen pa je bil že po 24 urah.

#### *Pediatrična populacija*

Evropska agencija za zdravila je odstopila od obveznosti po predložitvi rezultatov študij kombinacije klopidogrela/acetilsalicilne kisline pri vseh podskupinah pediatrične populacije za zdravljenje koronarne ateroskleroze (glejte poglavje 4.2 za informacije o pediatrični uporabi).

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Klopidogrel:

#### *Absorpcija*

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

#### *Porazdelitev*

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

#### *Biotransformacija*

Klopidogrel se obsežno presnovi v jetrih. Klopidogrel se *in vitro* in *in vivo* presnovi po dveh glavnih presnovnih poteh: ena poteka z esterazami, kar vodi do hidrolize v njegov neaktiven karboksilnokislinski derivat (85 % presnovkov v obtoku), druga pa z več encimi citokroma P450. Klopidogrel se najprej presnovi v 2-oksoklopidogrel, ki je vmesen presnovek. Nadaljnja presnova vmesnega presnovka

2-oksoklopidogrela povzroči nastanek aktivnega presnovka, ki je tiolski derivat klopidogrela. *In vitro* poteka ta presnovna pot s CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 in CYP2B6. *In vitro* izolirani aktivni tiolski presnovek se hitro in ireverzibilno veže na trombocitne receptorje in tako zavre agregacijo trombocitov.

$C_{max}$  aktivnega presnovka je po enem 300 mg začetnem odmerku klopidogrela dvakrat večja kot po štirih dneh uporabe vzdrževalnega odmerka 75 mg.  $C_{max}$  je dosežena približno 30 do 60 minut po odmerjanju.

#### *Izločanje*

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

#### *Farmakogenetika*

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

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

Opravljen je bil navzkrižna študija 40 zdravih preiskovancev, po 10 v vsaki od štirih metabolizatorskih skupin s CYP2C19 (ultra hitri, obsežni, srednje dobri, slabi). Študija je ocenjevala



farmakokinetiko in antiagregacijski odziv po uporabi odmerka 300 mg in nato 75 mg/dan ter 600 mg in nato 150 mg/dan, vsakega skupaj 5 dni (stanje dinamičnega ravnovesja). Med ultra hitrimi, obsežnimi in srednje dobrimi metabolizatorji niso ugotovili bistvenih razlik v izpostavljenosti aktivnemu presnovku in povprečnem zavrtju agregacije trombocitov (IPA). Pri slabih metabolizatorjih je bila izpostavljenost aktivnemu presnovku za 63 do 71 % manjša kot pri obsežnih metabolizatorjih. Po odmerni shemi 300 mg/75 mg se je antiagregacijski odziv pri slabih metabolizatorjih zmanjšal, s povprečnim IPA (5  $\mu$ M ADP) v višini 24 % (24 ur) in 37 % (5. dan) v primerjavi z 39 % (24 ur) in 58 % (5. dan) pri obsežnih metabolizatorjih ter 37 % (24 ur) in 60 % (5. dan) pri srednje dobrim metabolizatorjih. Ko so slabi metabolizatorji prejeli shemo 600 mg/150 mg, je bila izpostavljenost aktivnemu presnovku večja kot s shemo 300 mg/75 mg. Poleg tega je bilo IPA 32 % (24 ur) in 61 % (5. dan), kar je več kot pri slabih metabolizatorjih, ki so prejeli shemo 300 mg/75 mg in podobno kot pri drugih metabolizatorskih skupinah s CYP2C19, ki so prejemale shemo 300 mg/75 mg. Ustrezna odmerna shema za to populacijo bolnikov v kliničnih preskušanjih ni bila ugotovljena.

V skladu z zgornjimi rezultati so izsledki metaanalize, ki je zajela 6 študij, s 335 bolniki, zdravljenih s klopido-grelom, v stanju dinamičnega ravnovesja, pokazali, da se je v primerjavi z obsežnimi metabolizatorji izpostavljenost aktivnemu presnovku pri srednje dobrim metabolizatorjih zmanjšala za 28 %, pri slabih metabolizatorjih se je zmanjšala za 72 %, zavrtje agregacije trombocitov (5  $\mu$ M ADP) pa se je zmanjšalo, in sicer z razliko pri IPA v višini 5,9 % oziroma 21,4 % v primerjavi z dobrimi metabolizatorji.

Vpliv genotipa CYP2C19 na klinične izide pri bolnikih, zdravljenih s klopido-grelom, ni bil ocenjen v prospektivnih, randomiziranih, kontroliranih raziskavah. Vendar pa so bile opravljene številne retrospektivne analize za oceno tega učinka pri bolnikih, zdravljenih s klopido-grelom, za katere so na voljo rezultati genotipizacije: CURE (n=2.721), CHARISMA (n=2.428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1.477) in ACTIVE-A (n=601), poleg tega pa tudi številne objavljene kohortne študije.

V študiji TRITON-TIMI 38 in 3 kohortnih študijah (Collet, Sibbing, Giusti) je bila v združeni skupini bolnikov, ki so bili ali srednje dobri ali slabi metabolizatorji, prisotna večja stopnja kardiovaskularnih dogodkov (smrt, miokardni infarkt, možganska kap) ali tromboz na žilni opornici kot pri obsežnih metabolizatorjih.

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

V študijah CURE, CLARITY, ACTIVE-A in eni od kohortnih študij (Trenk) niso zaznali večjega deleža dogodkov glede na obseg presnove.

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

#### Posebne skupine bolnikov

Farmakokinetika aktivnega presnovka klopido-grela v teh posebnih skupinah bolnikov ni znana.

##### *Okvara ledvic*

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

##### *Okvara jeter*

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

### *Rasa*

Prevalenca alelov CYP2C19, ki povzročijo srednje dobro ali slabo presnovo s CYP2C19, se razlikuje glede na raso/etnično pripadnost (glejte Farmakogenetika). V literaturi je za azijske populacije na voljo omejena količina podatkov, da bi lahko ocenili klinične posledice genotipizacije tega CYP za dogodke kliničnega izida.

### Acetilsalicilna kislina (ASA):

#### *Absorpcija:*

Po absorpciji se ASA iz kombinacije klopidogrela/acetilsalicilne kisline hidrolizira v salicilno kislino, ki doseže največjo koncentracijo v plazmi v 1 uri po odmerjanju, tako da je koncentracija ASA v plazmi po 1,5 do 3 urah po odmerjanju praktično nezaznavna.

#### *Porazdelitev:*

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

#### *Biotransformacija in izločanje:*

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

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

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

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

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

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

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

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

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

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

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

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Jedro tablete:

laktoza monohidrat  
mikrokristalna celuloza  
hidroksipropilceluloza 100 cP  
krospovidon (tip A)  
stearinska kislina  
premrežen natrijev karmelozat  
hidrogenirano rastlinsko olje  
natrijev lavrilsulfat

#### Filmska obloga:

hipromeloza 15 cP  
polidekstroza  
titanov dioksid (E171)  
kinolinsko rumeno (E104)  
smukec  
maltodekstrin  
srednjeveržni trigliceridi  
rumeni železov oksid (E172)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

18 mesecev

Po prvem odprtju plastenke: 30 dni.

#### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

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

#### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Aluminij + sušilno sredstvo – aluminijasti pretisni omoti. Velikosti pakiranja po 14, 28 in 30 filmsko obloženih tablet.

Bele plastenke iz polietilena visoke gostote (HDPE) z zelenimi za otroke varnimi zaporkami iz polipropilena (PP) s sušilnim sredstvom. Velikost pakiranja: 30 filmsko obloženih tablet.

Bele večplastne plastenke iz polietilena visoke gostote (HDPE) z zelenimi za otroke varnimi zaporkami iz polipropilena (PP) s sušilnim sredstvom. Velikost pakiranja: 30 filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

#### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

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

### **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Teva Pharma B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nizozemska

### **8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/14/942/001-005

### **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve:

### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

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

## 1. IME ZDRAVILA

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

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

### Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 117,8 mg laktoze (v obliki laktoze monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Svetlo roza do roza, filmsko obložene tablete v obliki kapsule. Tablete so dolge 14,0 mm in široke 6,8 mm.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

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

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

Za dodatne informacije glejte poglavje 5.1.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

- Odrasli in starejši

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

Zdravilo Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Teva se uporablja po začetni terapiji s klopidogrelom in z ASA, ki ju bolnik prejema ločeno:

- *Pri bolnikih z akutnim koronarnim sindromom brez elevacije ST spojnice (nestabilna angina ali miokardni infarkt brez Q zobca): optimalno trajanje zdravljenja ni bilo formalno ugotovljeno. Podatki iz kliničnih preskušanj podpirajo uporabo do 12 mesecev, največjo korist pa so opazili po 3 mesecih (glejte poglavje 5.1). V primeru prenehanja uporabe kombinacije*

klopidogrela/acetilsalicilne kisline lahko bolniku koristi nadaljevanje uporabe enega antiagregacijskega zdravila.

- *Pri bolnikih z akutnim miokardnim infarktom z elevacijo ST spojnice:* zdravljenje je potrebno začeti čim prej po nastopu simptomov in z njim nadaljevati vsaj štiri tedne. Koristnosti zdravljenja s kombinacijo klopidogrela in ASA, ki bi bilo daljše od štirih tednov, v tem okviru niso preučevali (glejte poglavje 5.1). V primeru prenehanja uporabe kombinacije klopidogrela/acetilsalicilne kisline lahko bolniku koristi nadaljevanje uporabe enega antiagregacijskega zdravila.

Če bolnik izpusti odmerek:

- če je zamuda manj kot 12 ur po običajnem času za odmerek, naj bolnik odmerek vzame takoj, nato pa naslednji odmerek ob običajnem času.
  - če je zamuda več kot 12 ur, naj bolnik naslednji odmerek vzame ob običajnem času in naj ne vzame dvojnega odmerka.
- **Pediatrična populacija**  
Varnost in učinkovitost zdravila Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Teva pri otrocih in mladostnikih mlajših od 18 let nista bili ugotovljeni. Uporaba kombinacije klopidogrela/acetilsalicilne kisline se pri tej populaciji ne priporoča.
  - **Okvara ledvic**  
Kombinacije klopidogrela/acetilsalicilne kisline se ne sme uporabljati pri bolnikih s hudo okvarjenim delovanjem ledvic (glejte poglavje 4.3). Terapevtske izkušnje pri bolnikih z blago do zmerno okvarjenim delovanjem ledvic so omejene (glejte poglavje 4.4). Zato je pri uporabi kombinacije klopidogrela/acetilsalicilne kisline pri teh bolnikih potrebna previdnost.
  - **Okvara jeter**  
Kombinacija klopidogrela/acetilsalicilne kisline se ne sme uporabljati pri bolnikih s hudo okvarjenim delovanjem jeter (glejte poglavje 4.3). Terapevtske izkušnje pri bolnikih z zmerno boleznijo jeter, ki imajo lahko hemoragično diatezo, so omejene (glejte poglavje 4.4). Zato je pri uporabi kombinacije klopidogrela/acetilsalicilne kisline pri teh bolnikih potrebna previdnost.

#### Način uporabe

Za peroralno uporabo.

Bolnik lahko zdravilo vzame s hrano ali brez nje.

### **4.3 Kontraindikacije**

Zaradi vsebnosti obeh učinkovin v zdravilu, je zdravilo Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Teva kontraindicirano v primeru:

- preobčutljivosti na zdravilni učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 2 ali poglavju 6.1,
- hude jetrne okvare,
- aktivne patološke krvavitve, kot je peptična razjeda ali intrakranialna krvavitev.

Poleg tega je zaradi vsebnosti ASA uporaba kontraindicirana tudi:

- pri bolnikih, ki so preobčutljivi za nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID) in bolnikih s sindromom astme, rinitisa in nosnih polipov. Bolniki s predhodno prisotno mastocitozo, pri katerih lahko uporaba acetilsalicilne kisline povzroči resne preobčutljivostne reakcije (vključno s cirkulacijskim šokom z zardevanjem, hipotenzijo, tahikardijo in bruhanjem).
- pri bolnikih s hudo okvaro ledvic,
- tretje tromesečje nosečnosti (glejte poglavje 4.6).

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

### *Krvavitve in hematološke motnje*

Zaradi tveganja za krvavitve in hematološke neželene učinke je potrebno v primeru kliničnih simptomov, ki nakazujejo krvavitev med zdravljenjem, takoj pregledati krvno sliko in/ali opraviti druge ustrezne preiskave (glejte poglavje 4.8). Kombinacijo klopidogetrela/acetilsalicilne kisline, kot dvojno antiagregacijsko sredstvo, je treba previdno uporabljati pri bolnikih s povečanim tveganjem za krvavitve zaradi poškodbe, kirurškega posega ali drugih patoloških stanj ter pri bolnikih, ki so zdravijo z drugimi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili, vključno z zaviralci Cox-2, heparinom, zaviralci glikoproteina IIb/IIIa, selektivnimi zaviralci ponovnega privzema serotonina ali trombolitiki. Bolnike je treba skrbno spremljati zaradi znakov krvavitve, vključno z okultno krvavitvijo, zlasti med prvimi tedni zdravljenja in/ali po invazivnih kardioloških postopkih ali kirurških posegih. Sočasna uporaba kombinacije klopidogetrela/acetilsalicilne kisline in peroralnih koagulantov ni priporočljiva, ker lahko poveča jakost krvavitve (glejte poglavje 4.5).

Bolniki morajo obvestiti zdravnika in zobozdravnika, da jemljejo kombinacijo klopidogetrela/acetilsalicilne kisline, pred vsakim načrtovanim kirurškim posegom in preden vzamejo katerokoli novo zdravilo. Če je predvidena elektivna operacija, je treba potrebo po dvotirnem antiagregacijskem zdravljenju ponovno pretehtati ter razmisliti o uporabi samo enega antiagregacijskega zdravila. Če mora bolnik začasno prekiniti zdravljenje z antiagregacijskimi zdravili, je treba kombinacijo klopidogetrela/acetilsalicilne kisline prenehati jemati 7 dni pred kirurškim posegom.

Kombinacija klopidogetrela/acetilsalicilne kisline podaljšuje čas krvavitve, zato je potrebna previdnost pri uporabi pri bolnikih z lezijami, ki so nagnjene h krvavitvi (zlasti gastrointestinalne in intraokularne).

Bolnikom je treba povedati, da se jim med jemanjem kombinacije klopidogetrela/acetilsalicilne kisline krvavitve lahko ustavijo počasneje kot običajno ter da morajo svojega zdravnika obvestiti o vsaki neobičajni krvavitvi (glede na mesto ali trajanje).

### *Trombotična trombocitopenična purpura (TTP)*

Zelo redko so poročali o trombotični trombocitopenični purpuri (TTP) po uporabi klopidogetrela, ki se je večasih pojavila že po kratki izpostavljenosti. Zanj je značilna trombocitopenija in mikroangiopatična hemolitična anemija povezana bodisi z nevrološkimi spremembami, motnjami v delovanju ledvic ali povečano telesno temperaturo. TTP je lahko usodna in zahteva takojšnje zdravljenje vključno s plazmaferezo.

### *Pridobljena hemofilija*

Poročali so o pojavu pridobljene hemofilije po uporabi klopidogetrela. V primeru podaljšane potrjenega izoliranega aktiviranega parcialnega trombotoplastinskega časa (aPTT), s krvavitvijo ali brez nje, je treba razmisliti o možnosti pojava pridobljene hemofilije. Bolnike s potrjeno diagnozo pridobljene hemofilije morajo obravnavati in zdraviti specialisti, zdravljenje s kombinacijo klopidogetrela/acetilsalicilne kisline pa je treba prekiniti.

### *Nedavna tranzitorna ishemična ataka ali možganska kap*

Pri bolnikih z nedavnimi tranzitornimi ishemičnimi atakami ali možgansko kapjo, pri katerih obstaja nevarnost ponavljajočih se ishemij, je dokazano, da kombinacija ASA in klopidogetrela poveča hudo krvavitve. Zato je potrebna previdnost pri tovrstni uporabi izven kliničnih stanj, pri katerih se je kombinacija izkazala za učinkovito.

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

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

Glede na to, da se klopidogetrel v aktivni presnovek deloma presnovi s CYP2C19, je mogoče pričakovati, da uporaba zdravil, ki zavrejo delovanje tega encima, zmanjša koncentracijo aktivnega

presnovka klopidogetrela. Klinični pomen te interakcije ni znan. Iz previdnosti je sočasna uporaba močnih ali srednje močnih zaviralcev CYP2C19 odsvetovana (za seznam zaviralcev CYP2C19 glejte poglavje 4.5; glejte tudi poglavje 5.2).

#### *Navzkrižne reakcije med tienopiridini*

Pri bolnikih je treba preveriti, če so bile v preteklosti prisotne preobčutljivostne reakcije na druge tienopiridine (kot npr. klopidogetrel, tiklopidin, prasugrel), saj so poročali o navzkrižni reaktivnosti med tienopiridini (glejte poglavje 4.8). Tienopiridini lahko povzročijo blage do hude alergijske reakcije, na primer izpuščaj, angioedem ali hematološke navzkrižne reakcije, na primer trombocitopenijo in nevtropenijo. Bolniki, ki so kdaj imeli alergijsko in/ali hematološko reakcijo na enega od tienopiridinov, imajo lahko večje tveganje za pojav enake ali druge reakcije na drug tienopiridin. Bolnike z znano alergijo na tienopiridine je priporočljivo kontrolirati glede znakov preobčutljivosti.

#### *Previdnost, potrebna zaradi ASA*

- Pri bolnikih z astmo ali alergijskimi boleznimi v anamnezi, ker je prisotno večje tveganje za pojav preobčutljivostnih reakcij.
- Pri bolnikih s protinom, ker majhni odmerki ASA povečujejo koncentracijo urata.
- Pri otrocih, mlajših od 18 let, je možna povezava med ASA in Reyevim sindromom. Reyev sindrom je zelo redka bolezen, ki pa je lahko smrtna.

#### *Gastrointestinalni (GI)*

Kombinacijo klopidogetrela/acetilsalicilne kisline morate previdno uporabljati pri bolnikih s peptično razjedo, gastroduodenalnimi krvavitvami ali manj izrazitimi gastrointestinalnimi simptomi zgornjega trakta v anamnezi, saj so ti simptomi lahko posledica želodčne razjede, ki lahko povzroči krvavitev v želodcu. Pojavijo se lahko gastrointestinalni neželeni učinki, vključno z bolečino v želodcu, zgago, navzeo, bruhanjem in krvavitvijo v prebavila. Manj izraziti gastrointestinalni simptomi ko je dispepsija, so pogosti in se lahko pojavijo kadarkoli med zdravljenjem, zato morajo zdravniki ostati pozorni na gastrointestinalne znake razjede in krvavitve, četudi bolnik pred tem ni imel takšnih simptomov. Bolnike je treba seznaniti z znaki in simptomi neželenih gastrointestinalnih učinkov ter kako naj ukrepajo, če se le-ti pojavijo (glejte poglavje 4.8).

#### *Pomožne snovi*

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

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

#### *Peroralni antikoagulant*

Sočasna uporaba kombinacije klopidogetrela/acetilsalicilne kisline s peroralnimi antikoagulantni ni priporočljiva, ker lahko poveča intenzivnost krvavitvev (glejte poglavje 4.4). Čeprav uporaba klopidogetrela 75 mg/dan ni spremenila farmakokinetike S-varfarina ali internacionalnega normaliziranega razmerja (INR) pri bolnikih, ki so se dolgotrajno zdravili z varfarinom, sočasna uporaba klopidogetrela in varfarina pa poveča tveganje krvavitvev zaradi neodvisnih vplivov na hemostazo.

#### *Zaviralci glikoproteina IIb/IIIa*

Kombinacijo klopidogetrela/acetilsalicilne kisline morate uporabljati previdno pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z zaviralci glikoproteina IIb/IIIa (glejte poglavje 4.4).

#### *Heparin*

V klinični študiji, izvedeni pri zdravih osebah, klopidogetrel ni zahteval spremembe odmerka heparina ali spremenil učinka heparina na koagulacijo. Sočasna uporaba heparina ni imela nobenega učinka na zaviranje agregacije trombocitov, sprožene s klopidogetrelom. Farmakodinamična interakcija med kombinacijo klopidogetrela/acetilsalicilne kisline in



heparinom je možna in vodi do povečanega tveganja za krvavitve. Zato moramo biti pri sočasni uporabi previdni (glejte poglavje 4.4).

#### *Trombolitiki*

Varnost sočasne uporabe klopidogrela, fibrinsko specifičnih ali fibrinsko nespecifičnih trombolitikov in heparinov je bila ocenjena pri bolnikih z akutnim miokardnim infarktom. Incidenca klinično pomembnih krvavitvev je bila podobna tisti, ki so jo opazili pri sočasni uporabi trombolitikov in heparina z ASA (glejte poglavje 4.8). Varnost sočasne uporabe kombinacije klopidogrela/acetilsalicilne kisline z drugimi trombolitiki ni bila formalno ugotovljena, zato je pri njihovi sočasni uporabi potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

#### *Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID)*

V klinični študiji pri zdravih prostovoljcih je sočasna uporaba klopidogrela in naproksena povečala okultno izgubo krvi iz prebavil. Posledično, sočasna uporaba NSAID, vključno z zaviralci Cox-2, ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Ekperimentalni podatki kažejo, da lahko ibuprofen med sočasno uporabo majhnih odmerkov aspirina zavre njen učinek na agregacijo trombocitov. Vendar zaradi nezadostnih podatkov in negotovosti glede ekstrapolacije podatkov *ex vivo* na klinično uporabo, ni mogoče sprejeti nobenih trdnih sklepov, ki bi se nanašali na redno uporabo ibuprofena. Klinično pomemben učinek v primeru občasne uporabe ibuprofena pa ni verjeten.

#### *Selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI)*

Glede na to, da SSRI učinkujejo na aktivacijo trombocitov in povečajo tveganje za krvavitve, je pri sočasni uporabi SSRI in klopidogrela potrebna previdnost.

#### *Drugo sočasno zdravljenje s klopidogrelom*

Ker se klopidogrel deloma presnovi v aktivni presnovek s CYP2C19, je mogoče pričakovati, da zdravila, ki zavrejo delovanje tega encima, zmanjšajo koncentracijo aktivnega presnovka klopidogrela. Klinični pomen te interakcije ni popolnoma znan. Iz previdnosti, se sočasno uporabo močnih ali srednje močnih zaviralcev CYP2C19 odsvetuje (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

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

#### *Zaviralci protonске črpalke (PPI)*

Pri sočasni uporabi omperazola 80 mg/dan in klopidogrela ali v presledku 12 ur, se je izpostavljenost aktivnemu presnovku klopidogrela zmanjšala za 45 % (začetni odmerek) oz. 40 % (vzdrževalni odmerek). Zmanjšanje je bilo povezano z 39 % (začetni odmerek) oz. 21 % (vzdrževalni odmerek) zmanjšanjem zaviranja agregacije trombocitov. Pričakovati je, da je medsebojno delovanje esomeprazola in klopidogrela podobno.

V opazovalnih in kliničnih študijah so poročali o razhajajočih se podatkih o kliničnih posledicah tega farmakokinetičnega/farmakodinamskega medsebojnega delovanja, z vidika večjih kardiovaskularnih dogodkov. Zaradi previdnosti se je treba izogniti sočasni uporabi omeprazola ali esomeprazola (glejte poglavje 4.4).

Manj izrazita zmanjšana izpostavljenost presnovkov je bila opažena pri pantoprazolu ali lanzoprazolu.

Pri sočasni uporabi pantoprazola 80 mg/dan, so se zmanjšale plazemske koncentracije aktivnega presnovka za 20 % (začetni odmerek) in 14 % (vzdrževalni odmerek). To je bilo povezano z zmanjšanjem zavrtja agregacije trombocitov za 15 % in 11 %. Ti rezultati kažejo, da se klopidogrel lahko uporablja skupaj s pantoprazolom.

Ni dokazov, da druga zdravila za zmanjševanje želodčne kisline, kot so antagonisti histaminskih receptorjev H<sub>2</sub> (razen cimetidina, ki je CYP2C19 inhibitor) ali antacidi, ovirajo antitrombotično delovanje klopidozola.

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

Farmakokinetika digoksina ali teofilina ni bila spremenjena pri sočasni uporabi klopidozola. Antacidi niso spremenili obsega absorpcije klopidozola.

Podatki študije CAPRIE kažejo, da je sočasna uporaba fenitoina in tolbutamida, ki se presnavljata s CYP2C9, s klopidozola varna.

#### *Drugo sočasno zdravljenje z ASA*

Poročali so o interakcijah med ASA in sledečimi zdravili:

#### *Urikozuriki (benzbromaron, probenecid, sulfipirazon)*

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

#### *Metotreksat*

Zaradi vsebnosti ASA je med sočasno uporabo metotreksata, ki se uporablja v odmerku višjem od 20 mg/teden, s kombinacijo klopidozola/acetilsalicilne kisline potrebna previdnost, saj lahko zavre ledvični očistek metotreksata, kar lahko povzroči toksične učinke na kostni mozeg.

#### *Druge interakcije z ASA*

Med uporabo večjih (protivnetnih) odmerkov ASA so poročali o interakcijah z naslednjimi zdravili: zaviralci angiotenzin konvertaze (ACE), acetazolamidom, antiepileptiki (fenitoin in valprojska kislina), zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, diuretiki in peroralnimi hipoglikemiki.

#### *Druge interakcije s klopidozola in z ASA*

Več kot 30.000 bolnikov je bilo vključenih v klinična preskušanja kombinacije klopidozola in ASA v vzdrževalnih odmerkih, manjših ali enakih 325 mg ter med tem prejemali različna zdravila, med drugim diuretike, zaviralce adrenergičnih receptorjev beta, zaviralce ACE, kalcijeve antagoniste, zdravila za zniževanje holesterola, koronarne vazodilatatorje, antidiabetike (vključno z inzulinom), antiepileptike in antagoniste GPIIb/IIIa, brez dokaza o pojavu klinično pomembnih neželenih interakcij.

Razen zgoraj navedenih informacij o specifičnih interakcijah z zdravili, študije o interakcijah kombinacije klopidozola/acetilsalicilne kisline in nekaterih zdravil, ki jih pogosto uporabljajo bolniki z aterotrombotično boleznijo niso bile izvedene.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### *Nosečnost*

Kliničnih podatkov o izpostavljenosti kombinaciji klopidozola/acetilsalicilne kisline v nosečnosti ni na voljo. Kombinacije klopidozola/acetilsalicilne kisline se ne sme uporabljati v prvih dveh tromesečjih nosečnosti, razen če klinično stanje nosečnice ne zahteva terapije s klopidozola/ASA.

Zaradi vsebnosti ASA je uporaba kombinacije klopidogrela/acetilsalicilne kisline kontraindicirana v tretjem tromesečju nosečnosti.

**Klopidogrel:**

Ker kliničnih podatkov o izpostavljenosti klopidogrelu med nosečnostjo ni, je potrebna previdnost, zato se uporabo klopidogrela med nosečnostjo odsvetuje.

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

**ASA:**

**Nizki odmerki (do 100 mg/dan):**

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

**Odmerki od 100 do 500 mg/dan:**

Ni zadostnih kliničnih izkušenj z uporabo odmerkov nad 100 mg/dan in do 500 mg/dan. Zato spodnja priporočila za odmerke 500 mg/dan in več veljajo tudi za to odmerno območje.

**Odmerki 500 mg/dan in več:**

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

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

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

*Dojenje*

Ni znano, ali se klopidogrel izloča v materino mleko pri človeku. Študije na živalih so pokazale, da se klopidogrel izloča v materino mleko. Znano je, da se pri človeku ASA izloča v materino mleko. Med zdravljenjem s kombinacijo klopidogrela/acetilsalicilne kisline je treba dojenje prekiniti.

*Plodnost*

Podatkov o plodnosti za kombinacijo klopidogrela/acetilsalicilna kisline ni. Študije na živalih niso pokazale, da bi klopidogrel vplival na plodnost. Ni znano, če ASA vpliva na plodnost.

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Kombinacija klopidogrela/acetilsalicilna kisline ne vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

#### **4.8 Neželeni učinki**

### *Povzetek varnostnega profila*

Varnost klopidogrela so ocenili pri več kot 42.000 bolnikih, ki so sodelovali v kliničnih študijah. Več kot 30.000 teh bolnikov je prejelo kombinacijo klopidogrela in ASA, pri več kot 9.000 pa je zdravljenje trajalo 1 leto ali več. Spodaj so prikazani klinično pomembni neželeni učinki, ki so jih opazili v štirih študijah: študiji CAPRIE (je primerjala klopidogrel sam z ASA) in študijah CURE, CLARITY in COMMIT (so primerjale kombinacijo klopidogrela in ASA s samo ASA). V celoti je bil klopidogrel v odmerku 75 mg/dan v študiji CAPRIE podoben ASA v odmerku 325 mg/dan, ne glede na starost, spol ali raso. Poleg kliničnih študij, so o neželenih učinkih poročali tudi spontano.

Krvavitev je najpogostejši učinek o katerih so poročali v kliničnih študijah, kot tudi v obdobju post-marketinške uporabe, kjer so o tem poročali predvsem v prvem mesecu zdravljenja.

V študiji CAPRIE je bila pri bolnikih, zdravljenih ali s klopidogrelom ali z ASA, celokupna incidenca kakršnikoli krvavitve 9,3 %. Incidenca hujših primerov je bila podobna za klopidogrel in ASA.

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

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

V študiji COMMIT je bil celokupni delež večjih necerebralnih krvavitve ali cerebralnih krvavitve nizek in podoben v obeh skupinah.

### *Tabelarni seznam neželenih učinkov*

Neželeni učinki, zabeleženi samo s klopidogrelom, samo z ASA ali s klopidogrelom v kombinaciji z ASA v kliničnih študijah ali opisani spontano, so navedeni v spodnji tabeli. Njihova pogostnost je navedena upoštevaje naslednji dogovor: pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ) ali neznan (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti). Pri vsakem organskem sistemu so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

<b>Organski sistem</b>	<b>Pogosti</b>	<b>Občasni</b>	<b>Redki</b>	<b>Zelo redki, neznan</b>
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		Trombocitopenija, levkopenija, eozinofilija	Nevtropenija, vključno s hudo nevtropenijo	Trombotična trombocitopenična purpura (TTP) (glejte poglavje 4.4), aplastična anemija, pancitopenija, agranulocitoza, huda trombocitopenija, granulocitopenija, anemija, pridobljena hemofilija A
Bolezni imunskega sistema				anafilaktični šok*, serumska bolezen, anafilaktoidne reakcije, poslabšanje

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki, neznana
				alergijskih simptomov alergije na hrano*, navzkrižna preobčutljivost med tienopiridini (kot sta tiklopidin in prasugrel) (glejte poglavje 4.4) *
Presnovne in prehranske motnje				hipoglikemija*, protin* (glejte poglavje 4.4)
Psihiatrične motnje				Halucinacije, zmedenost
Bolezni živčevja		Intrakranialna krvavitev (opisani so primeri s smrtnim izidom), glavobol, parestezija, omotica		Motnje okusa
Očesne bolezni		Krvavitve v očesu (veznica, oko, mrežnica)		
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			Vrtoglavica	Poslabšanje sluha* ali tinitus*
Žilne bolezni	Hematom			Resne krvavitve, krvavitve operacijske rane, vaskulitis, hipotenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Epistaksa			Krvavitve v dihalih (hemoptiza, pljučna krvavitve), bronhospazem, intersticijski pnevmonitis, nekardiogeni pljučni edem zaradi kronične uporabe in v zvezi s preobčutljivostno reakcijo zaradi acetilsalicilne kisline*, eozinofilna pljučnica
Bolezni prebavil	Krvavitev v prebavila, driska, bolečine v trebuhu, dispepsija	Želodčna razjeda in razjeda na dvanajstniku, gastritis, bruhanje, navzea, zaprtje, flatulenca	Retroperitonealna krvavitev	Krvavitev v prebavila in retroperitonealna krvavitev s smrtnim izidom, pankreatitis, razjede/perforacije na želodcu/dvanajstniku*, kolitis (vključno z ulceroznim in limfocitnim kolitisom), simptomi zgornjih prebavil*,

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki, neznana
				npr. gastralgija (glejte poglavje 4.4), stomatitis. Bolezni zgornjih prebavil (ezophagitis, ulkus požiralnika, perforacija, erozivni gastritis, erozivni duodenitis; razjede/perforacije na želodcu/dvanajstniku*; bolezni spodnjih prebavil (tankega [jejunum in ileum] in debelega črevesa [kolon in rektum], intestinalni ulkusi, kolitis in perforacije prebavil)*, simptomi zgornjih prebavil*, npr. gastralgija (glejte poglavje 4.4); te z ASA povezane gastrointestinalne reakcije, so lahko ali pa tudi ne povezane s krvavitvijo ter se lahko pojavijo pri katerem koli odmerku acetilsalicilne kisline in pri bolnikih z ali brez opozorilnih simptomov ali predhodne anamneze resnih gastrointestinalnih dogodkov*. Kolitis (vključno z ulceroznim ali limfocitnim kolitisom).
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov				Akutna odpoved jeter, poškodba jeter, predvsem hepatocelularna*, hepatitis, zvišane vrednosti jetrnih encimov*, nenormalni testi jetrne funkcije
Bolezni kože in podkožja	Modrice	Izpuščaj, srbenje, kožne krvavitve (purpura)		Bulozen dermatitis (toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem), angioedem, z zdravili

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki, neznana
				povzročen sindrom preobčutljivosti, kožni izpuščaj z eozinofilijo in sistemskimi simptomi, kot posledica zdravljenja z zdravilom (sindrom DRESS), eritematozen ali ekfoliativni izpuščaj, urtikarija, ekcem, lihen planus
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva				Mišično-skeletne krvavitve (hemartroza), artritis, artralgiya, mialgiya
Bolezni sečil		Hematurija		Akutna okvara ledvic (zlasti pri bolnikih z obstoječo okvaro ledvic, srčnim popuščanjem, nefritičnim sindromom ali bolnikih, ki so deležni sočasnega zdravljenja z diuretiki)*, glomerulonefritis, zvišanje kreatinina v krvi
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Krvavitve na mestu vboda			Povišana telesna temperatura
Preiskave		Podaljšan čas krvavitve, zmanjšano število nevtrofilcev, zmanjšano število trombocitov		

\* Informacije, ki so v literaturi navedene za ASA (pogostnost »neznana«).

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

O prevelikem odmerjanju kombinacije klopidogrela/acetilsalicilne kisline ni informacij.

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

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

**ASA:** Zmerna zastrupitev, povezana s sledečimi simptomi: omotico, glavobolom, tinitusom, zmedenostjo in prebavnimi simptomi (navzea, bruhanje in bolečina v želodcu).

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

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

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

V primeru zaužitja toksičnega odmerka je potreben sprejem v bolnišnico. V primeru zmerne zastrupitve je mogoče poskusiti izzvati bruhanje. Če pri tem nismo uspešni, je indicirano izpiranje želodca. Za tem je treba uporabiti aktivno oglje (adsorbent) in natrijev sulfat (odvajalo). Indicirana je alkalizacija urina (250 mmol natrijevega bikarbonata, in sicer 3 ure) ob nadzoru pH urina. Hemodializa je izbrani način zdravljenja hude zastrupitve. Druge znake zastrupitve je treba zdraviti simptomatsko.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: zaviralci agregacije trombocitov brez heparina; oznaka ATC: B01AC30

#### *Mehanizem delovanja*

Klopidogrel je predzdravilo, eden njegovih presnovkov pa zavira agregacijo trombocitov. Encimi CYP450 morajo presnoviti klopidogrel, da nastane aktivni presnovek, ki zavira agregacijo trombocitov. Aktivni presnovek klopidogrela selektivno zavira vezavo adenozin-difosfata (ADP) na njegov trombocitni receptor P2Y<sub>12</sub> in nadaljnjo aktivacijo glikoproteinskega kompleksa GPIIb/IIIa z ADP, s čimer zavre agregacijo trombocitov. Zaradi ireverzibilne vezave se učinek na izpostavljene trombocite ohrani celotno njihovo preostalo življenjsko dobo (približno 7 do 10 dni), normalno delovanje trombocitov pa se obnovi s hitrostjo, ki je v skladu s spremembo trombocitov. Zavrtja je tudi agregacija trombocitov, ki jo izzovejo drugi agonisti kot ADP, ker pride do blokade ojačenja trombocitne aktivacije s sproščenim ADP.

Ker aktivni presnovek nastane z delovanjem encimov CYP450, med katerimi so nekateri polimorfni ali podvrženi zavrtju z drugimi zdravili, zavrtje trombocitov pri vseh bolnikih ne bo zadostno.

#### *Farmakodinamični učinki*

Večkratni odmerki klopidogrela po 75 mg na dan so povzročili pomembno zaviranje z ADP sprožene agregacije trombocitov od prvega dne dalje. To se je progresivno povečevalo in stanje dinamičnega ravnovesja je bilo doseženo med 3. in 7. dnem. V stanju dinamičnega ravnovesja je bila povprečno opažena raven zaviranja z odmerkom 75 mg na dan med 40 % in 60 %. Agregacija trombocitov in čas krvavitve sta se postopoma vrnila na izhodiščno vrednost, običajno v 5 dneh po ukinitvi zdravljenja.



Acetilsalicilna kislina zavira agregacijo trombocitov z ireverzibilnim zavrtjem prostaglandinske ciklooksigenaze in s tem zavira nastajanje tromboksana A<sub>2</sub>, ki inducira agregacijo trombocitov in vazokonstrikcijo. Učinek traja celotno življenjsko dobo trombocita.

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

#### *Klinična učinkovitost in varnost*

Varnost in učinkovitost klopidozola in ASA sta bili ocenjeni v treh dvojno slepih raziskavah, v katere je bilo vključenih več kot 61.900 bolnikov, in sicer študije CURE, CLARITY in COMMIT, ki so primerjale kombinacijo klopidozola in ASA s samo ASA; obe terapiji so bolniki prejeli v kombinaciji z drugo standardno terapijo.

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

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

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

Število bolnikov s primarnim opazovanim dogodkom (SŽ smrt, MI, kap ali refraktno ishemijo) je bilo 1.035 (16,5 %) v skupini, zdravljeni s klopidozola in z ASA in 1.187 (18,8 %) v skupini, zdravljeni z ASA, kar je 14 % zmanjšanje relativnega tveganja (95 % IZ od 6 % do 21 %,  $p=0,0005$ ) za skupino, zdravljeno s klopidozola in z ASA. Ta korist je bila v prisotni predvsem zaradi statistično pomembnega zmanjšanja incidence MI [287 (4,6 %) v skupini, zdravljeni s klopidozola

in z ASA ter 363 (5,8 %) v skupini z ASA]. Učinka na delež ponovnih hospitalizacij zaradi nestabilne angine niso opazili.

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

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

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

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

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

Klopidogetrel in ASA sta pomembno zmanjšala relativno tveganje za smrt zaradi kateregakoli vzroka za 7 % ( $p=0,029$ ) in relativno tveganje za kombinacijo ponovnega infarkta, kapi ali smrti za 9 % ( $p=0,002$ ), kar predstavlja absolutno zmanjšanje za 0,5 % oziroma 0,9 %. Ta koristen učinek je bil prisoten pri vseh starostih, obeh spolih, ob uporabi ali o neuporabi fibrinolitikov, opažen pa je bil že po 24 urah.

#### *Pediatrična populacija*

Evropska agencija za zdravila je odstopila od obveznosti po predložitvi rezultatov študij kombinacije klopidogetrela/acetilsalicilne kisline pri vseh podskupinah pediatrične populacije za zdravljenje koronarne ateroskleroze (glejte poglavje 4.2 za informacije o pediatrični uporabi).

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Klopidogrel:

#### *Absorpcija*

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

#### *Porazdelitev*

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

#### *Biotransformacija*

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

$C_{max}$  aktivnega presnovka je po enem 300 mg začetnem odmerku klopidogrela dvakrat večja kot po štirih dneh uporabe vzdrževalnega odmerka 75 mg.  $C_{max}$  je dosežena približno 30 do 60 minut po odmerjanju.

#### *Izločanje*

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

#### *Farmakogenetika*

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

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

Opravljen je bil navzkrižna študija 40 zdravih preiskovancev, po 10 v vsaki od štirih metabolizatorskih skupin s CYP2C19 (ultra hitri, obsežni, srednje dobri, slabi). Študija je ocenjevala farmakokinetiko in antiagregacijski odziv po uporabi odmerka 300 mg in nato 75 mg/dan ter 600 mg in nato 150 mg/dan, vsakega skupaj 5 dni (stanje dinamičnega ravnovesja). Med ultra hitrimi, obsežnimi in srednje dobrimi metabolizatorji niso ugotovili bistvenih razlik v izpostavljenosti

aktivnemu presnovku in povprečnem zavrtju agregacije trombocitov (IPA). Pri slabih metabolizatorjih je bila izpostavljenost aktivnemu presnovku za 63 do 71 % manjša kot pri obsežnih metabolizatorjih. Po odmerni shemi 300 mg/75 mg se je antiagregacijski odziv pri slabih metabolizatorjih zmanjšal, s povprečnim IPA (5  $\mu$ M ADP) v višini 24 % (24 ur) in 37 % (5. dan) v primerjavi z 39 % (24 ur) in 58 % (5. dan) pri obsežnih metabolizatorjih ter 37 % (24 ur) in 60 % (5. dan) pri srednje dobrih metabolizatorjih. Ko so slabi metabolizatorji prejeli shemo 600 mg/150 mg, je bila izpostavljenost aktivnemu presnovku večja kot s shemo 300 mg/75 mg. Poleg tega je bilo IPA 32 % (24 ur) in 61 % (5. dan), kar je več kot pri slabih metabolizatorjih, ki so prejeli shemo 300 mg/75 mg in podobno kot pri drugih metabolizatorskih skupinah s CYP2C19, ki so prejemale shemo 300 mg/75 mg. Ustrezna odmerna shema za to populacijo bolnikov v kliničnih preskušanjih ni bila ugotovljena.

V skladu z zgornjimi rezultati so izsledki metaanalize, ki je zajela 6 študij, s 335 bolniki, zdravljenih s klopidogetrom, v stanju dinamičnega ravnovesja, pokazali, da se je v primerjavi z obsežnimi metabolizatorji izpostavljenost aktivnemu presnovku pri srednje dobrih metabolizatorjih zmanjšala za 28 %, pri slabih metabolizatorjih se je zmanjšala za 72 %, zavrtje agregacije trombocitov (5  $\mu$ M ADP) pa se je zmanjšalo, in sicer z razliko pri IPA v višini 5,9 % oziroma 21,4 % v primerjavi z dobrimi metabolizatorji.

Vpliv genotipa CYP2C19 na klinične izide pri bolnikih, zdravljenih s klopidogetrom, ni bil ocenjen v prospektivnih, randomiziranih, kontroliranih raziskavah. Vendar pa so bile opravljene številne retrospektivne analize za oceno tega učinka pri bolnikih, zdravljenih s klopidogetrom, za katere so na voljo rezultati genotipizacije: CURE (n=2.721), CHARISMA (n=2.428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1.477) in ACTIVE-A (n=601), poleg tega pa tudi številne objavljene kohortne študije.

V študiji TRITON-TIMI 38 in 3 kohortnih študijah (Collet, Sibbing, Giusti) je bila v združeni skupini bolnikov, ki so bili ali srednje dobri ali slabi metabolizatorji, prisotna večja stopnja kardiovaskularnih dogodkov (smrt, miokardni infarkt, možganska kap) ali tromboz na žilni opornici kot pri obsežnih metabolizatorjih.

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

V študijah CURE, CLARITY, ACTIVE-A in eni od kohortnih študij (Trenk) niso zaznali večjega deleža dogodkov glede na obseg presnove.

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

#### Posebne skupine bolnikov

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

##### *Okvara ledvic*

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

##### *Okvara jeter*

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

##### *Rasa*

Prevalenca alelov CYP2C19, ki povzročijo srednje dobro ali slabo presnovo s CYP2C19, se razlikuje glede na raso/etnično pripadnost (glejte Farmakogenetika). V literaturi je za azijske populacije na voljo omejena količina podatkov, da bi lahko ocenili klinične posledice genotipizacije tega CYP za dogodke kliničnega izida.

#### Acetilsalicilna kislina (ASA):

##### *Absorpcija:*

Po absorpciji se ASA iz kombinacije klopidogrela/acetilsalicilne kisline hidrolizira v salicilno kislino, ki doseže največjo koncentracijo v plazmi v 1 uri po odmerjanju, tako da je koncentracija ASA v plazmi po 1,5 do 3 urah po odmerjanju praktično nezaznavna.

##### *Porazdelitev:*

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

##### *Biotransformacija in izločanje:*

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

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

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

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

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

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

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

Ugotovili so, da klopidogrel nima vpliva na plodnost podganjih samcev in samic. Prav tako pa ni teratogen za podgane ali kunce. Ko so ga dajali doječim podganam, je klopidogrel povzročil blago

zakasnitev razvoja mladičkov. Specifične farmakokinetične študije, izvedene z radioaktivno označenim klopidogetrelom, so pokazale, da se matična spojina ali njeni presnovki izločajo v mleko. Posledično ni mogoče izključiti neposrednega učinka (blaga toksičnost) ali posrednega učinka (neprijeten okus).

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

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

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

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Jedro tablete:

laktoza monohidrat  
mikrokristalna celuloza  
hidroksipropilceluloza 100 cP  
krospovidon (tip A)  
stearinska kislina  
premrežen natrijev karmelozat  
hidrogenirano rastlinsko olje  
natrijev lavrilsulfat

#### Filmska obloga:

hipromeloza 15 cP  
polidekstroza  
titanov dioksid (E171)  
smukec  
maltodekstrin  
srednjeveržni trigliceridi  
rumeni železov oksid (E172)  
karmin (E120)  
rdeči železov oksid (E172)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

18 mesecev

Po prvem odprtju plastenke: 30 dni.

#### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

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

#### **6.5 Vrsta obojnine in vsebina**

Aluminij + sušilno sredstvo – aluminijasti pretisni omoti. Velikosti pakiranja po 10, 14, 28, 30, 50, 90 in 100 filmsko obloženih tablet.

Bele plastenke iz polietilena visoke gostote (HDPE) z zelenimi za otroke varnimi zaporkami iz polipropilena (PP) s sušilnim sredstvom. Velikost pakiranja: 30 filmsko obloženih tablet.

Bele večplastne plastenke iz polietilena visoke gostote (HDPE) z zelenimi za otroke varnimi zaporkami iz polipropilena (PP) s sušilnim sredstvom. Velikost pakiranja: 30 filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

#### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

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

### **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Teva Pharma B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nizozemska

### **8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/14/942/006-014

### **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve:

### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

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

## **PRILOGA II**

- A. IZDELOVALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**



## **A. IZDELOVALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**

### Ime in naslov izdelovalcev, odgovornih za sproščanje serij

Merckle GmbH  
Ludwig-Merckle-Strasse 3  
D-89143 Blaubeuren-Weiler  
Nemčija

Pliva Croatia Ltd  
Prilaz baruna Filipovica 25  
10 000 Zagreb  
Hrvaška

TEVA Czech Industries s.r.o.  
Ostravská 29, č.p. 305, Opava - Komárov, -  
747 70,  
Češka

TEVA UK Limited  
BRAMPTON ROAD  
HAMPDEN PARK  
EASTBOURNE,  
EAST SUSSEX, BN22 9AG,  
Velika Britanija

Teva Operations Poland Sp. z o.o.  
ul. Mogilska 80.  
31-546, Krakow  
Poljska

Teva Pharma B.V.  
Swensweg 5  
NL-2031 GA Haarlem  
Nizozemska

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company  
Pallagi út 13  
HU-4042 Debrecen  
Madžarska

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

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

### **• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

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

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

### **• Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Če predložitev PSUR in posodobitev RMP sovpadata, se lahko predložita sočasno.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

**A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**ŠKATLA za pretisne omote**

**1. IME ZDRAVILA**

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

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 75 mg klopidogrela (v obliki hidrogensulfata) in 75 mg acetilsalicilne kisline.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje laktozo. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

14 filmsko obloženih tablet

28 filmsko obloženih tablet

30 filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POMEMBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

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

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

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

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Teva Pharma B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nizozemska

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

EU/1/14/942/001-003

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Teva 75 mg/75 mg

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

**PRETISNI OMOT**

**1. IME ZDRAVILA**

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

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Teva Pharma B.V.

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**ŠKATLA za plastenke**

**1. IME ZDRAVILA**

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

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 75 mg klopidogrela (v obliki hidrogensulfata) in 75 mg acetilsalicilne kisline.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje laktozo. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

30 filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POMEMBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Porabiti v 30 dneh po prvem odprtju plastenke.



**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

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

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

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

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Teva Pharma B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nizozemska

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

EU/1/14/942/004-005

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Teva 75 mg/75 mg

**PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI****NALEPKA PLASTENKE****1. IME ZDRAVILA**

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

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 75 mg klopidogrela (v obliki hidrogensulfata) in 75 mg acetilsalicilne kisline.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje laktozo. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

30 filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Porabiti v 30 dneh po prvem odprtju plastenke.

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

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

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

**11. IME IN NASLOVIMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

EU/1/14/942/004-005

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

## **PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**ŠKATLA za pretisne omote**

### **1. IME ZDRAVILA**

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

### **2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

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

### **3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje laktozo. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

### **4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

10 filmsko obloženih tablet  
14 filmsko obloženih tablet  
28 filmsko obloženih tablet  
30 filmsko obloženih tablet  
50 filmsko obloženih tablet  
90 filmsko obloženih tablet  
100 filmsko obloženih tablet

### **5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

### **7. DRUGA POMEMBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

### **8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

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

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

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

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Teva Pharma B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nizozemska

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

EU/1/14/942/006-012

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Teva 75 mg/100 mg

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

**PRETISNI OMOT**

**1. IME ZDRAVILA**

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

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Teva Pharma B.V.

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

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

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

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

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

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje laktozo. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

30 filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POMEMBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Porabiti v 30 dneh po prvem odprtju plastenke.

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

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

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

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

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Teva Pharma B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nizozemska

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

EU/1/14/942/013-014

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Teva 75 mg/100 mg



**PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI****NALEPKA PLASTENKE****1. IME ZDRAVILA**

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

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

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

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje laktozo. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

30 filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Porabiti v 30 dneh po prvem odprtju plastenke.

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

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

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

**11. IME IN NASLOVIMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

EU/1/14/942/013-014

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

**B. NAVODILO ZA UPORABO**

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

## Navodilo za uporabo

### Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Teva 75 mg/75 mg filmsko obložene tablete klopidogrel in acetilsalicilna kislina

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

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

#### **Kaj vsebuje navodilo:**

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

#### **1. Kaj je zdravilo Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Teva in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Teva vsebuje klopidogrel in acetilsalicilno kislino (ASA) in spada v skupino zdravil, ki se imenujejo zaviralci agregacije trombocitov. Trombociti so zelo majhne strukture v krvi, ki se zlepjajo pri strjevanju krvi. S preprečevanjem tega zlepjanja v nekaterih vrstah krvnih žil (imenovane arterije), zaviralci agregacije trombocitov zmanjšajo možnost nastanka krvnih strdkov (proces se imenuje aterotromboza).

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

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

#### **2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Teva**

##### **Ne jemljite zdravila Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Teva:**

- če ste alergični na klopidogrel, acetilsalicilno kislino (ASA) ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če ste alergični na druga zdravila, imenovana nesteroidna protivnetna zdravila, ki se običajno uporabljajo za zdravljenje bolečin in/ali vnetja mišic ali sklepov,
- če imate obolenje, ki je kombinacija astme, izcedka iz nosu in polipov (vrsta tkivne rače v nosu),
- če imate kakšno bolezen, ki trenutno povzroča krvavitev, kot je razjeda na želodcu ali krvavitev v možganih,

- če imate hudo bolezen jeter,
- če imate hudo bolezen ledvic,
- če ste v zadnjem tromesečju nosečnosti.

### Opozorila in previdnostni ukrepi

Če karkoli od spodaj naštetega velja za vas, morate o tem obvestiti svojega zdravnika, preden vzamete zdravilo Klopido<sup>®</sup>grel/acetilsalicilna kislina Teva:

- če je pri vas prisotno tveganje za krvavitev, kot na primer:
  - bolezen, zaradi katere ste v nevarnosti za notranjo krvavitev (npr. razjeda na želodcu),
  - krvna motnja, zaradi katere ste bolj nagnjeni k notranji krvavitvi (krvavitev v katerakoli tkiva, organe ali sklepe v telesu),
  - nedavna huda poškodba,
  - nedaven kirurški poseg (vključno z zobozdravstvenimi posegi),
  - načrtovan kirurški poseg (vključno z zobozdravstvenimi posegi) v naslednjih sedmih dneh,
- če ste imeli strdek v možganski arteriji (ishemična kap), ki se je pojavil v zadnjih sedmih dneh,
- če imate ledvične ali jetrne bolezni,
- če ste v imeli v preteklosti astmo ali alergijske reakcije, vključno z alergijo na katerokoli zdravilo, ki ste ga jemali,
- če imate protin.

Ko jemljete zdravilo Klopido<sup>®</sup>grel/acetilsalicilna kislina Teva:

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

### Otroci in mladostniki

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

### Druga zdravila in zdravilo Klopido<sup>®</sup>grel/acetilsalicilna kislina Teva

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, vključno s tistimi, ki ste jih dobili brez recepta.

Nekatera druga zdravila lahko vplivajo na uporabo zdravila Klopido<sup>®</sup>grel/acetilsalicilna kislina Teva in obratno.

Obvestite svojega zdravnika, zlasti, če jemljete:

- peroralne antikoagulanse, zdravila proti strjevanju krvi,
- ASA ali kakšno drugo nesteroidno protivnetno zdravilo, ki jih običajno uporabljamo za zdravljenje bolečin in/ali vnetja mišic ali sklepov,
- heparin ali drugo zdravilo v obliki injekcij proti strjevanju krvi,
- omeprazol, esomeprazol ali cimetidin, zdravila za zdravljenje težav z želodcem,
- metotreksat, zdravilo za zdravljenje hude bolezni sklepov (revmatoidnega artritisa) ali bolezni kože (luskavice),

- probenecid, benzbromaron ali sulfipirazon, zdravila za zdravljenje protina,
- flukonazol, vorikonazol, ciprofloksacin ali kloramfenikol, zdravila za zdravljenje bakterijskih in glivičnih okužb,
- fluoksetin, fluvoksamin ali moklobemid, zdravila za zdravljenje depresije,
- karbamazepin ali okskarbazepin, zdravila za zdravljenje nekaterih oblik epilepsije,
- tiklopidin, drugo antiagregacijsko zdravilo.

Če jemljete zdravilo Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Teva **morate prenehati jemati** klopidogrel.

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

### **Nosečnost in dojenje**

Zdravila Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Teva **NE** smete jemati v tretjem tromesečju nosečnosti. Bolje je, da tega zdravila ne jemljete v prvem in drugem tromesečju nosečnosti.

Če ste noseči ali mislite, da ste noseči, morate o tem obvestiti zdravnika ali farmacevta, preden vzamete zdravilo Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Teva. Če med zdravljenjem z zdravilom Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Teva zanosite, se **nemudoma posvetujte s svojim zdravnikom**, saj jemanje zdravila Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Teva med nosečnostjo ni priporočljivo.

Tega zdravila **ne smete jemati** med obdobjem dojenja.

Če dojite ali načrtujete dojenje, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

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

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Zdravilo Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Teva ne bi smelo vplivati na vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev.

### **Zdravilo Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Teva vsebuje laktozo**

Če vam je zdravnik povedal, da ne prenasate nekaterih sladkorjev (npr. laktoze), se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

## **3. Kako jemati zdravilo Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Teva**

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

Priporočeni odmerek je ena tableta zdravila Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Teva na dan, ki jo vzamete s kozarcem vode. Zaužijete jo lahko s hrano ali brez nje.

Zdravilo morate jemati vsak dan ob istem času.

Zdravnik bo glede na vaše stanje določil, koliko časa morate jemati zdravilo Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Teva. Če ste imeli srčno kap morate zdravilo jemati najmanj štiri tedne. Vsekakor morate zdravilo jemati toliko časa, kot vam naroči zdravnik.

**Če ste vzeli večji odmerek zdravila Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Teva, kot bi smeli**  
Zaradi povečanega tveganja krvavitve **nemudoma obiščite svojega zdravnika ali najbližjo ambulanto za nujno zdravniško pomoč.**

**Če ste pozabili vzeti zdravilo Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Teva**

Če ste pozabili vzeti odmerek zdravila Klopido<sup>g</sup>rel/acetilsalicilna kislina Teva in ste se nanj spomnili v 12 urah od običajnega časa jemanja, vzemite tableto takoj. Naslednjo tableto pa vzemite ob običajnem času.

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

**Če ste prenehali jemati zdravilo Klopido<sup>g</sup>rel/acetilsalicilna kislina Teva**  
**Ne prekinite zdravljenja, razen če vam tega ne odredi zdravnik.** Posvetujte se s svojim zdravnikom ali farmacevtom, preden prekinete zdravljenje.

Če vam je zdravnik naročil, da zdravilo nehajte jemati začasno, ga vprašajte, kdaj naj z zdravljenjem ponovno nadaljujete.

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

#### 4. Možni neželeni učinki

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

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

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

**Najpogostejši neželeni učinek med zdravljenjem z zdravilom Klopido<sup>g</sup>rel/acetilsalicilna kislina Teva so krvavitve.** Krvavitve se lahko pojavijo kot krvavitve v želodcu ali črevesju, podplutbe, hematomi (neobičajne krvavitve ali podplutbe pod kožo), krvavitev iz nosu, kri v urinu. Poročali so o majhnem številu primerov krvavitev v očesu, glavi, pljučih ali sklepih.

**Če se pojavi podaljšanje krvavitve v času jemanja zdravila Klopido<sup>g</sup>rel/acetilsalicilna kislina Teva**

Če se urežete ali poškodujete, lahko traja dlje kot običajno, da se vam krvavitev ustavi. To je povezano z načinom delovanja zdravila, saj preprečuje strjevanje krvi. Pri manjših vrezninah ali poškodbah, npr. če se urežete pri britju, to običajno ni zaskrbljujoče. Vendar pa se morate **nemudoma posvetovati s svojim zdravnikom**, če ste glede krvavitve kakorkoli zaskrbljeni (glejte poglavje 2 »Opozorila in previdnostni ukrepi«).

**Drugi neželeni učinki so:**

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

- driska,
- bolečine v trebuhu,
- težave z želodcem ali zgaga.

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

- glavobol,
- želodčna razjeda,
- bruhanje,
- navzea (siljenje na bruhanje),
- zaprtje,
- napihnjenost v želodcu ali črevesju,
- izpuščaji,

- srbenje,
- omotica,
- občutek mravljinčenja in odrevenelosti.

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

- vrtoglavica.

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

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

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

- predrtje razjede,
- zvonjenje v ušesih,
- izguba sluha,
- nenadne smrtno nevarne alergijske reakcije,
- bolezen ledvic,
- nizek krvni sladkor,
- protin (boleči, otekli sklepi, kar povzročijo kristali sečne kisline)
- poslabšanje alergij na hrano.

Poleg tega lahko zdravnik ugotovi tudi spremembe v izvidih preiskav krvi ali urina.

**Poročanje o neželenih učinkih**

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

**5. Shranjevanje zdravila Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Teva**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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



Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

Porabiti v 30 dneh po prvem odprtju plastenke.

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite vidne znake kvarjenja.

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

## 6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### Kaj vsebuje zdravilo Klopido<sup>®</sup>grel/acetilsalicilna kislina Teva

- Zdravilni učinkovini sta klopido<sup>®</sup>grel in acetilsalicilna kislina. Ena tableta vsebuje 75 mg klopido<sup>®</sup>grela (v obliki hidrogensulfata) in 75 mg acetilsalicilne kisline. Druge sestavine zdravila so:
  - Jedro tablete: laktoza monohidrat, mikrokristalna celuloza, hidroksipropilceluloza 100 cP, krospovidon (tip A), stearinska kislina, premrežen natrijev karmelozat, hidrogenirano rastlinsko olje in natrijev lavrilsulfat.
  - Obloga tablete: hipromeloza, polidekstroza, titanov dioksid (E171), kinolinsko rumeno (E104), smukec, maltodekstrin, srednjeveržni trigliceridi in rumeni železov oksid (E172).

### Izgled zdravila Klopido<sup>®</sup>grel/acetilsalicilna kislina Teva in vsebina pakiranja

Klopido<sup>®</sup>grel/acetilsalicilna kislina Teva 75 mg/75 mg filmsko obložene tablete so rumene, filmsko obložene tablete v obliki kapsule. Tablete so dolge 14,0 mm in široke 6,8 mm.

Zdravilo Klopido<sup>®</sup>grel/acetilsalicilna kislina Teva je na voljo v pretisnih omotih v pakiranjih po 14, 28 in 30 filmsko obloženih tablet ali v plastenkah v pakiranju po 30 filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec:

Imetnik dovoljenja za promet:

Teva Pharma B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nizozemska

Izdelovalci:

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company  
Pallagi út 13  
4042 Debrecen  
Madžarska

TEVA UK Ltd  
Brampton Road  
Hampden Park  
Eastbourne  
East Sussex, BN22 9AG  
Velika Britanija

Teva Pharma B.V.  
Swensweg 5

2031 GA Haarlem  
Nizozemska

Teva Czech Industries s.r.o.  
Ostravska 29, c.p. 305  
74770 Opava-Komarov  
Česka

Teva Operations Poland Sp. z.o.o.  
ul. Mogilska 80  
31-546 Krakow  
Poljska

Merckle GmbH  
Ludwig-Merckle-Straße 3  
89143 Blaubeuren  
Nemčija

Pliva Croatia Ltd  
Prilaz baruna Filipovica 25  
10 000 Zagreb  
Hrvaška

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

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +353 51 321740

**Deutschland**

Teva gmbH  
Tel: +49 731 402 08

**Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 800 0228 400

**Eesti**

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech Eesti filiaal  
Tel: +372 661 0801

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 6677 55 90

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs gmbH  
Tel: +43 1 97007 0

**España**

Teva Pharma S.L.U.  
Tél: +34 91 387 32 80

**France**

Teva Santé  
Tél: +33 1 55 91 7800

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +353 51 321 740

**Ísland**

ratiopharm Oy  
Sími: +358 20 180 5900

**Italia**

Teva Italia S.r.l.  
Tel: +39 028 917 981

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

Teva Pharmaceuticals S.R.L  
Tel: +4021 230 6524

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

ratiopharm Oy  
Puh/Tel: +358 20 180 5900

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42 12 11 00

**United Kingdom**

Teva UK Limited  
Tel: +44 1977 628 500

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne <MM/LLLL>

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

## Navodilo za uporabo

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

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

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

#### **Kaj vsebuje navodilo:**

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

#### **1. Kaj je zdravilo Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Teva in za kaj ga uporabljamo**

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

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

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

#### **2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Teva**

##### **Ne jemljite zdravila Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Teva:**

- če ste alergični na klopidogrel, acetilsalicilno kislino (ASA) ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če ste alergični na druga zdravila, imenovana nesteroidna protivnetna zdravila, ki se običajno uporabljajo za zdravljenje bolečin in/ali vnetja mišic ali sklepov,
- če imate obolenje, ki je kombinacija astme, izcedka iz nosu in polipov (vrsta tkivne rače v nosu),
- če imate kakšno bolezen, ki trenutno povzroča krvavitev, kot je razjeda na želodcu ali krvavitev v možganih,
- če imate hudo bolezen jeter,

- če imate hudo bolezen ledvic,
- če ste v zadnjem tromesečju nosečnosti.

### Opozorila in previdnostni ukrepi

Če karkoli od spodaj naštetega velja za vas, morate o tem obvestiti svojega zdravnika, preden vzamete zdravilo Klopido<sup>®</sup>grel/acetilsalicilna kislina Teva:

- če je pri vas prisotno tveganje za krvavitev, kot na primer:
  - bolezen, zaradi katere ste v nevarnosti za notranjo krvavitev (npr. razjeda na želodcu),
  - krvna motnja, zaradi katere ste bolj nagnjeni k notranji krvavitvi (krvavitev v katerakoli tkiva, organe ali sklepe v telesu),
  - nedavna huda poškodba,
  - nedaven kirurški poseg (vključno z zobozdravstvenimi posegi),
  - načrtovan kirurški poseg (vključno z zobozdravstvenimi posegi) v naslednjih sedmih dneh,
- če ste imeli strdek v možganski arteriji (ishemična kap), ki se je pojavil v zadnjih sedmih dneh,
- če imate ledvične ali jetrne bolezni,
- če ste v imeli v preteklosti astmo ali alergijske reakcije, vključno z alergijo na katerokoli zdravilo, ki ste ga jemali,
- če imate protin.

Ko jemljete zdravilo Klopido<sup>®</sup>grel/acetilsalicilna kislina Teva:

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

### Otroci in mladostniki

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

### Druga zdravila in zdravilo Klopido<sup>®</sup>grel/acetilsalicilna kislina Teva

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, vključno s tistimi, ki ste jih dobili brez recepta. Nekatera druga zdravila lahko vplivajo na uporabo zdravila Klopido<sup>®</sup>grel/acetilsalicilna kislina Teva in obratno.

Obvestite svojega zdravnika, zlasti, če jemljete:

- peroralne antikoagulanse, zdravila proti strjevanju krvi,
- ASA ali kakšno drugo nesteroidno protivnetno zdravilo, ki jih običajno uporabljamo za zdravljenje bolečin in/ali vnetja mišic ali sklepov,
- heparin ali drugo zdravilo v obliki injekcij proti strjevanju krvi,
- omeprazol, esomeprazol ali cimetidin, zdravila za zdravljenje težav z želodcem,
- metotreksat, zdravilo za zdravljenje hude bolezni sklepov (revmatoidnega artritisa) ali bolezni kože (luskavice),
- probenecid, benzbromaron ali sulfipirazon, zdravila za zdravljenje protina,

- flukonazol, vorikonazol, ciprofloksacin ali kloramfenikol, zdravila za zdravljenje bakterijskih in glivičnih okužb,
- fluoksetin, fluvoksamin ali moklobemid, zdravila za zdravljenje depresije,
- karbamazepin ali okskarbazepin, zdravila za zdravljenje nekaterih oblik epilepsije,
- tiklopidin, drugo antiagregacijsko zdravilo.

Če jemljete zdravilo Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Teva **morate prenehati jemati** klopidogrel.

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

### **Nosečnost in dojenje**

Zdravila Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Teva **NE** smete jemati v tretjem tromesečju nosečnosti. Bolje je, da tega zdravila ne jemljete v prvem in drugem tromesečju nosečnosti.

Če ste noseči ali mislite, da ste noseči, morate o tem obvestiti zdravnika ali farmacevta, preden vzamete zdravilo Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Teva. Če med zdravljenjem z zdravilom Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Teva zanosite, se **nemudoma posvetujte s svojim zdravnikom**, saj jemanje zdravila Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Teva med nosečnostjo ni priporočljivo.

Tega zdravila **ne smete jemati** med obdobjem dojenja.

Če dojite ali načrtujete dojenje, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

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

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Zdravilo Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Teva ne bi smelo vplivati na vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev.

### **Zdravilo Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Teva vsebuje laktozo**

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

## **3. Kako jemati zdravilo Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Teva**

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

Priporočeni odmerek je ena tableta zdravila Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Teva na dan, ki jo vzamete s kozarcem vode. Zaužijete jo lahko s hrano ali brez nje.

Zdravilo morate jemati vsak dan ob istem času.

Zdravnik bo glede na vaše stanje določil, koliko časa morate jemati zdravilo Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Teva. Če ste imeli srčno kap morate zdravilo jemati najmanj štiri tedne. Vsekakor morate zdravilo jemati toliko časa, kot vam naroči zdravnik.

**Če ste vzeli večji odmerek zdravila Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Teva, kot bi smeli**  
Zaradi povečanega tveganja krvavitve **nemudoma obiščite svojega zdravnika ali najbližjo ambulanto za nujno zdravniško pomoč.**

### **Če ste pozabili vzeti zdravilo Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Teva**

Če ste pozabili vzeti odmerek zdravila Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Teva in ste se nanj spomnili v 12 urah od običajnega časa jemanja, vzemite tableto takoj. Naslednjo tableto pa vzemite ob običajnem času.

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

**Če ste prenehali jemati zdravilo Klopido<sup>®</sup>grel/acetilsalicilna kislina Teva**

**Ne prekinite zdravljenja, razen če vam tega ne odredi zdravnik.** Posvetujte se s svojim zdravnikom ali farmacevtom, preden prekinete zdravljenje.

Če vam je zdravnik naročil, da zdravilo nehajte jemati začasno, ga vprašajte, kdaj naj z zdravljenjem ponovno nadaljujete.

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

#### **4. Možni neželeni učinki**

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

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

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

**Najpogostejši neželeni učinek med zdravljenjem z zdravilom Klopido<sup>®</sup>grel/acetilsalicilna kislina Teva so krvavitve.** Krvavitve se lahko pojavijo kot krvavitve v želodcu ali črevesju, podplutbe, hematomi (neobičajne krvavitve ali podplutbe pod kožo), krvavitev iz nosu, kri v urinu. Poročali so o majhnem številu primerov krvavitev v očesu, glavi, pljučih ali sklepih.

**Če se pojavi podaljšanje krvavitve v času jemanja zdravila Klopido<sup>®</sup>grel/acetilsalicilna kislina Teva**

Če se urežete ali poškodujete, lahko traja dlje kot običajno, da se vam krvavitev ustavi. To je povezano z načinom delovanja zdravila, saj preprečuje strjevanje krvi. Pri manjših vrezninah ali poškodbah, npr. če se urežete pri britju, to običajno ni zaskrbljujoče. Vendar pa se morate **nemudoma posvetovati s svojim zdravnikom**, če ste glede krvavitve kakorkoli zaskrbljeni (glejte poglavje 2 »Opozorila in previdnostni ukrepi«).

**Drugi neželeni učinki so:**

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

- driska,
- bolečine v trebuhu,
- težave z želodcem ali zgaga.

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

- glavobol,
- želodčna razjeda,
- bruhanje,
- navzea (siljenje na bruhanje),
- zaprtje,
- napihnenost v želodcu ali črevesju,
- izpuščaji,
- srbenje,
- omotica,
- občutek mravljinčenja in odrevenelosti.

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

- vrtoglavica.

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

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

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

- predrtje razjede,
- zvonjenje v ušesih,
- izguba sluha,
- nenadne smrtno nevarne alergijske reakcije,
- bolezen ledvic,
- nizek krvni sladkor,
- protin (boleči, otekli sklepi, kar povzročijo kristali sečne kisline),
- poslabšanje alergij na hrano.

Poleg tega lahko zdravnik ugotovi tudi spremembe v izvidih preiskav krvi ali urina.

**Poročanje o neželenih učinkih**

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

**5. Shranjevanje zdravila Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Teva**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.



Porabiti v 30 dneh po prvem odprtju plastenke.

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite vidne znake kvarjenja.

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

## 6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### Kaj vsebuje zdravilo Klopido<sup>®</sup>grel/acetilsalicilna kislina Teva

- Zdravilni učinkovini sta klopido<sup>®</sup>grel in acetilsalicilna kislina.  
Ena tableta vsebuje 75 mg klopido<sup>®</sup>grela (v obliki hidrogensulfata) in 100 mg acetilsalicilne kisline.
- Druge sestavine zdravila so:
  - Jedro tablete: laktoza monohidrat, mikrokristalna celuloza, hidroksipropilceluloza 100 cP, krospovidon (tip A), stearinska kislina, premrežen natrijev karmelozat, hidrogenirano rastlinsko olje in natrijev lavrilsulfat.
  - Obloga tablete: hipromeloza, polidekstroza, titanov dioksid (E171), smukec, maltodekstrin, srednjeveržni trigliceridi, rumeni železov oksid (E172), karmin (E120), rdeči železov oksid (E172).

### Izgled zdravila Klopido<sup>®</sup>grel/acetilsalicilna kislina Teva in vsebina pakiranja

Klopido<sup>®</sup>grel/acetilsalicilna kislina Teva 75 mg/100 mg filmsko obložene tablete so svetlo roza do roza, filmsko obložene tablete v obliki kapsule. Tablete so dolge 14,0 mm in široke 6,8 mm.

Zdravilo Klopido<sup>®</sup>grel/acetilsalicilna kislina Teva je na voljo v pretisnih omotih v pakiranjih po 10, 14, 28, 30, 50, 90 in 100 filmsko obloženih tablet ali v plastenkah v pakiranju po 30 filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec:

Imetnik dovoljenja za promet:

Teva Pharma B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nizozemska

Izdelovalci:

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company  
Pallagi út 13  
4042 Debrecen  
Madžarska

TEVA UK Ltd  
Brampton Road  
Hampden Park  
Eastbourne  
East Sussex, BN22 9AG  
Velika Britanija

Teva Pharma B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nizozemska

Teva Czech Industries s.r.o.  
Ostravska 29, c.p. 305  
74770 Opava-Komarov  
Češka

Teva Operations Poland Sp. z.o.o.  
ul. Mogilska 80  
31-546 Krakow  
Poljska

Merckle GmbH  
Ludwig-Merckle-Straße 3  
89143 Blaubeuren  
Nemčija

Pliva Croatia Ltd  
Prilaz baruna Filipovica 25  
10 000 Zagreb  
Hrvaška

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

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +353 51 321740

**Deutschland**

Teva gmbH  
Tel: +49 731 402 08

**Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 800 0228 400

**Eesti**

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech Eesti filiaal  
Tel: +372 661 0801

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 6677 55 90

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs gmbH  
Tel: +43 1 97007 0

**España**

Teva Pharma S.L.U.  
Tél: +34 91 387 32 80

**France**

Teva Santé  
Tél: +33 1 55 91 7800

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +353 51 321 740

**Ísland**

ratiopharm Oy  
Sími: +358 20 180 5900

**Italia**

Teva Italia S.r.l.  
Tel: +39 028 917 981

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

Teva Pharmaceuticals S.R.L  
Tel: +4021 230 6524

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

ratiopharm Oy  
Puh/Tel: +358 20 180 5900

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42 12 11 00

**United Kingdom**

Teva UK Limited  
Tel: +44 1977 628 500

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne <MM/LLLL>

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