

PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

1. IME ZDRAVILA

Klopidogrel ratiopharm 75 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vsaka filmsko obložena tableta vsebuje 75 mg klopidogrela v obliki klopidogreljevega besilata. Pomožne snovi z znanim učinkom: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 3,80 mg hidrogeniranega ricinusovega olja.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta.

Bele do belkaste, marmorirane, okrogle, bikonveksne filmsko obložene tablete

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Klopidogrel je indiciran pri odraslih za preprečevanje aterosklotičnih dogodkov pri:

- bolnikih z miokardnim infarktom (od nekaj dni do manj kot 35 dni), ishemično kapjo (od 7 dni do manj kot 6 mesecev) ali dokazano periferno arterijsko boleznijo.

Za dodatne informacije glejte poglavje 5.1.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

- Odrasli in starostniki
Klopidogrel se mora dajati kot enkratni dnevni odmerek 75 mg.
Če bolnik izpusti odmerek:
 - če je zamuda manj kot 12 ur po pravem času: bolnik naj odmerek vzame takoj, potem pa naslednji odmerek ob pravem času.
 - če je zamuda več kot 12 ur: bolnik naj naslednji odmerek vzame ob pravem času; odmerka ne sme podvojiti.
- Pediatrična populacija
Klopidogrel naj se pri otrocih ne uporablja iz razlogov, ki zadevajo učinkovitost (glejte poglavje 5.1.).
- Okvara ledvic
Terapevtske izkušnje pri bolnikih z okvaro ledvic so omejene (glejte poglavje 4.4).
- Okvara jeter
Terapevtske izkušnje pri bolnikih z zmerno boleznijo jeter, ki imajo lahko hemoragično diatezo, so omejene (glejte poglavje 4.4).

Način uporabe

Za peroralno uporabo
Bolnik lahko zdravilo vzame s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Krvavitve in hematološke motnje

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

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

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

Trombotična trombocitopenična purpura (TTP)

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

Nedavna ishemična kap

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

Citokrom P450 2C19 (CYP2C19)

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

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

Navzkrižna alergija

Pri bolnikih je treba preveriti anamnezo preobčutljivosti na druge tienopiridine (kot sta npr. tiklopidin in prasugrel), ker so poročali o navzkrižnih alergijah med tienopiridini (glejte poglavje 4.8). Pri tistih bolnikih, ki so že kazali znake preobčutljivosti na druge tienopiridine, je treba spremljati znake preobčutljivosti na klopidogrel skozi celotno terapijo.

Ledvična okvara

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

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Jetrna okvara

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

Pomožne snovi

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Peroralni antikoagulanti: sočasna uporaba klopidogetrela s peroralnimi antikoagulanti ni priporočljiva, ker lahko poveča intenzivnost krvavitvev (glejte poglavje 4.4). Uporaba 75 mg klopidogetrela na dan ni spremenila farmakokinetike S-varfarina (substrata CYP2C9) ali internacionalnega normaliziranega razmerja (INR) pri bolnikih, ki so dolgotrajno prejeli varfarin. Vendar pa sočasna uporaba klopidogetrela in varfarina poveča tveganje krvavitvev zaradi neodvisnih vplivov na hemostazo.

Zaviralci glikoproteina IIb/IIIa: klopidogetrel moramo uporabljati previdno pri bolnikih, ki prejema sočasno zaviralce glikoproteina IIb/IIIa (glejte poglavje 4.4).

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

Trombolitiki: varnost sočasne uporabe klopidogetrela, fibrinsko specifičnih ali fibrinsko nespecifičnih trombolitikov in heparinov je bila ovrednotena pri bolnikih z akutnim miokardnim infarkt. Incidenca klinično pomembnih krvavitvev je bila podobna tisti, ki so jo opazili pri uporabi trombolitikov in heparina sočasno z ASA (glejte poglavje 4.8).

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

Drugo sočasno zdravljenje:

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

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

Zaviralci protonske črpalke (PPI):

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

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

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

Ni dokazov, da druga zdravila za zmanjševanje želodčne kisline, npr. antagonisti histaminskih receptorjev H₂ (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 proučili potencial za farmakodinamične in farmakokinetične interakcije. Pri sočasni uporabi klopidogetrela z atenololom, nifedipinom, ali z obema - atenololom in nifedipinom - niso opazili nobenih klinično pomembnih farmakodinamičnih interakcij. Poleg tega na farmakodinamično aktivnost klopidogetrela ni pomembno vplivala sočasna uporaba fenobarbitala ali estrogena.

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

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

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

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

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

Dojenje

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

Plodnost

Študije na živalih niso pokazale, da bi klopidogrel vplival na plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

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

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Varnost klopidogrela so vrednotili v obdobju 1 leta ali več. Klinično pomembni neželeni učinki, zabeleženi v študiji CAPRIE, so predstavljeni spodaj. V celoti je bil klopidogrel v odmerku 75 mg/dan v študiji CAPRIE, primerljiv z ASA v odmerku 325 mg/dan, ne glede na starost, spol ali raso. Poleg neželenih učinkov v kliničnih študijah so bili neželeni učinki prijavljeni tudi spontano.

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

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

Tabelarni seznam neželenih učinkov

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

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki, neznan*
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		Trombocitopenija, levkopenija, eozinofilija	Nevtropenija, vključno s hudo nevtropenijo	Trombotična trombocitopenična purpura (TTP) (glejte poglavje 4.4), aplastična anemija, pancitopenija, agranulocitoza, huda trombocitopenija, granulocitopenija, anemija
Bolezni imunskega sistema				Serumska bolezen, anafilaktoidne reakcije, navzkrižna preobčutljivost med tienopiridini (kot sta tiklopidin in prasugrel) (glejte poglavje 4.4)*
Psihiatrične motnje				Halucinacije, zmedenost

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki, neznan*
Bolezni živčevja		Intrakranialna krvavitev (opisani so primeri s smrtnim izidom), glavobol, parestezije, omotica		Motnje okusa
Očesne bolezni		Krvavitve v očesu (veznica, oko, mrežnica)		
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			Vrtoglavica	
Žilne bolezni	Hematom			Resne krvavitve, krvavitev operacijske rane, vaskulitis, hipotenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Epistaksa			Krvavitve v dihalih (hemoptiza, pljučna krvavitev), bronhospazem, intersticijski pnevmonitis
Bolezni prebavil	Krvavitev v prebavila, driska, bolečine v trebuhu, dispepsija	Želodčna razjeda in razjeda na dvanajstniku, gastritis, bruhanje, navzea, zaprtje, flatulenca	Retroperitonealna krvavitev	Krvavitev v prebavila in retroperitonealna krvavitev s smrtnim izidom, pankreatitis, kolitis (vključno z ulceroznim ali limfocitnim kolitisom), stomatitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov				Akutna odpoved jeter, hepatitis, nenormalni testi jetrne funkcije
Bolezni kože in podkožja	Modrice	Izpuščaj, srbenje, kožne krvavitve (purpura)		Bulozen dermatitis (toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem), angioedem, z zdravili povzročeni sindrom preobčutljivosti (sindrom DIHS, Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome), kožni izpuščaj z eozinofilijo in sistemskimi simptomi, kot posledica zdravljenja z zdravilom (sindrom DRESS, Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms), eritematozen izpuščaj, urtikarija, ekcem, lihen planus

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

* Podatki se nanašajo na klopidogrel s pogostnostjo »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

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

Antidot farmakološkemu delovanju klopidozela ni znan. Če se zahteva takojšnje korigiranje podaljšane časa krvavitve, lahko transfuzija trombocitov deluje reverzno na učinek klopidozela.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Mehanizem delovanja

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

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

Farmakodinamični učinki

Večkratni odmerki po 75 mg na dan tvorijo pomembno zaviranje z ADP sprožene agregacije trombocitov od prvega dne. To se progresivno povečuje in doseže stanje dinamičnega ravnovesja ("steady state") med 3. in 7. dnem. V stanju dinamičnega ravnovesja je bila povprečno opažena raven zaviranja z odmerkom 75 mg na dan med 40 % in 60 %. Agregacija trombocitov in čas krvavitve sta se postopoma vrnila na izhodiščno vrednost, na splošno v 5 dneh po ukinitvi zdravljenja.

Klinična učinkovitost in varnost

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

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

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

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

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

Pediatrična populacija

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

Randomizirana dvojno slepa študija vzporednih skupin (CLARINET) je zajela 906 pediatričnih bolnikov (novorojenčkov in dojenčkov) s cianotično prirojeno srčno hibo, paliativno oskrbljeno s sistemsko-pljučnim arterijskim spojem (šantom). Bolnike so randomizirali na prejemanje klopidogetela 0,2 mg/kg ($n = 467$) ali placeba ($n = 439$) obenem s sočasnim osnovnim zdravljenjem do tedaj, ko je bila opravljena operacija druge stopnje. Povprečni čas med paliativno oskrbo s spojem in prvo uporabo raziskovanega zdravila je bil 20 dni. Približno 88 % bolnikov je sočasno prejelo ASA (v razponu od 1 do 23 mg/kg/dan). Med skupinama ni bilo značilnih razlik v primarnem sestavljenem opazovanem dogodku, ki je obsegal smrt, trombozo spoja ali srčno intervencijo pred starostjo 120 dni po dogodku, za katerega je bilo ocenjeno, da je trombotične narave: v skupini s klopidogetelom je bilo takšnih 89 (19,1 %) in v skupini s placebom 90 (20,5 %) (glejte poglavje 4.2). Najpogosteje opisani neželeni učinek tako v skupini s klopidogetelom kot v skupini s placebom je bila krvavitev, vendar se pojavljanje krvavitve med skupinama ni značilno razlikovalo. Med dolgoročnim varnostnim spremljanjem te študije je 26 bolnikov, ki so pri enem letu starosti še vedno imeli spoj, prejelo klopidogetel do 18. meseca starosti. Med tem dolgoročnim spremljanjem niso ugotovili novih težav ali zadržkov v zvezi z varnostjo.

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po enkratnem in večkratnih peroralnih odmerkih 75 mg na dan se klopidogetel hitro absorbira.

Povprečna največja koncentracija nespremenjenega klopidogetela v plazmi (približno 2,2–2,5 ng/ml po enem 75-mg peroralnem odmerku) se je pojavila približno 45 minut po odmerjanju. Absorpcija je najmanj 50 %, na podlagi metabolitov klopidogetela, izločenih z urinom.

Distribucija

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

Biotransformacija

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

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

Eliminacija

Po peroralnem odmerku s ^{14}C -označenega 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 metabolita 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 antitrombocitno delovanje, merjeno s preskusi agregacije trombocitov *ex vivo*, se razlikuje glede na genotip CYP2C19.

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

Opravljen je bil navzkrižna študija 40 zdravih preiskovancev, po 10 v vsaki od štirih metabolizatorskih skupin s CYP2C19 (ultrahitri, dobri, srednji, slabi). Študija je ocenila farmakokinetiko in antiagregacijski odziv po uporabi odmerka 300 mg in potem 75 mg/dan ter 600 mg in potem 150 mg/dan, vsako od obeh shem skupaj 5 dni (stanje dinamičnega ravnovesja). Med ultrahitrimi, dobrimi in srednjimi metabolizatorji niso ugotovili bistvenih razlik v izpostavljenosti aktivnemu presnovku in povprečnem zavrtju agregacije trombocitov (IPA). Pri slabih metabolizatorjih je bila izpostavljenost aktivnemu presnovku za 63 do 71 % manjša kot pri dobrih metabolizatorjih. Po odmerni shemi 300 mg/75 mg se je antiagregacijski odziv pri slabih metabolizatorjih zmanjšal: povprečno IPA (5 μ M ADP) je bilo 24 % (24 ur) in 37 % (5. dan) v primerjavi z 39 % (24 ur) in 58 % (5. dni) pri dobrih metabolizatorjih ter 37 % (24 ur) in 60 % (5. dan) pri srednjih metabolizatorjih. Ko so slabi metabolizatorji prejeli shemo 600 mg/150 mg, je bila izpostavljenost aktivnemu presnovku večja kot s shemo 300 mg/75 mg. Poleg tega je bilo IPA 32 % (24 ur) in 61 % (5. dan), kar je več kot pri slabih metabolizatorjih, ki so prejeli shemo 300 mg/75 mg, in podobno kot pri drugih metabolizatorskih skupinah s CYP2C19, ki so prejemale shemo 300 mg/75 mg. Ustrezna 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, 335 bolnikov, zdravljenih s klopidogrelom in v stanju dinamičnega ravnovesja. Pokazala je, da se je v primerjavi z dobrimi metabolizatorji izpostavljenost aktivnemu presnovku pri srednjih metabolizatorjih za 28 % zmanjšala, pri slabih metabolizatorjih se je zmanjšala za 72 %, zavrtje agregacije trombocitov (5 μ M ADP) pa se je zmanjšalo tako, da je bila razlika IPA v primerjavi z dobrimi metabolizatorji pri prvih 5,9 % in pri drugih 21,4 %.

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

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

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

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

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

Posebne skupine bolnikov

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

Okvara ledvic

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

Okvara jeter

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

Rasa

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

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

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

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

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

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

jedro tablete:

makrogol 6000
mikrokristalna celuloza (E460)
krosповidon (vrsta A)
hidrogenirano ricinusovo olje

filmska obloga:

makrogol 6000
etilceluloza (E462)
titanov dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalnih pretisnih oмотih za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Alu/Alu pretisni oмотi, ki vsebujejo 7, 14, 28, 30, 50, 84, 90 in 100 filmsko obloženih tablet v kartonskih škatlah.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Archie Samuel s.r.o.
Slunná 16
61700 Brno
Češka

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

EU/1/09/554/002- škatle s 14 filmsko obloženimi tabletami v aluminijastih pretisnih omotih
EU/1/09/554/004 - škatle z 28 filmsko obloženimi tabletami v aluminijastih pretisnih omotih
EU/1/09/554/006 - škatle s 30 filmsko obloženimi tabletami v aluminijastih pretisnih omotih
EU/1/09/554/009 - škatle s 50x1 filmsko obloženimi tabletami v aluminijastih pretisnih omotih
EU/1/09/554/010 - škatle z 84 filmsko obloženimi tabletami v aluminijastih pretisnih omotih
EU/1/09/554/012 - škatle z 90 filmsko obloženimi tabletami v aluminijastih pretisnih omotih
EU/1/09/554/014 - škatle s 100 filmsko obloženimi tabletam v aluminijastih pretisnih omotih
EU/1/09/554/019 - škatle s 7 filmsko obloženimi tabletami v aluminijastih pretisnih omotih

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

23. september 2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

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

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE 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. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serij

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Strasse 3
89143 Blaubeuren
Nemčija

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

Sistem farmakovigilance

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

Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

V času pridobitve dovoljenja za promet z zdravilom se za to zdravilo predložitev redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila ne zahteva. Vendar pa mora imetnik dovoljenja za promet za to zdravilo predložiti redno posodobljena poročila o varnosti zdravila, če je zdravilo vključeno v seznam referenčnih datumov Unije (seznam EURD), opredeljen v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES in objavljen na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

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

Načrt za obvladovanje tveganja

Navedba smiselno ni potrebna.

Vloga temelji na referenčnem zdravilu, za katerega niso bila ugotovljena varnostna vprašanja, ki bi zahtevala dodatne aktivnosti za zmanjšanje tveganja.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

A. OZNAČEVANJE

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Klopidogrel ratiopharm 75 mg filmsko obložene tablete
klopidogrel

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

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

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

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

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

7 filmsko obloženih tablet
14 filmsko obloženih tablet
28 filmsko obloženih tablet
30 filmsko obloženih tablet
50 filmsko obloženih tablet
84 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 POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalnem pretisnem omotu za zagotovitev zaščite pred vlago.

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

Archie Samuel s.r.o.
Slunná 16
61700 Brno
Češka

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

EU/1/09/554/001	14 tablet
EU/1/09/554/002	28 tablet
EU/1/09/554/003	30 tablet
EU/1/09/554/004	50 tablet
EU/1/09/554/005	84 tablet
EU/1/09/554/006	90 tablet
EU/1/09/554/007	100 tablet
EU/1/09/554/008	7 tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

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

Klopido^grel ratiopharm 75 mg

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

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Klopidogrel ratiopharm 75 mg filmsko obložene tablete
klopidogrel

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Archie Samuel s.r.o.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Klopidogrel ratiopharm 75 mg filmsko obložene tablete klopidogrel

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

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

Klopidogrel ratiopharm vsebuje zdravilno učinkovino klopidogrel, ki spada v skupino zdravil, ki se imenujejo zaviralci agregacije trombocitov. Trombociti so zelo majhne strukture, ki se zlepljajo pri strjevanju krvi. S preprečevanjem tega zlepljanja, zaviralci agregacije trombocitov zmanjšajo možnost nastanka krvnih strdkov (proces se imenuje tromboza).

Zdravilo Klopidogrel ratiopharm jemljejo odrasli za preprečevanje nastanka krvnih strdkov (trombov) v odtelih krvnih žilah (arterijah), proces je znan kot aterotromboza in lahko vodi do aterotrombotičnih dogodkov (kot so kap, srčni napad ali smrt).

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

- imate stanje odtelih arterij (znano tudi kot ateroskleroza), in
- ste predhodno doživeli srčni napad, kap ali imeli stanje, ki je znano kot periferna arterijska bolezen (moten krvni pretok v rokah ali nogah, ki ga povzroči zapora žil)

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Klopidogrel ratiopharm

Ne jemljite zdravila Klopidogrel ratiopharm:

- če ste alergični na klopidogrel ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če imate zdravstveno stanje, ki trenutno povzroča krvavitev, kot je rana na želodcu ali krvavitev v možganih;
- če imate hudo jetrno obolenje.

Če menite, da se kar koli od navedenega nanaša na vas, ali če ste kakor koli v dvomih, se posvetujte s svojim zdravnikom, preden boste vzeli Klopidogrel ratiopharm.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Klopidogrel ratiopharm se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, če katero koli od spodaj navedenih stanj velja za vas:

- če imate tveganje za krvavitev, kot je:
 - zdravstveno stanje s tveganjem za notranjo krvavitev (kot je rana na želodcu)
 - krvna motnja, zaradi katere ste bolj nagnjeni k notranji krvavitvi (krvavitev v tkivih, organih ali sklepih vašega telesa).
 - nedavna huda poškodba
 - nedaven kirurški poseg (vključno na zobeh)
 - načrtovan kirurški poseg (vključno na zobeh) v naslednjih 7 dneh
- če ste imeli strdek v možganski arteriji (ishemična kap), ki se je pojavil v zadnjih sedmih dneh
- če imate ledvične ali jetrne bolezni
- če ste imeli alergijo ali alergijsko reakcijo na katero koli zdravilo, ki ste ga jemali

Ko jemljete zdravilo Klopidogrel ratiopharm:

- morate povedati zdravniku, če imate predvideno kakšno operacijo (vključno z zobozdravstvenim posegom).
- morate takoj povedati zdravniku, 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 ponavadi, če se urežete ali poškodujete. To je povezano z načinom delovanja zdravila, saj le to preprečuje strjevanje krvi. Pri manjših urezninah ali poškodbah, npr. če se urežete pri britju, navadno ni razloga za skrb. Če pa vas glede krvavitve skrbi, se nemudoma posvetujte z zdravnikom (glejte poglavje 4 »Možni neželeni učinki«).
- lahko vaš zdravnik naroči preiskave krvi.

Otroci

Ne dajajte tega zdravila otrokom, ker ne deluje.

Druga zdravila in zdravilo Klopidogrel ratiopharm

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete/uporabljate, ste pred kratkim jemali/uporabljali ali pa boste morda začeli jemati/uporabljati katero koli drugo zdravilo.

Nekatera druga zdravila lahko vplivajo na uporabo zdravila Klopidogrel ratiopharm in obratno.

Še posebej pomembno je, da obvestite zdravnika, če jemljete

- peroralne antikoagulate, zdravila, ki preprečujejo nastanek krvnih strdkov,
- nesteroidna protivnetna zdravila, ki se običajno uporabljajo za lajšanje bolečine in/ali vnetja mišic ali sklepov,
- heparin, ali katero koli drugo zdravilo v obliki injekcij, ki se uporablja za zmanjševanje strjevanja krvi,
- omeprazol, esomeprazol ali cimetidin, zdravila za zdravljenje težav z želodcem,
- flukonazol, vorikonazol, ciprofloksacin ali klorampfenikol, zdravila za zdravljenje bakterijskih in glivičnih okužb,
- fluoksetin, fluvoksamin ali moklobemid, zdravila za zdravljenje depresije,
- karbamazepin ali oksakarbazepin, zdravila za zdravljenje nekaterih oblik epilepsije,
- tiklopidin, druga antiagregacijska zdravila.

Acetilsalicilna kislina, učinkovina, ki je prisotna v številnih zdravilih, ki se uporabljajo za lajšanje bolečine in zniževanje zvišane telesne temperature: Priložnostna uporaba acetilsalicilne kisline (ne več kot 1.000 mg v katerem koli 24 urnem obdobju) na splošno ne bi smela povzročati težav, vendar pa se morate o daljši uporabi v drugih okoliščinah posvetovati s svojim zdravnikom.

Zdravilo Klopidogrel ratiopharm skupaj s hrano in pijačo

Zdravilo Klopidogrel ratiopharm lahko jemljete s hrano ali brez nje.

Nosečnost in dojenje

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

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

Med jemanjem tega zdravila ne smete dojit.

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

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

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

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

Zdravila Klopidogrel ratiopharm vsebuje hidrogenirano ricinusovo olje

To lahko povzroči želodčne motnje ali drisko.

3. Kako jemati zdravilo Klopidogrel ratiopharm

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

Priporočeni odmerek je ena 75-mg tableta zdravila Klopidogrel ratiopharm na dan, ki jo lahko vzamete s hrano ali brez nje; odmerek morate jemati vsak dan ob istem času.

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

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

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

Če ste pozabili vzeti zdravilo Klopidogrel ratiopharm

Če pozabite vzeti odmerek zdravila Klopidogrel ratiopharm in se nanj spomnite do 12 ur po ustaljenem času, takoj vzemite tableto in nato vzemite naslednjo tableto spet ob ustaljenem času jemanja. Če pozabite za več kot 12 ur, preprosto vzemite naslednji enkratni odmerek ob ustaljenem času. Ne vzemite dvojnega odmerka, da bi nadomestili izpuščeno tableto.

Če ste prenehali jemati zdravilo Klopidogrel ratiopharm

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

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 z 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 izpuščaj, srbenje in mehurji na koži. To so lahko znaki alergijske reakcije.

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

Če doživite podaljšanje krvavitve v času jemanja zdravila Klopido-grel ratiopharm. Če se urežete ali poškodujete, lahko traja dlje kot običajno, da se vam krvavitev ustavi. To je povezano z načinom delovanja zdravila, saj preprečuje strjevanje krvi. Pri manjših vrezninah ali poškodbah, npr. če se urežete ali brijete, to navadno ni zaskrbljujoče. Vendar pa se morate takoj posvetovati s svojim zdravnikom, če ste glede krvavitve v kakršnih koli dvomih (glejte poglavje 2 »Opozorila in previdnostni ukrepi«).

Drugi neželeni učinki vključujejo:

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

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

Redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov):
vrto- glavica.

Zelo redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov):
zlatenica, huda bolečina v trebuhu z ali brez bolečine v hrbtu, zvišana telesna temperatura, težave pri dihanju, ki so včasih povezane s kašljem, splošne alergijske reakcije (na primer, splošni občutek toplote z nenadnim nelagodjem do nezavesti), oteklina v ustih, mehurji na koži, kožna alergija, vnetje v ustih (stomatitis), znižanje krvnega tlaka, zmedenost, halucinacije, bolečine v sklepih, bolečine v mišicah, motnje v okušanju hrane.

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

Poročanje o neželeneh učinkih

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

5. Shranjevanje zdravila Klopido-grel ratiopharm

Shranjujte v originalnem pretisnem omotu za zagotovitev zaščite pred vlago.

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

Navodila za shranjevanje zdravila so na škatli.

Ne uporabljajte zdravila Klopido^grel ratiopharm, če ste opazili vidne znake poškodovanja pretisnega omota ali filmsko obloženih tablet.

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

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Klopido^grel ratiopharm

Zdravilna učinkovina je klopido^grel. Ena tableta vsebuje 75 mg klopido^grela v obliki klopido^grelijevega besilata.

Druge sestavine zdravila so (glejte poglavje 2 »Zdravilo Clopido^grel ratiopharm vsebuje hidro^genirano ricinusovo olje«

jedro tablete:

makrogol 6000
mikrokristalna celuloza (E460)
krospovidon (vrsta A)
hidro^genirano ricinusovo olje

filmska obloga:

makrogol 6000
etilceluloza (E462)
titanov dioksid (E171)

Izgled zdravila Klopido^grel ratiopharm in vsebina pakiranja

Klopido^grel ratiopharm 75 mg tablete so bele do belkaste, marmorirane, okrogle, bikonveksne filmsko obložene tablete. Na voljo so v škatlah, ki vsebujejo 7, 14, 28, 30, 50, 84, 90 in 100 tablet v pretisnih omotih iz aluminija. Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Archie Samuel s.r.o.
Slunná 16
61700 Brno
Češka

Izdelovalec

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Strasse 3
89143 Blaubeuren
Nemčija

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 Tél/Tel: +32 3 820 73 73	Lietuva UAB "Sicor Biotech" Tel: +370 5 266 0203
България Тева Фармасютикълс България ЕООД Тел: +359 2 489 95 82	Luxembourg/Luxemburg ratiopharm GmbH Tel: +49 731 402 02
Česká republika Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o. Tel: +420 251 007 111	Magyarország Teva Magyarország Zrt. Tel.: +36 1 288 64 00
Danmark Teva Denmark ApS Tlf: +45 44 98 55 11	Malta Drugsales Ltd. Tel: +356 21 419070
Deutschland ratiopharm GmbH Tel: +49 731 402 02	Nederland ratiopharm Nederland B.V. Tel: +31 800 0228 400
Eesti UAB "Sicor Biotech" Eesti filiaal Tel: +372 661 0801	Norge Teva Norway AS Tlf: +47 66 77 55 90
Ελλάδα Teva Ελλάς A.E. Τηλ: +30 210 72 79 099	Österreich ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH Tel: +43 1 97 007
España ratiopharm España, S.A. Tél: +34 91 567 29 70	Polska Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. Tel.: +48 22 345 93 00
France Teva Santé SAS Tél: +33 1 55 91 78 00	Portugal Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda Tel: +351 21 423 59 10
	România Teva Pharmaceuticals S.R.L. Tel: +40 21 230 65 24
Ireland Teva Pharmaceuticals Ireland Tel: +353 51 321740	Slovenija Pliva Ljubljana d.o.o. Tel: +386 1 58 90 390
Ísland Teva UK Limited, Bretland Sími: +44 1323 501 111	Slovenská republika TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o. Tel: +421 2 57 26 79 11

Italia Teva Italia S.r.l. Tel: +39 02 89 17 98 1	Suomi/Finland ratiopharm Oy Puh/Tel: +358 20 180 5900
Κύπρος Teva Ελλάς A.E., Ελλάδα Τηλ: +30 210 72 79 099	Sverige Teva Sweden AB Tel: +46 42 12 11 00
Latvija UAB "Sicor Biotech" filiāle Latvijā Tel: +371 677 849 80	United Kingdom Teva UK Limited Tel: +44 1323 501 111

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

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