

1.3.1	Clopidogrel hydrogensulphate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1.3.1	Clopidogrel hydrogensulphate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

1. IME ZDRAVILA

Sudroc 75 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 75 mg klopidogetela (v obliki klopidogetelijevega hidrogensulfata).

Pomožni snovi:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 108,125 mg laktoze in 4 mg hidrogeniranega ricinusovega olja.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta

Filmsko obložene tablete so rožnate, okrogle in rahlo izbočene.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Klopidogetel je indiciran pri odraslih za preprečevanje aterotrombotičnih 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.
- bolnikih z akutnim koronarnim sindromom:
 - akutni koronarni sindrom brez elevacije ST spojnice (nestabilna angina pektoris ali miokardni infarkt brez Q zobca), vključno z bolniki, katerim je bil vstavljen stent po perkutani koronarni intervenciji, v kombinaciji z acetilsalicilno kislino (ASA – *acetylsalicylic acid*),
 - akutni miokardni infarkt z elevacijo ST spojnice v kombinaciji z ASA pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravili in so primerni za trombolitično zdravljenje.

Za dodatne informacije glejte poglavje 5.1.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

- Odrasli in starostniki

Klopidogetel dajemo kot enkratni dnevni odmerek po 75 mg, s hrano ali brez nje.

Pri bolnikih z akutnim koronarnim sindromom:

- Akutni koronarni sindrom brez elevacije ST spojnice (nestabilna angina pektoris ali miokardni infarkt brez Q zobca): zdravljenje je treba začeti z enkratnim udarnim odmerkom 300 mg klopidogetela in nadaljevati s 75 mg enkrat na dan (s 75 mg do 325 mg acetilsalicilne kisline (ASA) dnevno). Ker so veliki odmerki ASA povezani s povišanim tveganjem za krvavitve, se priporoča, da odmerek ASA ni večji od 100 mg. Optimalno trajanje zdravljenja

1.3.1	Clopidogrel hydrogensulphate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

še ni bilo formalno potrjeno. Podatki iz kliničnih preskušanj podpirajo uporabo do 12 mesecev, največjo korist pa so opazili po 3 mesecih (glejte poglavje 5.1).

- Akutni miokardni infarkt z elevacijo ST spojnice: klopido­grel je treba dajati v enkratnem dnevnem odmerku 75 mg, zdravljenje pa je treba začeti s 300 mg udarnim odmerkom v kombinaciji z ASA ter z uporabo trombolitikov ali brez nje. Pri bolnikih, ki so starejši od 75 let, je treba zdravljenje s klopido­grelom začeti brez udarnega odmerka. S kombiniranim zdravljenjem je treba začeti čim prej po nastopu simptomov in z njim nadaljevati vsaj štiri tedne. Koristi zdravljenja s kombinacijo klopido­grela in ASA, ki bi bilo daljše od štirih tednov, v tem okviru niso preučevali (glejte poglavje 5.1).
- Farmakogenetika
Status slabega presnavljalca s CYP2C19 je povezan z manjšim odzivom na klopido­grel. Optimalna shema odmerjanja za slabe presnavljalce še ni določena (glejte poglavje 5.2).
- Pediatrični bolniki
Varnost in učinkovitost klopido­grela pri otrocih in mladostnikih še nista ugotovljeni.
- Ledvična okvara
Terapevtske izkušnje pri bolnikih z ledvično okvaro so omejene (glejte poglavje 4.4).
- Jetrna okvara
Terapevtske izkušnje pri bolnikih z zmerno boleznijo jeter, ki lahko imajo hemoragično diatezo, so omejene (glejte poglavje 4.4).

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Če se med zdravljenjem pojavijo klinični simptomi, ki opozarjajo na možnost krvavitve, moramo zaradi tveganja pojava krvavitve in hematoloških neželenih učinkov pretehtati potrebo po določanju števila krvnih celic in/ali po drugih ustreznih preiskavah (glejte poglavje 4.8). Tako kot druge antitrombotike tudi klopido­grel previdno uporabljamo pri bolnikih, pri katerih zaradi poškodbe, kirurškega posega ali drugih patoloških stanj obstaja tveganje za povečano krvavitev, in pri bolnikih, ki prejema­jo zdravljenje z ASA, heparinom, zaviralci glikoproteina IIb/IIIa ali z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAIDs), vključno z zaviralci ciklooksigenaze-2 (COX-2). Bolnike je treba skrbno spremljati glede znakov krvavitve, vključno s prikrito krvavitvijo, zlasti prve tedne zdravljenja in/ali po invazivnih kardioloških postopkih ali kirurških posegih. Sočasne­ga dajanja klopido­grela in peroralnih antikoagulantov se ne priporoča, ker se lahko okrepi krvavitev (glejte poglavje 4.5).

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

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

1.3.1	Clopidogrel hydrogensulphate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

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

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

Farmakogenetika: Podatki iz literature kažejo, da je pri bolnikih z genetsko zmanjšano funkcijo CYP2C19 sistemska izpostavljenost aktivnemu presnovku klopidogetrela manjša, zmanjšani so tudi antitrombocitni odzivi; delež kardiovaskularnih dogodkov po miokardnem infarktu je pri teh bolnikih na splošno večji kot pri bolnikih z normalnim delovanjem CYP2C19 (glejte poglavje 5.2).

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

Terapevtskih izkušenj pri zdravljenju bolnikov z ledvično okvaro s klopidogetrelom je malo. Klopidogetrel tem bolnikom dajemo previdno (glejte poglavje 4.2).

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

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

To zdravilo vsebuje hidroženirano ricinusovo olje, ki lahko povzroči želodčne motnje in drisko.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Peroralni antikoagulant: sočasno jemanje klopidogetrela in peroralnih antikoagulantov ni priporočljivo, ker lahko poveča intenzivnost krvavitev (glejte poglavje 4.4).

Zaviralci glikoproteina IIb/IIIa: klopidogetrel previdno dajemo bolnikom, pri katerih obstaja tveganje za povečano krvavitev zaradi poškodbe, kirurškega posega ali drugih patoloških stanj, kadar sočasno prejemajo zaviralce glikoproteina IIb/IIIa (glejte poglavje 4.4).

Acetilsalicilna kislina (ASA): ASA ni spremenila s klopidogetrelom dosežene inhibicije z ADP sprožene agregacije trombocitov, vendar klopidogetrel ojača učinek ASA na s kolagenom sproženo agregacijo trombocitov. Vendar pa sočasno jemanje 500 mg ASA dvakrat na dan ni pomembno podaljšalo časa krvavitve, ki jo je povzročilo jemanje klopidogetrela. Farmakodinamična interakcija med klopidogetrelom in ASA je možna in poveča tveganje za krvavitev, zato moramo biti previdni, ko se odločamo za sočasno jemanje (glejte poglavje 4.4). Vendar pa so klopidogetrel in ASA sočasno jemali do eno leto (glejte poglavje 5.1).

Heparin: v klinični študiji pri zdravih osebah zaradi jemanja klopidogetrela ni bilo treba spremeniti

1.3.1	Clopidogrel hydrogensulphate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

odmerka heparina, pa tudi učinek heparina na koagulacijo se ni spremenil. Sočasno jemanje heparina ni vplivalo na zaviranje agregacije trombocitov, ki jo je sprožil klopidogetrel. Farmakodinamična interakcija med klopidogetrelom in heparinom je možna in poveča tveganje za krvavitev, zato se za sočasno uporabo odločamo previdno (glejte poglavje 4.4).

Trombolitiki: varnost sočasnega jemanja klopidogetrela, fibrinsko specifičnih ali fibrinsko nespecifičnih trombolitikov in heparinov je bila ovrednotena pri bolnikih z akutnim miokardnim infarktom. Incidenca klinično pomembnih krvavitev je bila podobna tisti, ki so jo opazili pri sočasnem jemanju trombolitikov in heparina ter ASA (glejte poglavje 4.8).

Nesteroidna protivnetna zdravila: V klinični študiji pri zdravih prostovoljcih je sočasno jemanje klopidogetrela in naproksena povečalo prikrito krvavitev iz prebavil, vendar pa zaradi pomanjkanja študij o interakcijah z drugimi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili ni jasno, ali vsa povečajo tveganje za gastrointestinalne krvavitve. Zato moramo biti previdni pri sočasni uporabi nesteroidnih protivnetnih zdravil, vključno z zaviralci COX-2, in klopidogetrela (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 in tako zmanjšajo njegovo klinično učinkovitost. Sočasno naj ne bi uporabljali zdravil, ki zavirajo CYP2C19 (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

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

Zaviralci protonske črpalke:

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

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

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

Podatki iz študij s humanimi jetrnimi mikrosomi kažejo, da lahko karboksilni kislini presnovek klopidogetrela zaustavi aktivnost citokroma P450 2C9. To lahko povzroči povečano plazemsko koncentracijo fenitoina in tolbutamida ter nesteroidnih protivnetnih zdravil, ki se presnavljajo s citokromom P450 2C9. Podatki študije CAPRIE kažejo, da je sočasno jemanje fenitoina in tolbutamida s klopidogetrelom varno.

Razen zgoraj navedenih podatkov o specifičnem medsebojnem delovanju z zdravili, drugih študij o interakcijah klopidogetrela z nekaterimi drugimi zdravili, ki jih bolniki z aterotrombotično boleznijo pogosto jemljejo, niso izvedli. Vendar pa so bolniki, ki so bili vključeni v klinično preskušanje s klopidogetrelom, brez dokazov o klinično pomembnih neželenih interakcijah sočasno jemali različna zdravila, tudi diuretike, zaviralce adrenergičnih receptorjev beta, zaviralce angiotenzinske konvertaze

1.3.1	Clopidogrel hydrogensulphate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

(ACE), kalcijeve antagoniste, učinkovine za zniževanje holesterola, koronarne vazodilatatorje, antidiabetike (tudi insulin), antiepileptične učinkovine in antagoniste glikoproteina IIb/IIIa.

4.6 Nosečnost in dojenje

Kliničnih podatkov o zdravljenju nosečnic s klopidogetrelom ni, zato se iz varnostnih razlogov priporoča, da nosečnice klopidogetrela ne jemljejo.

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

Ni znano, ali se klopidogetrel pri človeku izloča v materinem mleku. Študije na živalih so pokazale, da se klopidogetrel izloča v materinem mleku. Iz varnostnih razlogov naj matere, ki se zdravijo s klopidogetrelom, ne dojijo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

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

4.8 Neželeni učinki

Varnost klopidogetrela so vrednotili pri več kot 42.000 bolnikih, ki so sodelovali v kliničnih študijah, vključno z več kot 9.000 bolniki, ki so se zdravili eno leto ali več. Klinično pomembni neželeni učinki, zabeleženi v študijah CAPRIE, CURE, CLARITY in COMMIT, so predstavljeni v nadaljevanju. V študiji CAPRIE je bil dnevni odmerek po 75 mg klopidogetrela primerljiv z dnevnim odmerkom po 325 mg ASA, ne glede na starost, spol ali raso. Poleg neželenih učinkov, ki so jih bolniki navajali v kliničnih študijah, so neželene učinke prijavljali tudi spontano.

Krvavitve so bile najpogostejše opisani neželeni učinek tako v kliničnih študijah kot v izkušnjah po začetku trženja, ko so se najpogostejše pojavile prvi mesec zdravljenja.

V študiji CAPRIE je bila pri bolnikih, ki so se zdravili s klopidogetrelom ali z ASA, skupna incidenca vseh krvavitev 9,3-odstotna. Incidenca hujših primerov krvavitev je bila pri klopidogetrelu 1,4-odstotna, pri ASA pa 1,6-odstotna.

V študiji CURE je bil delež dogodkov z velikimi krvavitvami za skupino, ki je jemala klopidogetrel in ASA, odvisen od odmerka ASA (< 100 mg: 2,6 %; 100–200 mg: 3,5 %; > 200 mg: 4,9 %), kakor tudi delež velikih krvavitev za skupino, ki je jemala placebo in ASA (< 100 mg: 2,0 %; 100–200 mg: 2,3 %; >200 mg: 4,0 %). Tveganje za krvavitve (življenje ogrožajoče, velike, manjše, druge) se je zmanjševalo med preskušanjem: 0-1 meseca (klopidogetrel: 9,6 %; placebo: 6,6 %), 1-3 mesecev (klopidogetrel: 4,5 %; placebo: 2,3 %), 3–6 mesecev (klopidogetrel: 3,8 %; placebo: 1,6 %), 6–9 mesecev (klopidogetrel: 3,2 %; placebo: 1,5 %), 9–12 mesecev (klopidogetrel: 1,9 %; placebo: 1,0 %). Število velikih krvavitev s klopidogetrelom in ASA ni bilo prekoračeno v sedmih dneh po koronarni premostitveni operaciji pri bolnikih, ki so zdravljenje prekinili več kot pet dni pred kirurškim posegom (klopidogetrel in ASA: 4,4 %; placebo in ASA: 5,3 %). Pri bolnikih, ki so se zdravili do pet dni pred koronarno premostitveno operacijo, je bil delež dogodkov 9,6 % za klopidogetrel in ASA in 6,3 % za placebo in ASA.

V študiji CLARITY je v skupini bolnikov, ki so se zdravili s klopidogetrelom in ASA, prišlo do splošnega povečanja krvavitev (17,4 %) v primerjavi s skupino, ki je jemala placebo in ASA (12,9 %). Incidenca večjih krvavitev je bila v obeh skupinah podobna (1,3-odstotna v skupini s klopidogetrelom in ASA ter 1,1-odstotna v skupini s placebom in ASA). To je veljalo tudi za podskupine bolnikov, opredeljene z določenimi izhodiščnimi značilnostmi in tipom fibrinolitičnega ali heparinskega

1.3.1	Clopidogrel hydrogensulphate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

zdravljenja.

V študiji COMMIT je bil skupni delež večjih necerebralnih krvavitev ali cerebralne krvavitve majhen in podoben v obeh skupinah (0,6-odstoten v skupini s klopidogrelom in ASA ter 0,5-odstoten v skupini s placebom in ASA).

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

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		trombocitopenija, levkopenija, eozinofilija	nevtropenija, vključno s hudo nevtropenijo	trombotična trombocitopenična purpura (TTP) (glejte poglavje 4.4), aplastična anemija, pancitopenija, agranulocitoza, huda trombocitopenija, granulocitopenija, anemija
Bolezni imunskega sistema				serumska bolezen, anafilaktoidne reakcije
Psihiatrične motnje				halucinacije, zmedenost
Bolezni živčevja		intrakranialna krvavitev (opisani so primeri s smrtnim izidom), glavobol, parestezije, omotica		motnje okusa
Očesne bolezni		krvavitve v očesu (veznica, oko, mrežnica)		
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			vrtočlavlavica	
Žilne bolezni	hematom			resne krvavitve, krvavitev iz operacijske rane, vaskulitis, hipotenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	epistaksa			krvavitve v dihalih (hemoptiza, pljučna krvavitve), bronhospazem, intersticijski pnevmonitis

1.3.1	Clopidogrel hydrogensulphate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Bolezni prebavil	krvavitev v prebavila, driska, bolečine v trebuhu, dispepsija	želodčna razjeda in razjeda na dvanajstniku, gastritis, bruhanje, navzea, zaprtje, flatulenca	retroperitonealna krvavitve	krvavitev v prebavila in retroperitonealna krvavitve s smrtnim izidom, pankreatitis, kolitis (vključno z ulceroznim ali limfocitnim kolitisom), stomatitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov				akutna jetrna odpoved, hepatitis, nenormalni testi jetrne funkcije
Bolezni kože in podkožja	modrice	izpuščaj, srbenje, kožne krvavitve (purpura)		bulozni dermatitis (toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem), angioedem, eritematozni izpuščaj, urtikarija, ekcem, lihen planus
Bolezni mišičnoskeletnega sistema in vezivnega tkiva				mišično-skeletne krvavitve (hemartroza), artritis, artralgijska, mialgijska
Bolezni sečil		hematurija		glomerulonefritis, povečana vrednost kreatinina v krvi
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	krvavitev na mestu vboda			povišana telesna temperatura
Preiskave		podaljšan čas krvavitve, zmanjšano število nevtrofilcev, zmanjšano število trombocitov		

4.9 Preveliko odmerjanje

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

1.3.1	Clopidogrel hydrogensulphate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

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

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

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

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

Varnost in učinkovitost klopidogrela so vrednotili v štirih dvojno slepih študijah. Vanje je bilo vključenih več kot 80.000 bolnikov. V študiji CAPRIE so primerjali klopidogrel in ASA, v študijah CURE, CLARITY in COMMIT pa klopidogrel in placebo; bolniki so oboje dobivali v kombinaciji z ASA in drugo standardno terapijo.

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

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 ugotovljeno periferno arterijsko boleznijo (PAD - *peripheral arterial disease*). Bolniki so bili naključno razdeljeni v skupine, ki so jemale 75 mg klopidogrela na dan ali 325 mg ASA na dan, spremljali so jih od enega do treh let. V podskupini z MI je večina bolnikov jemala ASA prvih nekaj dni po akutnem MI.

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

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

1.3.1	Clopidogrel hydrogensulphate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

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

Akutni koronarni sindrom

Študija CURE je vključevala 12.562 bolnikov z akutnim koronarnim sindromom brez elevacije ST spojnice (nestabilna angina pectoris 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 povišano vrednost srčnih encimov ali troponina I ali T na najmanj dvakratno zgornjo mejo normalnega. Bolniki so bili naključno razporejeni v skupino, ki je prejela klopidogetrel (začetni odmerek 300 mg, nato 75 mg/dan, n = 6.259) ali skupino, ki je prejela placebo (n = 6.303), oboje prejeta v kombinaciji z ASA (75–325 mg enkrat na dan) in drugimi standardnimi terapijami. Bolniki so bili zdravljeni do enega leta. V študiji CURE je 823 (6,6 %) bolnikov sočasno prejelo terapijo z antagonistami receptorjev glikoproteina IIb/IIIa. Heparine so uporabljali pri več kot 90 % bolnikov, sočasna uporaba heparinske terapije ni pomembno vplivala na relativni delež krvavitev med klopidogetrelom in placebom.

Delež bolnikov s primarnim opazovanim dogodkom [srčno-žilna (SŽ) smrt, miokardni infarkt (MI) ali kap] je bil 582 (9,3 %) v skupini, zdravljeni s klopidogetrelom, in 719 (11,4 %) v skupini, ki je prejela placebo, to je 20 % zmanjšanje relativnega tveganja (95 % IZ od 10 %–28 %; p = 0,00009) v skupini, zdravljeni s klopidogetrelom (17 % zmanjšanje relativnega tveganja, če so bili bolniki zdravljeni konzervativno, 29 % kadar je bila izvedena perkutana transluminalna koronarna angioplastika (PTCA) z ali brez stenta in 10 %, če je bila izvedena premostitvena operacija koronarnih arterij (CABG)). Nove srčno-žilne dogodke (primarni opazovani dogodek) so preprečili z zmanjšanjem relativnega tveganja: 22 % v 0.–1. mesecu (IZ: 8,6, 33,4), 32 % v 1.–3. mesecu (IZ: 12,8, 46,4), 4 % v 3.–6. mesecu (IZ: -26,9, 26,7), 6 % v 6.–9. mesecu (IZ: -33,5, 34,3) in 14 % v 9.–12. mesecu (IZ: -31,6, 44,2) študije. Tako se pri zdravljenju več kot 3 mesece opažena korist v skupini, ki je prejela klopidogetrel in ASA, ni nadalje povečevala, medtem ko je tveganje za krvavitve ostalo (glejte poglavje 4.4).

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

Število bolnikov s sestavljenim primarnim opazovanim dogodkom (srčno-žilna smrt, MI, kap ali neodzivna ishemija) je bilo 1.035 (16,5 %) v skupini, zdravljeni s klopidogetrelom, in 1.187 (18,8 %) v skupini s placebom, to je 14 % zmanjšanje relativnega tveganja (95 % IZ od 6 %–21 %, p = 0,0005) za skupino, zdravljeno s klopidogetrelom. Ta korist se je pokazala v glavnem zaradi statistično pomembnega zmanjšanja incidence MI [287 (4,6 %) v skupini, zdravljeni s klopidogetrelom, in 363 (5,8 %) v skupini s placebom]. Učinka na delež ponovnih hospitalizacij zaradi nestabilne angine pectoris niso opazili.

Rezultati, pridobljeni pri populacijah z različnimi karakteristikami (npr. nestabilna angina pectoris, MI brez Q zobca, visoka do nizka raven tveganja, diabetes, potreba po revaskularizaciji, starost, spol, itd), so skladni z rezultati primarne analize. Zlasti *post-hoc* analiza podatkov 2.172 bolnikov (17 % celotne populacije CURE), ki so jim namestili žilno opornico (Stent-CURE), je ob klopidogetrelu v primerjavi s placebom pokazala značilno, 26,2 % zmanjšanje RT za sestavljen primarni opazovani dogodek (srčno-žilna smrt, MI, možganska kap) in tudi značilno, 23,9 % zmanjšanje RT za drug sestavljen primarni opazovani dogodek (srčno-žilna smrt, MI, možganska kap ali neodzivna ishemija). Poleg tega varnostne značilnosti klopidogetrela v tej podskupini bolnikov niso bile skrb zbujajoče. Rezultati te podskupine se torej skladajo s celotnimi rezultati preskušanja.

1.3.1	Clopidogrel hydrogensulphate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Koristi, ki so jih opazili pri uporabi klopidogetela, so bile neodvisne od drugih akutnih in dolgotrajnih srčno-žilnih terapij (kot so heparin/nizkomolekularni heparin, antagonisti glikoproteina IIb/IIIa, učinkovine za zniževanje lipidov, zaviralci adrenergičnih receptorjev beta in zaviralci angiotenzinske konvertaze). Učinkovitost klopidogetela so opazili neodvisno od odmerka ASA (75–325 mg enkrat na dan).

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

V študijo CLARITY je bilo vključenih 3.491 bolnikov v 12 urah po nastopu akutnega MI z elevacijo ST spojnice, ki so bili predvideni za trombolitično terapijo. Bolniki so dobivali klopidogetel (udarni odmerek 300 mg, nato pa 75 mg na dan, $n = 1.752$) ali placebo ($n = 1.739$), oboje v kombinaciji z ASA (150 mg do 325 mg kot udarni odmerek, nato 75 do 162 mg na dan) in fibrinolitičnim sredstvom in po potrebi s heparinom. Bolnike so spremljali 30 dni. Primarni opazovani dogodek je bil navzočnost kompozita v arteriji (zamašenost katere je bila vzrok za infarkt) na angiogramu pred odpustom ali smrt ali ponovni MI pred koronarno angiografijo. Pri bolnikih, pri katerih ni bila opravljena angiografija, je bil primarni opazovani dogodek smrt ali ponovni miokardni infarkt do 8. dneva oziroma do odpusta. Populacijo bolnikov je sestavljalo 19,7 % žensk in 29,2 % bolnikov v starosti ≥ 65 let. Skupno 99,7 % bolnikov je dobivalo fibrinolitike (fibrinsko specifične: 68,7 %, nefibrinsko specifične: 31,1 %), 89,5 % heparin, 78,7 % zaviralce adrenergičnih receptorjev beta, 54,7 % zaviralce ACE in 63 % statine.

Primarni opazovani dogodek je bil opažen pri 15,0 % bolnikov v skupini s klopidogetelom in 21,7 % bolnikov v skupini s placebom, kar predstavlja absolutno zmanjšanje za 6,7 % in 36 % zmanjšanje verjetnosti v prid klopidogetela (95% IZ: 24, 47 %; $p < 0,001$), v glavnem zaradi zmanjšanja pojavnosti zamašenih arterij, povezanih z infarktom. Ta koristni učinek se je pojavljal v vseh podskupinah, ki so bile predhodno opredeljene glede na bolnikovo starost ali spol, mesto infarkta in tip uporabljenega fibrinolitika ali heparina.

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

Klopidogetel je pomembno zmanjšal relativno tveganje za smrt zaradi kateregakoli vzroka za 7 % ($p = 0,029$) in relativno tveganje za ponovni infarkt, kap ali smrt za 9 % ($p = 0,002$), kar je predstavljalo absolutno zmanjšanje za 0,5 % oziroma 0,9 %. Ta koristni učinek se je pojavil pri vseh starostih, obeh spolih in ob jemanju fibrinolitikov ali brez njega, opažen pa je bil že po 24 urah.

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 enkratnem 75-mg peroralnem odmerku) se je pojavila približno 45 minut po odmerjanju. Absorpcija je najmanj 50 %, na podlagi presnovkov klopidogetela, izločenih z urinom.

Porazdelitev

Klopidogetel in glavni krožeči (neaktivni) presnovek se *in vitro* reverzibilno vežeta na humane

1.3.1	Clopidogrel hydrogensulphate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

plazemske proteine (98 % oziroma 94 %). Pri vezavi *in vitro* ni nasičenja v širokem razponu koncentracij.

Presnova

Klopidogrel se obsežno presnavlja v jetrih. Klopidogrel se *in vitro* in *in vivo* presnavlja po dveh glavnih presnovnih poteh: ena poteka z esterazami in povzroči hidrolizo v neaktivni karboksilnokislinski derivat (85 % presnovkov v obtoku), druga pa z več encimi citokroma P450. Klopidogrel se najprej presnovi v 2-oksoklopidogrel, ki je vmesni presnovek. Vmesni presnovek 2-oksoklopidogrel pa se nato presnovi v aktivni presnovek, 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.

Izločanje

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 enkratnem peroralnem odmerku 75 mg je razpolovni čas klopidogrela približno 6 ur. Razpolovni čas izločanja glavnega (neaktivnega) krožečega presnovka je bil po enkratnem in večkratnem dajanju 8 ur.

Farmakogenetika

Klopidogrel aktivira več polimorfnih encimov CYP450. CYP2C19 je vključen tako v nastajanje aktivnega presnovka kot vmesnega presnovka, 2-oksoklopidogrela. Farmakokinetika aktivnega presnovka klopidogrela in njegovo antitrombocitno delovanje, merjeno s preskusi agregacije trombocitov *ex vivo*, se razlikuje glede na genotip CYP2C19. Alel CYP2C19*1 ustreza polno funkcionalni presnovi, medtem ko alela CYP2C19*2 in CYP2C19*3 ustrezata zmanjšani presnovi. Na račun alelov CYP2C19*2 in CYP2C19*3 gre 85 % alelov z zmanjšanim delovanjem pri belcih in 99 % pri Azijcih. Med drugimi aleli, povezanimi z zmanjšano presnovo, so CYP2C19*4, *5, *6, *7 in *8, ki pa so v splošni populaciji redkejši. Objavljene pogostnosti pogostih fenotipov in genotipov CYP2C19 so navedene v spodnji preglednici.

Pogostnost fenotipov in genotipov CYP2C19

	Pogostnost (%)		
	belci (n = 1356)	črnci (n = 966)	Kitajci (n = 573)
obsežna presnova: CYP2C19*1/*1	74	66	38
srednja presnova: CYP2C19*1/*2 ali *1/*3	26	29	50
slaba presnova: CYP2C19*2/*2, *2/*3 ali *3/*3	2	4	14

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

Povezavo med genotipom CYP2C19 in izidom zdravljenja s klopidogrelom so ocenili v 2 *post hoc* analizah kliničnih preskušanj (podštudiji študij CLARITY [n = 465] in TRITON-TIMI 38 [n = 1.477])

SmPCPIL013177/4	23.08.2010 – Updated: 07.10.2011	Page 12 of 25
-----------------	----------------------------------	---------------

1.3.1	Clopidogrel hydrogensulphate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

ter 5 kohortnih študijah (celotni n = 6.489). V študiji CLARITY in eni od kohortnih študij (n = 765; Trenk) se deleži kardiovaskularnih dogodkov po genotipu niso bistveno razlikovali. V študiji TRITON-TIMI 38 in 3 kohortnih študijah (n = 3.516; Collet, Sibbing, Giusti) so imeli bolniki s statusom nezadostnega presnavljalca (srednji in slabi presnavljalci skupaj) večji delež kardiovaskularnih dogodkov (smrt, miokardni infarkt, možganska kap) ali tromboze na opornici kot dobri presnavljalci. V peti kohortni študiji (n = 2.208; Simon) so večji delež dogodkov ugotovili samo pri slabih presnavljalcih.

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

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

Posebne skupine bolnikov

Farmakokinetika aktivnega presnovka klopidogetela pri teh posebnih skupinah bolnikov ni znana.

Okvara ledvic

Po večkratnih odmerkih 75 mg klopidogetela 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, podaljšanje časa krvavitve pa je bilo podobno tistemu, ki so ga opazili pri zdravih osebah, ki so prejemale 75 mg klopidogetela na dan. Poleg tega je bilo klinično prenašanje dobro pri vseh bolnikih.

Okvara jeter

Po večkratnem odmerjanju 75 mg klopidogetela na dan 10 dni pri bolnikih s hudo okvaro jeter je bilo zavrtje z ADP sprožene 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 najpogostejše opaženi učinek jetrne spremembe. Pojavile so se pri odmerkih, ki predstavljajo najmanj 25-krat večjo izpostavljenost kot pri človeku ob jemanju kliničnega odmerka 75 mg na dan, in so bile posledica učinka na jetrne presnovne encime. Nobenega učinka na presnovne encime pa niso opazili pri ljudeh ob jemanju terapevtskih odmerkov.

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

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

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

Ugotovili so, da klopidogetel ne vpliva na plodnost podganjih samcev in samic in da ni teratogen niti za

1.3.1	Clopidogrel hydrogensulphate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

podgane niti za kunce. Ko so ga dajali podganam v obdobju laktacije, je povzročil blago zakasnitev razvoja mladičkov. Specifične farmakokinetične študije, izvedene z radioaktivno označenim klopidogetrom, so pokazale, da se nespremenjena spojina ali njeni presnovki izločajo v mleko. Posledično ni mogoče izključiti neposrednega učinka (blaga toksičnost) ali posrednega učinka (slabši okus).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

brezvodna laktoza
mikrokristalna celuloza
predgelirani koruzni škrob
makrogol 6000
hidrogenirano ricinusovo olje

Filmska obloga:

hipromeloza
titanov dioksid (E171)
rdeči železov oksid (E172)
smukec
propilenglikol

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

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

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (OPA/Al/PVC-Al) po 7, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90 in 100 filmsko obloženih tablet v škatli.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Miklich Laboratorios, S.L., Cuevas bajas, s/n - Of.23, Edificio Picasso, 29004 Malaga, Španija

1.3.1	Clopidogrel hydrogensulphate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

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

5363-I-1929/11

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve pridobitve dovoljenja: 7. 10. 2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

27. 11. 2009

1.3.1	Clopidogrel hydrogensulphate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

OZNAČEVANJE

1.3.1	Clopidogrel hydrogensulphate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Sudroc 75 mg filmsko obložene tablete
klopidogrel

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

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

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi laktozo in hidrogenirano ricinusovo olje.
Opozorila in druge pomožne snovi so navedene v navodilu 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
56 filmsko obloženih tablet
60 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

1.3.1	Clopidogrel hydrogensulphate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

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

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Miklich Laboratorios, S.L., Cuevas bajas, s/n - Of.23, Edificio Picasso, 29004 Malaga, Španija

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sudroc 75 mg

1.3.1	Clopidogrel hydrogensulphate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

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

BLISTER/FOIL

1. IME ZDRAVILA

Sudroc 75 mg filmsko obložene tablete
klopidogrel

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Miklich Laboratorios S.L.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Upor. do:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

5. DRUGI PODATKI

1.3.1	Clopidogrel hydrogensulphate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

NAVODILO ZA UPORABO

1.3.1	Clopidogrel hydrogensulphate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

NAVODILO ZA UPORABO

Sudroc 75 mg filmsko obložene tablete klopidogrel

Pred začetkom jemanja natančno preberite navodilo!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Navodilo vsebuje:

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

1. KAJ JE ZDRAVILO SUDROC IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

Zdravilo Sudroc spada v skupino zdravil, ki se imenujejo zaviralci agregacije trombocitov. Trombociti so zelo majhne strukture v krvi, manjše od rdečih ali belih krvničk, ki se zlepljajo pri strjevanju krvi. Zaviralci agregacije trombocitov preprečujejo to zlepljanje in s tem zmanjšajo možnost za nastanek krvnih strdkov (proces se imenuje tromboza).

Zdravilo Sudroc se jemlje za preprečevanje nastanka krvnih strdkov (trombov) v otrdelih krvnih žilah (arterijah). Proces je znan kot aterotromboza in lahko povzroči aterotrombotične dogodke (kot so kap, srčni napad ali smrt).

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

- imate bolezen z otrdevanjem arterij (znano tudi kot ateroskleroza) in
- ste predhodno doživeli srčni napad, kap ali imate bolezen, ki je znana kot periferna arterijska bolezen, ali
- ste doživeli hudo obliko bolečine v prsih, znano kot "nestabilna angina pectoris" ali "miokardni infarkt" (srčni napad). Pri zdravljenju tega stanja vam je zdravnik v zamašeno ali zoženo arterijo morda moral vstaviti stent (žično opornico), da bi žilo tako razširil in znova vzpostavil pretok krvi. Zdravnik vam bo moral predpisati tudi acetilsalicilno kislino (učinkovino, ki je v številnih zdravilih za lajšanje bolečine in zniževanje povišane telesne temperature, kakor tudi za preprečevanje strjevanja krvi).

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE VZELI ZDRAVILO SUDROC

Ne jemljite zdravila Sudroc

- če ste alergični (preobčutljivi) na klopidogrel ali katerikoli sestavino zdravila Sudroc;
- če imate bolezensko stanje, ki trenutno povzroča krvavitev, npr. rana na želodcu ali možganska krvavitev;
- če imate hudo jetrno obolenje.

1.3.1	Clopidogrel hydrogensulphate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Če menite, da se karkoli od navedenega nanaša na vas, ali če ste kakorkoli v dvomih, se posvetujte s svojim zdravnikom, preden vzamete zdravilo Sudroc.

Bodite posebno pozorni pri jemanju zdravila Sudroc

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

- če pri vas obstaja tveganje za krvavitev, kot je:
 - bolezensko stanje s tveganjem za notranjo krvavitev (rana na želodcu),
 - krvna motnja, zaradi katere ste bolj nagnjeni k notranjim krvavitvam (krvavitev v tkivih, organih ali sklepih vašega telesa),
 - nedavna huda poškodba,
 - nedavni kirurški poseg (tudi zobozdravstveni),
 - načrtovan kirurški poseg (tudi zobozdravstveni) 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.

Ko jemljete zdravilo Sudroc:

- morate zdravniku povedati, če imate predvideno kakšno operacijo (tudi zobozdravstveni poseg).
- morate zdravniku takoj povedati, če se pri vas pojavi povišana telesna temperatura in modrice pod kožo (pojavi se kot drobne rdeče pike), nerazložljiva huda utrujenost, zmedenost ter porumenelost kože ali oči (zlatenica) (glejte poglavje 4 "Možni neželeni učinki");
- se lahko krvavitev ustavi počasneje kot ponavadi, če se urežete ali poškodujete. To je povezano z delovanjem zdravila, saj preprečuje strjevanje krvi. Pri manjših urezninah ali poškodbah, npr. pri britju, navadno ni razloga za skrb, če pa vas glede krvavitve skrbi, se nemudoma posvetujte z zdravnikom (glejte poglavje 4 "Možni neželeni učinki");
- lahko vaš zdravnik naroči krvne preiskave;
- obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v poglavju 4 "Možni neželeni učinki".

Zdravilo Sudroc ni namenjeno za zdravljenje otrok ali mladostnikov.

Jemanje drugih zdravil

Nekatera druga zdravila lahko vplivajo na jemanje zdravila Sudroc in obratno.

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

Sočasno jemanje peroralnih antikoagulantov (zdravil, ki se uporabljajo za preprečevanje strjevanja krvi) z zdravilom Sudroc ni priporočljivo.

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

Če ste doživeli hudo bolečino v prsih (nestabilna angina pectoris ali srčni napad), vam bodo morda predpisali zdravilo Sudroc v kombinaciji z acetilsalicilno kislino, učinkovino, ki je v številnih zdravilih za lajšanje bolečine in zniževanje povišane telesne temperature. Občasno jemanje acetilsalicilne kisline (ne več kot 1000 mg v kateremkoli 24-urnem obdobju) na splošno ne bi smelo povzročati težav, o daljšem jemanju v drugih okoliščinah pa se morate posvetovati s svojim zdravnikom.

Jemanje zdravila Sudroc skupaj s hrano in pijačo

1.3.1	Clopidogrel hydrogensulphate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Zdravilo Sudroc lahko jemljete s hrano ali brez nje.

Nosečnost in dojenje

Priporočljivo je, da tega zdravila ne jemljejo nosečnice in matere, ki dojijo.

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

Med jemanjem zdravila Sudroc se o dojenju posvetujte z zdravnikom.

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

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

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

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Sudroc

Zdravilo Sudroc vsebuje laktozo. Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

Zdravilo Sudroc vsebuje tudi hidroženirano ricinusovo olje, ki lahko povzroči želodčne motnje in drisko.

3. KAKO JEMATI ZDRAVILO SUDROC

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

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

Zdravilo Sudroc morate jemati, dokler vam ga vaš zdravnik predpisuje.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Sudroc, kot bi smeli

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

Če ste pozabili vzeti zdravilo Sudroc

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

Če na odmerek pozabite za več kot 12 ur, izpustite pozabljeni odmerek in vzemite naslednji odmerek kot običajno. Ne jemljite dvojnega odmerka, da bi nadomestili posamezne izpuščene odmerke.

Če ste prenehali jemati zdravilo Sudroc

Ne prekinite zdravljenja. Preden prekinete zdravljenje, se posvetujte se s svojim zdravnikom ali farmacevtom.

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

1.3.1	Clopidogrel hydrogensulphate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

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

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

- povišana telesna temperatura, znaki okužbe ali huda utrujenost, kar so znaki redkega zmanjšanja števila določenih krvnih celic;
- znaki jetrnih težav, npr. porumenelost kože in/ali oči (zlatenica), ki so lahko povezani s krvavitvijo, ki se pojavi pod kožo kot drobne rdeče pike, in/ali zmedenostjo (glejte poglavje 2 "Bodite posebno pozorni pri jemanju zdravila Sudroc");
- otekanje ust ali bolezni kože, kot so izpuščaji, srbenje in mehurji na koži, kar so lahko znaki alergijske reakcije.

Najpogostejši neželeni učinek (pojavi se pri 1 do 10 od 100 bolnikov), o katerem so poročali med zdravljenjem z zdravilom Sudroc, je **krvavitev**.

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

Če doživite podaljšanje krvavitve v času jemanja zdravila Sudroc

Če se urežete ali poškodujete, lahko traja dlje kot običajno, da se krvavitev ustavi. To je povezano z delovanjem zdravila, saj preprečuje strjevanje krvi. Pri manjših urezninah ali poškodbah, npr. pri britju, navadno ni razloga za skrb, če pa vas glede krvavitve skrbi, se nemudoma posvetujte z zdravnikom, (glejte poglavje 2 "Bodite posebno pozorni pri jemanju zdravila Sudroc").

Drugi neželeni učinki, o katerih so poročali med zdravljenjem z zdravilom Sudroc, so:

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

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

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

Zelo redki neželeni učinki (pojavi se pri manj kot 1 od 10.000 bolnikov): zlatenica, huda bolečina v trebuhu z bolečino v hrbtu ali brez nje, povišana telesna temperatura, težave pri dihanju, ki so včasih povezane s kašljem, splošne alergijske reakcije, otekline v ustih, mehurji na koži, kožna alergija, vnetje v ustih (stomatitis), znižanje krvnega tlaka, zmedenost, halucinacije, bolečine v sklepih, bolečine v mišicah, motnje okusa.

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

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

5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA SUDROC

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

1.3.1	Clopidogrel hydrogensulphate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Zdravila Sudroc ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake "Uporabno do:". Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

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

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

6. DODATNE INFORMACIJE

Kaj vsebuje zdravilo Sudroc

- Zdravilna učinkovina je klopidogetrel. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 75 mg klopidogetrela (v obliki klopidogetreljevega hidrogetnulfata).
- Pomožne snovi so brezvodna laktoza, mikrokristalna celuloza, predgelirani koruzni škrob, makrogol 6000 in hidrogetnirano ricinusovo olje v jedru tablete ter hipromeloza, titanov dioksid (E171), rdeči železov oksid (E172), smukec in propilenglikol v filmski oblogi.

Izgled zdravila Sudroc in vsebina pakiranja

Filmsko obložene tablete so rožnate, okrogle in rahlo izbočene.

Na voljo so v pretisnih omotih po 7, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90 in 100 filmsko obloženih tablet v škatli.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Način in režim izdaje zdravila Sudroc

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Miklich Laboratorios, S.L., Cuevas bajas, s/n - Of.23, Edificio Picasso, 29004 Malaga, Španija

Izdelovalca

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

KRKA Polska Sp. z o.o., Ul. Równoległa 5, 02-235 Varšava, Poljska

Navodilo je bilo odobreno

27. 11. 2009