

DODATAK I
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

DuoPlavin 75 mg/75 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

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

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

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

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

DuoPlavin je indiciran za prevenciju aterotrombotičnih događaja u odraslih bolesnika koji već uzimaju klopidogrel i acetilsalicilatnu kiselinu (ASK). DuoPlavin je lijek sa fiksnom kombinacijom djelatnih tvari koji je namijenjen za nastavak terapije:

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

Za dodatne informacije vidjeti dio 5.1.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

- Odrasli i stariji bolesnici

DuoPlavin se daje u jednokratnoj dnevnoj dozi od 75 mg/75 mg.

DuoPlavin se primjenjuje nakon započete terapije klopidogrelom i acetilsalicilatnom kiselinom koji su primjenjivani odvojeno.

– *U bolesnika s akutnim koronarnim sindromom bez elevacije ST-segmenta* (nestabilna angina ili non-Q infarkt miokarda): optimalno trajanje liječenja još nije formalno utvrđeno. Rezultati kliničkih ispitivanja podupiru trajanje liječenja do najviše 12 mjeseci, a najveći učinak zabilježen je nakon 3 mjeseca liječenja (vidjeti dio 5.1.). Ako se primjena DuoPlavina prekine, bolesniku može koristiti nastavak liječenja pojedinačnim antitrombotičnim lijekom.

– *U bolesnika s akutnim infarktom miokarda s elevacijom ST-segmenta*: liječenje treba započeti što je ranije moguće nakon pojave simptoma te nastaviti tijekom najmanje 4 tjedna. Korist kombinacije klopidogrela s ASK u trajanju dužem od 4 tjedna nije ispitivana u ovim okolnostima

(vidjeti dio 5.1.). Ako se liječenje DuoPlavinom prekine, bolesniku može koristiti nastavak liječenja pojedinačnim antitrombocitnim lijekom.

Propuštena doza:

- ako je prošlo manje od 12 sati nakon uobičajenog termina uzimanja lijeka: bolesnik treba odmah uzeti dozu, a sljedeću dozu bolesnik treba uzeti prema uobičajenom rasporedu.
 - ako je prošlo više od 12 sati nakon uobičajenog termina uzimanja lijeka: bolesnik treba uzeti sljedeću dozu prema uobičajenom rasporedu i ne smije uzeti dvostruku dozu.
- Pedijatrijska populacija
Sigurnost i djelotvornost lijeka DuoPlavin u djece i adolescenata do 18 godina starosti još nije ustanovljena. DuoPlavin se ne preporučuje ovoj skupini bolesnika.
 - Oštećenje funkcije bubrega
DuoPlavin se ne smije upotrebljavati u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.3.). Terapijsko iskustvo u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega je ograničeno (vidjeti dio 4.4.). Stoga, u tih bolesnika, DuoPlavin treba primjenjivati s oprezom.
 - Oštećenje funkcije jetre
DuoPlavin se ne smije upotrebljavati u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.3.). Terapijsko iskustvo u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre koji bi mogli imati povećanu sklonost krvarenju je ograničeno (vidjeti dio 4.4.). Stoga, u tih bolesnika, DuoPlavin treba primjenjivati s oprezom.

Način primjene

Za primjenu kroz usta.

Može se uzeti s hranom ili natašte.

4.3 Kontraindikacije

Zbog prisutnosti dvije djelatne tvari u lijeku, DuoPlavin je kontraindiciran u slučaju:

- preosjetljivosti na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 2 ili dijelu 6.1.,
- teškog oštećenja funkcije jetre,
- aktivnog patološkog krvarenja, poput peptičkog ulkusa ili intrakranijalnog krvarenja.

Dodatno, zbog prisutnosti ASK, DuoPlavin je također kontraindiciran:

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

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Krvarenje i hematološki poremećaji

Zbog opasnosti od krvarenja i neželjenih hematoloških učinaka, potrebno je odmah provjeriti krvnu sliku i/ili napraviti druge relevantne pretrage kad god se tijekom liječenja pojave klinički simptomi i znakovi koji ukazuju na krvarenje (vidjeti dio 4.8.). Kao dvostruki antitrombocitni lijek, DuoPlavin treba s oprezom davati bolesnicima koji su izloženi povećanom riziku od krvarenja zbog ozljede, kirurških zahvata ili drugih patoloških stanja te bolesnicima koji se liječe ostalim nesteroidnim protuupalnim lijekovima, uključujući Cox-2 inhibitore ili heparinom, inhibitorima glikoproteina IIb/IIIa ili tromboliticima. Bolesnike treba pomno nadzirati radi bilo kakvih znakova krvarenja, uključujući okultno krvarenje, poglavito tijekom prvih tjedana liječenja i/ili nakon invazivnih kardioloških postupaka ili kirurških zahvata. Ne preporučuje se istodobna primjena DuoPlavina i drugih oralnih antikoagulansa, jer to može pojačati intenzitet krvarenja (vidjeti dio 4.5.).

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

DuoPlavin produljuje vrijeme krvarenja, te ga s oprezom treba davati bolesnicima koji imaju lezije sklone krvarenju (posebice gastrointestinalne i intraokularne).

Bolesnicima koji uzimaju DuoPlavin potrebno je objasniti da će krvarenje možda trajati dulje nego obično te da moraju obavijestiti liječnika ako se pojavi bilo kakvo neočekivano krvarenje (mjesto i trajanje krvarenja).

Trombotična trombocitopenična purpura (TTP)

Trombotična trombocitopenična purpura (TTP) zabilježena je vrlo rijetko nakon primjene klopidogetela, katkad nakon kratke izloženosti lijeku. Karakteriziraju je trombocitopenija i mikroangiopatska hemolitička anemija kojima mogu biti pridruženi neurološki problemi, disfunkcija bubrega ili vrućica. TTP je potencijalno fatalno stanje koje zahtijeva hitno liječenje uključujući i plazmaferezu.

Nedavna tranzitorna ishemijska ataka (TIA) ili moždani udar

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

Citokrom P450 2C19 (CYP2C19)

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

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

Alergijska križna reaktivnost

Kod bolesnika treba procijeniti prethodnu preosjetljivost na drugi tienopiridin u povijesti bolesti (kao što su tiklopidin, prasugrel) budući je zabilježena alergijska ukrižena reaktivnost na tienopiridine (vidjeti dio 4.8). Bolesnike koji su imali raniju preosjetljivost na druge tienopiridine potrebno je, tijekom liječenja, pažljivo pratiti na znakove preosjetljivosti na klopidogetel.

Zbog ASK u sastavu lijeka potreban je oprez

- u bolesnika koji u anamnezi imaju astmu ili alergijske poremećaje, zbog povećanog rizika od razvoja reakcija preosjetljivosti,
- u bolesnika koji boluju od gihta, jer niske doze ASK mogu povećati koncentraciju urata,
- u djece mlađe od 18 godina, jer postoji vjerojatna povezanost između uzimanja ASK i pojave Reyeovog sindroma. Reyeov sindrom je vrlo rijetka bolest koja može biti fatalna.

Gastrointestinalni sustav (GI)

DuoPlavin treba primjenjivati s oprezom u bolesnika koji u anamnezi imaju ulkusnu bolest, gastroduodenalno krvarenje ili manje simptome u gornjem dijelu gastrointestinalnog trakta, budući da mogu biti posljedica želučanih ulceracija i dovesti do želučanog krvarenja. Nuspojave u gastrointestinalnom sustavu uključuju bol u trbuhu, žgaravicu, mučninu, povraćanje, a može se pojaviti i gastrointestinalno krvarenje. Manji simptomi u gornjem dijelu gastrointestinalnog trakta,

poput dispepsije, su česti i mogu se pojaviti u bilo koje vrijeme tijekom liječenja. Liječnici trebaju obratiti pozornost na znakove gastrointestinalnih ulceracija i krvarenja, čak i u izostanku navedenih gastrointestinalnih simptoma. Bolesnicima treba objasniti znakove i simptome mogućih gastrointestinalnih nuspojava i što učiniti ako se pojave. (Vidjeti dio 4.8)

Pomoćne tvari

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

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

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

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

Inhibitori glikoproteina IIb/IIIa: DuoPlavin se s oprezom mora davati bolesnicima koji istodobno primaju inhibitore glikoproteina IIb/IIIa (vidjeti dio 4.4.).

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

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

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

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

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

Lijekovi koji inhibiraju CYP2C19 uključuju omeprazol i esomeprazol, fluvoksamin, fluoksetin, moklobemid, vorikonazol, flukonazol, tiklodipin, ciprofloksacin, cimetidin, karbamazepin, okskarbazepin i kloramfenikol.

Inhibitori protonske pumpe (PPI):

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

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

Manje izraženo smanjenje koncentracije metabolita opaženo je kod pantoprazola i lanzoprazola.

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

Nema dokaza da drugi lijekovi koji smanjuju lučenje želučane kiseline, poput H₂ blokatora (osim cimetidina koji je inhibitor CYP2C19) ili antacida, utječu na antitrombotični učinak klopidogetrela.

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

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

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

Ostala istodobna terapija s ASK: Prijavljene su interakcije sa sljedećim lijekovima:

Urikozurici (benzbromaron, probenecid, sulfipirazon): potreban je oprez jer ASK inhibira učinak urikozurika putem kompetitivne eliminacije urične kiseline.

Metotreksat: metotreksat primjenjen u dozi većoj od 20 mg tjedno, treba uzimati s oprezom, jer DuoPlavin, zbog ASK u svome sastavu, može smanjiti bubrežni klirens metotreksata, što može dovesti do toksičnih učinaka na koštano srž.

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

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

Osim gore opisanih specifičnih interakcija, nisu provedena ispitivanja interakcija DuoPlavina s drugim lijekovima koji se obično propisuju bolesnicima s aterotrombotičkim bolestima.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nisu dostupni klinički podaci o primjeni DuoPlavina tijekom trudnoće. DuoPlavin se ne smije koristiti tijekom prva dva tromjesjeća trudnoće, osim ako kliničko stanje bolesnice zahtijeva liječenje klopidogetrom/ASK.

Zbog ASK u svome sastavu, DuoPlavin je kontraindiciran tijekom trećeg tromjesjeća trudnoće.

Klopidogetrol:

S obzirom na to da nema dovoljno podataka o primjeni klopidogetrola u trudnica, preporučljivo je, kao mjera opreza, ne koristiti klopidogetrol za vrijeme trudnoće.

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

ASK:

Niske doze (do 100 mg dnevno):

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

Doze od 100-500 mg dnevno:

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

Doze od 500 mg dnevno i više:

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

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

- fetus:
 - kardiopulmonalnu toksičnost (s preranim zatvaranjem duktusa arteriosusa i plućnom hipertenzijom);
 - bubrežnu disfunkciju, koja se može razviti u bubrežno zatajenje sa oligohidroamnionom;
- majke i novorođenčad, pri kraju trudnoće:
 - moguće produljenje vremena krvarenja, antitrombotični učinak koji se može pojaviti već pri vrlo niskim dozama;
 - inhibiciju kontrakcija maternice što za ishod može imati odgođeni ili produljeni porod.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se klopidogetrol u majčino mlijeko. Ispitivanja na životinjama pokazala su da se klopidogetrol izlučuje u mlijeko. Poznato je da se u ljudi ASK, u ograničenim količinama, izlučuje u majčino mlijeko. Dojenje treba prekinuti za vrijeme liječenja DuoPlavinom.

Plodnost

Nema podataka o plodnosti tijekom uzimanja DuoPlavina. U ispitivanjima na životinjama, klopidogetrol nije imao utjecaj na plodnost. Nije poznato utječe li ASK na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

DuoPlavin ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak profila sigurnosti primjene

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

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

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

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

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

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

Tabelarni popis nuspojave

Nuspojave lijeka prikupljene u kliničkim studijama kao i sve nuspojave prijavljene spontano, nabrojene su u tablici. Njihova je učestalost definirana na sljedeći način: česte ($\geq 1/100$, $< 1/10$); manje česte ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rijetke ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); vrlo rijetke ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svakog organskog sustava nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Klasifikacija organskih sustava	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko, nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava		trombocitopenija, leukopenija, eozinofilija	neutropenija, uključujući tešku neutropeniju	trombotična trombocitopenična purpura (TTP) (vidjeti dio 4.4.), aplastična anemija, pancitopenija, agranulocitoza, teška trombocitopenija, granulocitopenija, anemija
Poremećaji imunološkog sustava				anafilaktički šok*, serumska bolest, anafilaktoidne reakcije, križno reaktivna preosjetljivost na lijekove iz skupine tienopiridinima (kao što su tiklopidin, prasugrel) (vidjeti dio 4.4)**, pogoršanje simptoma alergije na hranu*
Poremećaji metabolizma i prehrane				hipoglikemija*, giht* (vidjeti dio 4.4.)
Psihijatrijski poremećaji				halucinacije, konfuznost
Poremećaji živčanog sustava		intrakranijalno krvarenje (prijavljeni su neki slučajevi s fatalnim ishodom) glavobolja, parestezija, omaglica		poremećaji okusa
Poremećaji oka		krvarenje u oku (spojnica, leća, mrežnica)		
Poremećaji uha i labirinta			vrtoglavica	gubitak sluha* ili tinitus*
Krvožilni poremećaji	hematomi			ozbiljno krvarenje, krvarenje kirurške rane, vaskulitis, hipotenzija

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

Klasifikacija organskih sustava	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko, nepoznato
Poremećaji jetre i žuči				akutno zatajenje jetre, hepatitis, abnormalni nalazi jetrene funkcije
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	modrice	osip, svrbež, krvarenja na koži (purpura)		bulozni dermatitis (toksična epidermalna nekroliza, Stevens Johnsonov sindrom, erythema multiforme), angioedem, sindrom preosjetljivosti izazvane lijekom, osip uzrokovan lijekom s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. DRESS), eritematozni osip, urtikarija, ekcem, lichen planus
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva				mišićnokoštano krvarenje (hemartroza), artritis, artralgiya, mijalgija
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		hematurija		akutno oštećenje bubrežne funkcije (naročito u bolesnika s postojećim oštećenjem bubrega, srčanom dekompenzacijom, nefrotičkim sindromom, ili istovremenom terapijom diureticima)*, glomerulonefritis, povećanje kreatinina u krvi
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	krvarenje na mjestu punkcije			vrućica
Pretrage		produljeno vrijeme krvarenja, smanjeni broj neutrofila, smanjeni broj trombocita		

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

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

4.9 Predoziranje

Nema podataka vezanih za predoziranje DuoPlavinom.

Klopidogrel: Predoziranje klopidogrelom može izazvati produljenje vremena krvarenja i posljedične komplikacije s krvarenjem. Ako se primijeti krvarenje, treba odmah odrediti primjerenu terapiju.

Nije pronađen antidot za farmakološku aktivnost klopidogrela. Ako je hitno potrebno korigirati produljeno vrijeme krvarenja, transfuzija trombocita može smanjiti učinak klopidogrela.

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

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

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

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

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

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

Mehanizam djelovanja

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

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

Farmakodinamički učinci

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

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

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

Klinička djelotvornost i sigurnost primjene

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

Studija CURE uključivala je 12 562 bolesnika s akutnim koronarnim sindromom bez elevacije ST-segmenta (nestabilna angina ili non-Q infarkt miokarda), koji su u zadnja 24 sata imali epizodu boli u prsištu ili simptome ishemije. Uključujući kriteriji su bili promjene u EKG-u povezane s novom ishemijom ili povećane vrijednosti srčanih enzima, ili troponin I ili T barem dva puta veći od gornje granice normalnih vrijednosti. Bolesnici su randomizirani u skupine koje su primale klopidozel (udarna doza od 300 mg, a nakon toga 75 mg/dan, N=6259) u kombinaciji s ASK (75 mg do 325 mg jedanput dnevno) ili samu ASK (N=6303, 75 mg do 325 mg jedanput dnevno), uz drugu standardnu terapiju. Bolesnici su lijek primali do jedne godine. U studiji CURE, 823 bolesnika (6,6%) istodobno je primalo antagonist receptora GPIIb/IIIa. Heparine je primalo više od 90% bolesnika, a na relativnu stopu krvarenja nije značajno utjecalo istodobno liječenje heparinom niti u skupini koja je primala klopidozel uz ASK niti u onoj koja je primala ASK u monoterapiji.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pedijatrijska populacija

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

5.2 Farmakokinetička svojstva

Klopidogrel:

Apsorpcija

Nakon jednokratne i ponovljene oralne doze od 75 mg dnevno, klopidogrel se brzo apsorbira. Prosječna vršna koncentracija nepromijenjenog klopidogrela u plazmi (oko 2,22,5 ng/ml nakon jednokratne oralne doze od 75 mg), postiže se otprilike 45 minuta nakon uzimanja lijeka. Apsorpcija iznosi najmanje 50%, na temelju izlučivanja metabolita klopidogrela putem mokraće.

Raspodjela

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

Biotransformacija

Klopidogrel se ekstenzivno metabolizira u jetri. *In vitro* i *in vivo*, klopidogrel se metabolizira kroz dva metabolička puta: jednim posredovanim esterazama, koji dovodi do hidrolize u neaktivni derivat karboksilne kiseline (koji čini 85% cirkulirajućih metabolita) i drugim posredovanim višestrukim enzimima citokroma P450. Klopidogrel se prvo metabolizira u intermedijarni metabolit 2-okso-klopidogrel. Naknadni metabolizam intermedijera 2-okso-klopidogrela rezultira nastajanjem aktivnog metabolita, tiolnog derivata klopidogrela. Ovaj metabolički put je u *in vitro* uvjetima posredovan enzimima CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2, i CYP2B6. Aktivni tiolni metabolit, koji je izoliran *in vitro*, brzo se i ireverzibilno veže na receptore na trombocitima i time inhibira agregaciju trombocita.

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

Eliminacija

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

Farmakogenetika

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

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

U križnoj studiji na 40 zdravih osoba, po 10 iz svake skupine CYP2C19 metabolizatora (ultrabrzi, brzi, umjereni i slabi), procijenjen je farmakokinetički i antitrombocitni odgovor upotrebom doze od 300 mg, nakon čega je slijedila doza od 75 mg/dan te doze od 600 mg, nakon čega je slijedila doza od 150 mg/dan, u trajanju od ukupno 5 dana (stanje dinamičke ravnoteže). Nisu opažene značajne razlike u izloženosti aktivnom metabolitu i prosječnoj vrijednosti inhibicije agregacije trombocita (IPA) među ultrabrzim, ekstenzivnim i umjerenim metabolizatorima. U slabih metabolizatora, izloženost aktivnom metabolitu bila je smanjena za 63-71% u usporedbi s ekstenzivnim metabolizatorima. Nakon režima doziranja od 300 mg/75 mg, antitrombocitni odgovor bio je smanjen u slabih metabolizatora sa srednjom vrijednosti IPA (5 μ M ADP) od 24% (nakon 24 sata) te 37% (na dan 5), u usporedbi s vrijednostima IPA-e od 39% (24 sata) i 58% (dan 5) za ekstenzivne metabolizatore te 37% (24 sata) i 60% (dan 5) za umjerene metabolizatore. Kad su slabi metabolizatori primili dozu od 600 mg/150 mg, izloženost aktivnom metabolitu bila je veća nego kod režima od 300 mg/75 mg. Dodatno, vrijednost IPA iznosila je 32% (24 sata) i 61% (dan 5), što je više nego u slabih metabolizatora koji su primili

režim doziranja od 300 mg/75 mg i slično je ostalim skupinama CYP2C19 metabolizatora koje su primale doze od 300 mg/75 mg. U kliničkim studijama nije utvrđen odgovarajući režim doziranja za ovu populaciju bolesnika.

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

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

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

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

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

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

Posebne populacije

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

Oštećenje funkcije bubrega

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

Oštećenje funkcije jetre

Nakon ponovljenih dnevnih doza klopidogetra od 75 mg tijekom deset dana, u bolesnika s teško oštećenom funkcijom jetre, inhibicija ADP-om inducirane agregacije trombocita bila je slična u usporedbi sa zdravim ispitanicima. Produljenje srednjeg vremena krvarenja također je bilo slično u obje skupine.

Rasa

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

Acetilsalicilatna kiselina (ASK)

Apsorpcija

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

Raspodjela

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

Biotransformacija i eliminacija

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

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

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

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

Nije bilo dokaza o karcinogenim učincima kad se klopidogrel davao miševima 78 tjedana i štakorima 104 tjedna u dozama do 77 mg/kg dnevno (što predstavlja najmanje 25 puta višu dozu od kliničke doze od 75 mg/dan primijenjene u ljudi).

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

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

Acetilsalicilatna kiselina: ispitivanja sa jednokratnom dozom pokazala su da je oralna toksičnost ASK niska. Ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza pokazala su da su koncentracije do 200 mg/kg dnevno štakori dobro podnosili, dok su psi bili osjetljiviji, vjerojatno zbog visoke osjetljivosti pasa na ulcerogene učinke NSAIL-a. U primjeni ASK nisu zabilježeni zabrinjavajući slučajevi genotoksičnosti

i klastogeneze. Iako s ASK nisu provedena formalna ispitivanja karcinogeneze, pokazalo se da ASK nije tumorski promotor.

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

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra:

manitol (E421)
makrogol 6000
celuloza, mikrokristalična
nisko supstituirana hidoksiopropilceluloza
kukuruzni škrob
ricinusovo ulje, hidrogenirano
stearatna kiselina
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni.

Ovojnica:

laktoza hidrat
hipromeloza (E464)
titanijev dioksid (E171)
triacetin (E1518)
željezov oksid, žuti (E172)

Sredstvo za poliranje:

karnauba vosak

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

14, 28, 30 i 84 filmom obloženih tableta u aluminijskom blisteru, u kartonskoj kutiji.
30x1, 50x1, 90x1 i 100x1 filmom obloženih tableta u perforiranom aluminijskom blisteru djeljivom na jedinične doze, u kartonskoj kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakovanja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA

Sanofi Pharma Bristol-Myers Squibb SNC
54, rue La Boétie
F-75008 Pariz
Francuska

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

EU/1/10/619/001 – kutija s 14 filmom obloženih tableta u aluminijskim blisterima
EU/1/10/619/002 – kutija s 28 filmom obloženih tableta u aluminijskim blisterima
EU/1/10/619/003 – kutija s 30x1 filmom obloženih tableta u aluminijskim blisterima
EU/1/10/619/004 – kutija s 50x1 filmom obloženih tableta u aluminijskim blisterima
EU/1/10/619/005 – kutija s 84 filmom obložene tablete u aluminijskim blisterima
EU/1/10/619/006 – kutija s 90x1 filmom obloženih tableta u aluminijskim blisterima
EU/1/10/619/007 – kutija sa 100x1 filmom obloženih tableta u aluminijskim blisterima
EU/1/10/619/015 – kutija s 30 filmom obloženih tableta u aluminijskim blisterima

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET/DATUM OBNOVE ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Datum prvog odobrenja: 15. ožujak 2010.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

<DD mjesec GGGG>

Podrobnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranicama Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu/>

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

DuoPlavin 75 mg/100 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

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

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

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

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

DuoPlavin je indiciran za prevenciju aterotrombotičnih događaja u odraslih bolesnika koji već uzimaju klopidogrel i acetilsalicilatnu kiselinu (ASK). DuoPlavin je lijek sa fiksnom kombinacijom djelatnih tvari koji je namijenjen za nastavak terapije:

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

Za dodatne informacije vidjeti dio 5.1.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

- Odrasli i stariji bolesnici

DuoPlavin se daje u jednokratnoj dnevnoj dozi od 75 mg/100 mg.

DuoPlavin se primjenjuje nakon započete terapije klopidogrelom i acetilsalicilatnom kiselinom, koji su primjenjivani odvojeno.

– *U bolesnika s akutnim koronarnim sindromom bez elevacije ST-segmenta* (nestabilna angina ili non-Q infarkt miokarda): optimalno trajanje liječenja još nije formalno utvrđeno. Rezultati kliničkih ispitivanja podupiru trajanje liječenja do najviše 12 mjeseci, a najveći učinak zabilježen je nakon 3 mjeseca liječenja (vidjeti dio 5.1.). Ako se primjena DuoPlavina prekine, bolesniku može koristiti nastavak liječenja pojedinačnim antitrombotičnim lijekom.

– *U bolesnika s akutnim infarktom miokarda s elevacijom ST-segmenta*: liječenje treba započeti što je ranije moguće nakon pojave simptoma te nastaviti tijekom najmanje 4 tjedna. Korist kombinacije klopidogrela s ASK u trajanju dužem od 4 tjedna nije ispitivana u ovim okolnostima

(vidjeti dio 5.1.). Ako se liječenje DuoPlavinom prekine, bolesniku može koristiti nastavak liječenja pojedinačnim antitrombocitnim lijekom.

Propuštena doza:

- ako je prošlo manje od 12 sati nakon uobičajenog termina uzimanja lijeka: bolesnik treba odmah uzeti dozu, a sljedeću dozu bolesnik treba uzeti prema uobičajenom rasporedu.
 - ako je prošlo više od 12 sati nakon uobičajenog termina uzimanja lijeka: bolesnik treba uzeti sljedeću dozu prema uobičajenom rasporedu i ne smije uzeti dvostruku dozu.
- Pedijatrijska populacija
Sigurnost i djelotvornost lijeka DuoPlavin u djece i adolescenata do 18 godina starosti još nije ustanovljena. DuoPlavin se ne preporučuje ovoj skupini bolesnika.
 - Oštećenje funkcije bubrega
DuoPlavin se ne smije upotrebljavati u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.3.). Terapijsko iskustvo u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega je ograničeno (vidjeti dio 4.4.). Stoga, u tih bolesnika, DuoPlavin treba primjenjivati s oprezom.
 - Oštećenje funkcije jetre
DuoPlavin se ne smije upotrebljavati u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.3.). Terapijsko iskustvo u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre koji bi mogli imati povećanu sklonost krvarenju je ograničeno (vidjeti dio 4.4.). Stoga, u tih bolesnika, DuoPlavin treba primjenjivati s oprezom.

Način primjene

Za primjenu kroz usta.

Može se uzeti s hranom ili natašte.

4.3 Kontraindikacije

Zbog prisutnosti dvije djelatne tvari u lijeku, DuoPlavin je kontraindiciran u slučaju:

- preosjetljivosti na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 2 ili dijelu 6.1.,
- teškog oštećenja funkcije jetre,
- aktivnog patološkog krvarenja, poput peptičkog ulkusa ili intrakranijalnog krvarenja.

Dodatno, zbog prisutnosti ASK, DuoPlavin je također kontraindiciran:

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

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Krvarenje i hematološki poremećaji

Zbog opasnosti od krvarenja i neželjenih hematoloških učinaka, potrebno je odmah provjeriti krvnu sliku i/ili napraviti druge relevantne pretrage kad god se tijekom liječenja pojave klinički simptomi i znakovi koji ukazuju na krvarenje (vidjeti dio 4.8.). Kao dvostruki antitrombocitni lijek, DuoPlavin treba s oprezom davati bolesnicima koji su izloženi povećanom riziku od krvarenja zbog ozljede, kirurških zahvata ili drugih patoloških stanja te bolesnicima koji se liječe ostalim nesteroidnim protuupalnim lijekovima, uključujući Cox-2 inhibitore ili heparinom, inhibitorima glikoproteina IIb/IIIa ili tromboliticima. Bolesnike treba pomno nadzirati radi bilo kakvih znakova krvarenja, uključujući okultno krvarenje, poglavito tijekom prvih tjedana liječenja i/ili nakon invazivnih kardioloških postupaka ili kirurških zahvata. Ne preporučuje se istodobna primjena DuoPlavina i drugih oralnih antikoagulansa, jer to može pojačati intenzitet krvarenja (vidjeti dio 4.5.).

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

DuoPlavin produljuje vrijeme krvarenja, te ga s oprezom treba davati bolesnicima koji imaju lezije sklone krvarenju (posebice gastrointestinalne i intraokularne).

Bolesnicima koji uzimaju DuoPlavin potrebno je objasniti da će krvarenje možda trajati dulje nego obično te da moraju obavijestiti liječnika ako se pojavi bilo kakvo neočekivano krvarenje (mjesto i trajanje krvarenja).

Trombotična trombocitopenična purpura (TTP)

Trombotična trombocitopenična purpura (TTP) zabilježena je vrlo rijetko nakon primjene klopidogrela, katkad nakon kratke izloženosti lijeku. Karakteriziraju je trombocitopenija i mikroangiopatska hemolitička anemija kojima mogu biti pridruženi neurološki problemi, disfunkcija bubrega ili vrućica. TTP je potencijalno fatalno stanje koje zahtijeva hitno liječenje uključujući i plazmaferezu.

Nedavna tranzitorna ishemijska ataka (TIA) ili moždani udar

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

Citokrom P450 2C19 (CYP2C19)

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

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

Alergijska križna reaktivnost

Kod bolesnika treba procijeniti prethodnu preosjetljivost na drugi tienopiridin u povijesti bolesti (kao što su tiklopidin, prasugrel) budući je zabilježena alergijska ukrižena reaktivnost na tienopiridine (vidjeti dio 4.8). Bolesnike koji su imali raniju preosjetljivost na druge tienopiridine potrebno je, tijekom liječenja, pažljivo pratiti na znakove preosjetljivosti na klopidogrel.

Zbog ASK u sastavu lijeka potreban je oprez

- u bolesnika koji u anamnezi imaju astmu ili alergijske poremećaje, zbog povećanog rizika od razvoja reakcija preosjetljivosti,
- u bolesnika koji boluju od gihta, jer niske doze ASK mogu povećati koncentraciju urata,
- u djece mlađe od 18 godina, jer postoji vjerojatna povezanost između uzimanja ASK i pojave Reyeovog sindroma. Reyeov sindrom je vrlo rijetka bolest koja može biti fatalna.

Gastrointestinalni sustav (GI)

DuoPlavin treba primjenjivati s oprezom u bolesnika koji u anamnezi imaju ulkusnu bolest, gastroduodenalno krvarenje ili manje simptome u gornjem dijelu gastrointestinalnog trakta, budući da mogu biti posljedica želučanih ulceracija i dovesti do želučanog krvarenja. Nuspojave u gastrointestinalnom sustavu uključuju bol u truhu, žgaravicu, mučninu, povraćanje, a može se pojaviti i gastrointestinalno krvarenje. Manji simptomi u gornjem dijelu gastrointestinalnog trakta,

poput dispepsije, su česti i mogu se pojaviti u bilo koje vrijeme tijekom liječenja. Liječnici trebaju obratiti pozornost na znakove gastrointestinalnih ulceracija i krvarenja, čak i u izostanku navedenih gastrointestinalnih simptoma. Bolesnicima treba objasniti znakove i simptome mogućih gastrointestinalnih nuspojava i što učiniti ako se pojave. (Vidjeti dio 4.8)

Pomoćne tvari

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

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

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

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

Inhibitori glikoproteina IIb/IIIa: DuoPlavin se s oprezom mora davati bolesnicima koji istodobno primaju inhibitore glikoproteina IIb/IIIa (vidjeti dio 4.4.).

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

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

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

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

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

Lijekovi koji inhibiraju CYP2C19 uključuju omeprazol i esomeprazol, fluvoksamin, fluoksetin, moklobemid, vorikonazol, flukonazol, tiklodipin, ciprofloksacin, cimetidin, karbamazepin, okskarbazepin i kloramfenikol.

Inhibitori protonske pumpe (PPI):

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

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

Manje izraženo smanjenje koncentracije metabolita opaženo je kod pantoprazola i lanzoprazola.

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

Nema dokaza da drugi lijekovi koji smanjuju lučenje želučane kiseline, poput H₂ blokatora (osim cimetidina koji je inhibitor CYP2C19) ili antacida, utječu na antitrombotični učinak klopidogetrela.

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

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

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

Ostala istodobna terapija s ASK: Prijavljene su interakcije sa sljedećim lijekovima:

Urikozurici (benzbromaron, probenecid, sulfipirazon): potreban je oprez jer ASK inhibira učinak urikozurika putem kompetitivne eliminacije urične kiseline.

Metotreksat: metotreksat primjenjen u dozi većoj od 20 mg tjedno, treba uzimati s oprezom, jer DuoPlavin, zbog ASK u svome sastavu, može smanjiti bubrežni klirens metotreksata, što može dovesti do toksičnih učinaka na koštano srž.

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

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

Osim gore opisanih specifičnih interakcija, nisu provedena ispitivanja interakcija DuoPlavina s drugim lijekovima koji se obično propisuju bolesnicima s aterotrombotičkim bolestima.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nisu dostupni klinički podaci o primjeni DuoPlavina tijekom trudnoće. DuoPlavin se ne smije koristiti tijekom prva dva tromjesečja trudnoće, osim ako kliničko stanje bolesnice zahtijeva liječenje klopidogetrom/ASK.

Zbog ASK u svome sastavu, DuoPlavin je kontraindiciran tijekom trećeg tromjesečja trudnoće.

Klopidogetrol:

S obzirom na to da nema dovoljno podataka o primjeni klopidogetrola u trudnica, preporučljivo je, kao mjera opreza, ne koristiti klopidogetrol za vrijeme trudnoće.

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

ASK:

Niske doze (do 100 mg dnevno):

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

Doze od 100-500 mg dnevno:

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

Doze od 500 mg dnevno i više:

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

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

- fetus:
 - kardiopulmonalnu toksičnost (s preranim zatvaranjem duktusa arteriosusa i plućnom hipertenzijom);
 - bubrežnu disfunkciju, koja se može razviti u bubrežno zatajenje sa oligohidroamnionom;
- majke i novorođenčad, pri kraju trudnoće:
 - moguće produljenje vremena krvarenja, antitrombotični učinak koji se može pojaviti već pri vrlo niskim dozama;
 - inhibiciju kontrakcija maternice što za ishod može imati odgođeni ili produljeni porod.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se klopidogetrol u majčino mlijeko. Ispitivanja na životinjama pokazala su da se klopidogetrol izlučuje u mlijeko. Poznato je da se u ljudi ASK, u ograničenim količinama, izlučuje u majčino mlijeko. Dojenje treba prekinuti za vrijeme liječenja DuoPlavinom.

Plodnost

Nema podataka o plodnosti tijekom uzimanja DuoPlavina. U ispitivanjima na životinjama, klopidogetrol nije imao utjecaj na plodnost. Nije poznato utječe li ASK na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

DuoPlavin ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak profila sigurnosti primjene

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

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

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

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

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

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

Tabelarni popis nuspojava

Nuspojave lijeka prikupljene u kliničkim studijama kao i sve nuspojave prijavljene spontano, nabrojene su u tablici. Njihova je učestalost definirana na sljedeći način: česte ($\geq 1/100$, $< 1/10$); manje česte ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rijetke ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); vrlo rijetke ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svakog organskog sustava nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Klasifikacija organskih sustava	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko, nepoznato*
Poremećaji krvi i limfnog sustava		trombocitopenija, leukopenija, eozinofilija	neutropenija, uključujući tešku neutropeniju	trombotična trombocitopenična purpura (TTP) (vidjeti dio 4.4.), aplastična anemija, pancitopenija, agranulocitoza, teška trombocitopenija, granulocitopenija, anemija
Poremećaji imunološkog sustava				anafilaktički šok*, serumska bolest, anafilaktoidne reakcije, križno reaktivna preosjetljivost na lijekove iz skupine tienopiridinima (kao što su tiklopidin, prasugrel) (vidjeti dio 4.4)**, pogoršanje simptoma alergije na hranu*
Poremećaji metabolizma i prehrane				hipoglikemija*, giht* (vidjeti dio 4.4.)
Psihijatrijski poremećaji				halucinacije, konfuznost
Poremećaji živčanog sustava		intrakranijalno krvarenje (prijavljeni su neki slučajevi s fatalnim ishodom) glavobolja, parestezija, omaglica		poremećaji okusa
Poremećaji oka		krvarenje u oku (spojnica, leća, mrežnica)		
Poremećaji uha i labirinta			vrtoglavica	gubitak sluha* ili tinitus*
Krvožilni poremećaji	hematomi			ozbiljno krvarenje, krvarenje kirurške rane, vaskulitis, hipotenzija

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

Klasifikacija organskih sustava	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko, nepoznato*
Poremećaji jetre i žuči				akutno zatajenje jetre, hepatitis, abnormalni nalazi jetrene funkcije
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	modrice	osip, svrbež, krvarenja na koži (purpura)		bulozni dermatitis (toksična epidermalna nekroliza, Stevens Johnsonov sindrom, erythema multiforme), angioedem, sindrom preosjetljivosti izazvane lijekom, osip uzrokovan lijekom s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. DRESS), eritematozni osip, urtikarija, ekcem, lichen planus
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva				mišićnokoštano krvarenje (hemartroza), artritis, artralgija, mijalgija
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		hematurija		akutno oštećenje bubrežne funkcije (naročito u bolesnika s postojećim oštećenjem bubrega, srčanom dekompenzacijom, nefrotičkim sindromom, ili istovremenom terapijom diureticima)*, glomerulonefritis, povećanje kreatinina u krvi
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	krvarenje na mjestu punkcije			vrućica
Pretrage		produljeno vrijeme krvarenja, smanjeni broj neutrofila, smanjeni broj trombocita		

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

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

4.9 Predoziranje

Nema podataka vezanih za predoziranje DuoPlavinom.

Klopidogrel: Predoziranje klopidogrelom može izazvati produljenje vremena krvarenja i posljedične komplikacije s krvarenjem. Ako se primijeti krvarenje, treba odmah odrediti primjerenu terapiju.

Nije pronađen antidot za farmakološku aktivnost klopidogrela. Ako je hitno potrebno korigirati produljeno vrijeme krvarenja, transfuzija trombocita može smanjiti učinak klopidogrela.

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

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

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

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

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

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

Mehanizam djelovanja

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

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

Farmakodinamički učinci

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

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

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

Klinička djelotvornost i sigurnost primjene

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

Studija CURE uključivala je 12 562 bolesnika s akutnim koronarnim sindromom bez elevacije ST-segmenta (nestabilna angina ili non-Q infarkt miokarda), koji su u zadnja 24 sata imali epizodu boli u prsištu ili simptome ishemije. Uključujući kriteriji su bili promjene u EKG-u povezane s novom ishemijom ili povećane vrijednosti srčanih enzima, ili troponin I ili T barem dva puta veći od gornje granice normalnih vrijednosti. Bolesnici su randomizirani u skupine koje su primale klopidozel (udarna doza od 300 mg, a nakon toga 75 mg/dan, N=6259) u kombinaciji s ASK (75 mg do 325 mg jedanput dnevno) ili samu ASK (N=6303, 75 mg do 325 mg jedanput dnevno), uz drugu standardnu terapiju. Bolesnici su lijek primali do jedne godine. U studiji CURE, 823 bolesnika (6,6%) istodobno je primalo antagonist receptora GPIIb/IIIa. Heparine je primalo više od 90% bolesnika, a na relativnu stopu krvarenja nije značajno utjecalo istodobno liječenje heparinom niti u skupini koja je primala klopidozel uz ASK niti u onoj koja je primala ASK u monoterapiji.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pedijatrijska populacija

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

5.2 Farmakokinetička svojstva

Klopidogrel:

Apsorpcija

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

Raspodjela

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

Biotransformacija

Klopidogrel se ekstenzivno metabolizira u jetri. *In vitro* i *in vivo*, klopidogrel se metabolizira kroz dva metabolička puta: jednim posredovanim esterazama, koji dovodi do hidrolize u neaktivni derivat karboksilne kiseline (koji čini 85% cirkulirajućih metabolita) i drugim posredovanim višestrukim enzimima citokroma P450. Klopidogrel se prvo metabolizira u intermedijarni metabolit 2-okso-klopidogrel. Naknadni metabolizam intermedijera 2-okso-klopidogrela rezultira nastajanjem aktivnog metabolita, tiolnog derivata klopidogrela. Ovaj metabolički put je u *in vitro* uvjetima posredovan enzimima CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2, i CYP2B6. Aktivni tiolni metabolit, koji je izoliran *in vitro*, brzo se i ireverzibilno veže na receptore na trombocitima i time inhibira agregaciju trombocita.

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

Eliminacija

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

Farmakogenetika

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

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

U križnoj studiji na 40 zdravih osoba, po 10 iz svake skupine CYP2C19 metabolizatora (ultrabrzi, brzi, umjereni i slabi), procijenjen je farmakokinetički i antitrombocitni odgovor upotrebom doze od 300 mg, nakon čega je slijedila doza od 75 mg/dan te doze od 600 mg, nakon čega je slijedila doza od 150 mg/dan, u trajanju od ukupno 5 dana (stanje dinamičke ravnoteže). Nisu opažene značajne razlike u izloženosti aktivnom metabolitu i prosječnoj vrijednosti inhibicije agregacije trombocita (IPA) među ultrabrzim, ekstenzivnim i umjerenim metabolizatorima. U slabih metabolizatora, izloženost aktivnom metabolitu bila je smanjena za 63-71% u usporedbi s ekstenzivnim metabolizatorima. Nakon režima doziranja od 300 mg/75 mg, antitrombocitni odgovor bio je smanjen u slabih metabolizatora sa srednjom vrijednosti IPA (5 μ M ADP) od 24% (nakon 24 sata) te 37% (na dan 5), u usporedbi s vrijednostima IPA-e od 39% (24 sata) i 58% (dan 5) za ekstenzivne metabolizatore te 37% (24 sata) i 60% (dan 5) za umjerene metabolizatore. Kad su slabi metabolizatori primili dozu od 600 mg/150 mg, izloženost aktivnom metabolitu bila je veća nego kod režima od 300 mg/75 mg. Dodatno, vrijednost IPA iznosila je 32% (24 sata) i 61% (dan 5), što je više nego u slabih metabolizatora koji su primili

režim doziranja od 300 mg/75 mg i slično je ostalim skupinama CYP2C19 metabolizatora koje su primale doze od 300 mg/75 mg. U kliničkim studijama nije utvrđen odgovarajući režim doziranja za ovu populaciju bolesnika.

U skladu s gore navedenim rezultatima, u meta analizi koja je uključivala 6 studija sa 335 osoba liječenih klopido-grelom u stanju dinamičke ravnoteže, pokazano je da je izloženost aktivnom metabolitu smanjena za 28% za umjerene metabolizatore te 72% za slabe metabolizatore, dok je inhibicija agregacije trombocita smanjena s razlikama za vrijednosti IPA-e od 5,9%, odnosno 21,4%, u usporedbi sa ekstenzivnim metabolizatorima.

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

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

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

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

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

Posebne populacije

Farmakokinetika aktivnog metabolita klopido-grela nije poznata u sljedećim posebnim skupinama bolesnika.

Oštećenje funkcije bubrega

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

Oštećenje funkcije jetre

Nakon ponovljenih dnevnih doza klopido-grela od 75 mg tijekom deset dana, u bolesnika s teško oštećenom funkcijom jetre, inhibicija ADP-om inducirane agregacije trombocita bila je slična u usporedbi sa zdravim ispitanicima. Produljenje srednjeg vremena krvarenja također je bilo slično u obje skupine.

Rasa

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

Acetilsalicilatna kiselina (ASK)

Apsorpcija

Nakon apsorpcije, ASK iz DuoPlavina se hidrolizira u salicilatnu kiselinu čija se vršna koncentracija u plazmi pojavljuje unutar jednog sata od primjene, tako da je koncentraciju ASK u plazmi gotovo nemoguće odrediti poslije 1,5-3 sata nakon doziranja.

Raspodjela

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

Biotransformacija i eliminacija

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

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

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

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

Nije bilo dokaza o karcinogenim učincima kad se klopidogrel davao miševima 78 tjedana i štakorima 104 tjedna u dozama do 77 mg/kg dnevno (što predstavlja najmanje 25 puta višu dozu od kliničke doze od 75 mg/dan primijenjene u ljudi).

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

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

Acetilsalicilatna kiselina: ispitivanja sa jednokratnom dozom pokazala su da je oralna toksičnost ASK niska. Ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza pokazala su da su koncentracije do 200 mg/kg dnevno štakori dobro podnosili, dok su psi bili osjetljiviji, vjerojatno zbog visoke osjetljivosti pasa na ulcerogene učinke NSAIL-a. U primjeni ASK nisu zabilježeni zabrinjavajući slučajevi genotoksičnosti

i klastogeneze. Iako s ASK nisu provedena formalna ispitivanja karcinogeneze, pokazalo se da ASK nije tumorski promotor.

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

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra:

manitol (E421)
makrogol 6000
celuloza, mikrokristalična
nisko supstituirana hidoksiopropilceluloza
kukuruzni škrob
ricinusovo ulje, hidrogenirano
stearatna kiselina
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni.

Ovojnica:

laktoza hidrat
hipromeloza (E464)
titanijev dioksid (E171)
triacetin (E1518)
željezov oksid, crveni (E172)

Sredstvo za poliranje:

karnauba vosak

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

14, 28, 30 i 84 filmom obloženih tableta u aluminijskom blisteru, u kartonskoj kutiji.
30x1, 50x1, 90x1 i 100x1 filmom obloženih tableta u perforiranom aluminijskom blisteru djeljivom na jedinične doze, u kartonskoj kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakovanja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA

Sanofi Pharma Bristol-Myers Squibb SNC
54, rue La Boétie
F-75008 Pariz
Francuska

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

EU/1/10/619/008 – kutija s 14 filmom obloženih tableta u aluminijskim blisterima
EU/1/10/619/009 – kutija s 28 filmom obloženih tableta u aluminijskim blisterima
EU/1/10/619/010 – kutija s 30x1 filmom obloženih tableta u aluminijskim blisterima
EU/1/10/619/011 – kutija s 50x1 filmom obloženih tableta u aluminijskim blisterima
EU/1/10/619/012 – kutija s 84 filmom obložene tablete u aluminijskim blisterima
EU/1/10/619/013 – kutija s 90x1 filmom obloženih tableta u aluminijskim blisterima
EU/1/10/619/014 – kutija sa 100x1 filmom obloženih tableta u aluminijskim blisterima

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET/DATUM OBNOVE ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Datum prvog odobrenja: 15. ožujak 2010.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

<DD mjesec GGGG>

Podrobnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranicama Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu/>

DODATAK II

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

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANA UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

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

- **Periodička izvješća o neškodljivosti**

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

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

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nije primjenjivo.

DODATAK III
OZNAČAVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČAVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKOVANJU**VANJSKO PAKOVANJE****1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA**

DuoPlavin 75 mg/75 mg filmom obložene tablete
klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV DJELATNIH TVARI

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

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

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

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

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

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitati Uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE DA LIJEK TREBA ČUVATI IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

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

Lijek treba zbrinuti u skladu s lokalnim propisima.

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Sanofi Pharma Bristol-Myers Squibb SNC
54, rue La Boétie – F-75008 Pariz
Francuska

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

EU/1/10/619/001 14 filmom obloženih tableta
EU/1/10/619/002 28 filmom obloženih tableta
EU/1/10/619/003 30x1 filmom obloženih tableta
EU/1/10/619/004 50x1 filmom obloženih tableta
EU/1/10/619/005 84 filmom obloženih tableta
EU/1/10/619/006 90x1 filmom obloženih tableta
EU/1/10/619/007 100x1 filmom obloženih tableta
EU/1/10/619/015 30 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN PROPISIVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

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

DuoPlavin 75 mg/75 mg

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER / 14, 28 i 84 tablete

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

DuoPlavin 75 mg/75 mg tablete
klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina

2. IME NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Sanofi Pharma Bristol-Myers Squibb SNC

3. ROK VALJANOSTI

Valjanost

4. BROJ SERIJE

Seriya

5. DRUGO

Pon
Uto
Sri
Čet
Pet
Sub
Ned

PODACI KOJE_MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

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

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

DuoPlavin 75 mg/75 mg tablete
klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina

2. IME NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Sanofi Pharma Bristol-Myers Squibb SNC

3. ROK VALJANOSTI

Valjanost

4. BROJ SERIJE

Serijski broj

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKOVANJU**VANJSKO PAKOVANJE****1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA**

DuoPlavin 75 mg/100 mg filmom obložene tablete
klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV DJELATNIH TVARI

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

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

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

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

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

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitati Uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE DA LIJEK TREBA ČUVATI IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

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

Lijek treba zbrinuti u skladu s lokalnim propisima.

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Sanofi Pharma Bristol-Myers Squibb SNC
54, rue La Boétie
F-75008 Pariz - Francuska

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

EU/1/10/619/008 14 filmom obloženih tableta
EU/1/10/619/009 28 filmom obloženih tableta
EU/1/10/619/010 30x1 filmom obloženih tableta
EU/1/10/619/011 50x1 filmom obloženih tableta
EU/1/10/619/012 84 filmom obloženih tableta
EU/1/10/619/013 90x1 filmom obloženih tableta
EU/1/10/619/014 100x1 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN PROPISIVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

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

DuoPlavin 75 mg/100 mg

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER / 14, 28 i 84 tablete

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

DuoPlavin 75 mg/100 mg tablete
klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina

2. IME NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Sanofi Pharma Bristol-Myers Squibb SNC

3. ROK VALJANOSTI

Valjanost

4. BROJ SERIJE

Serijski broj

5. DRUGO

Pon
Uto
Sri
Čet
Pet
Sub
Ned

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

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

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

DuoPlavin 75 mg/100 mg tablete
klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina

2. IME NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Sanofi Pharma Bristol-Myers Squibb SNC

3. ROK VALJANOSTI

Valjanost

4. BROJ SERIJE

Serijski broj

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacija za korisnika

DuoPlavin 75 mg/75 mg filmom obložene tablete klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina

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

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

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je DuoPlavin i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati DuoPlavin
3. Kako uzimati DuoPlavin
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati DuoPlavin
6. Sadržaj pakovanja i dodatne informacije

1. Što je DuoPlavin i za što se koristi

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

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

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

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati DuoPlavin

Nemojte uzimati DuoPlavin

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

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

Upozorenja i mjere opreza

Ako se na Vas odnosi bilo koje od dolje navedenih stanja morate obavijestiti liječnika, prije nego što uzmete DuoPlavin:

- ako postoji opasnost od krvarenja zbog:
 - medicinskih stanja kod kojih postoji opasnost od unutrašnjeg krvarenja (kao što je želučani ulkus),
 - poremećaja zgrušavanja krvi zbog čega ste skloni unutrašnjim krvarenjima (krvarenje u tkivima, organima ili zglobovima),
 - nedavne teške ozljede,
 - nedavnog kirurškog zahvata (uključujući stomatološke zahvate),
 - planiranog kirurškog zahvata (uključujući stomatološke zahvate) u sljedećih sedam dana.
- ako ste imali krvni ugrušak u arteriji u mozgu (ishemijski moždani udar) koji se pojavio unutar posljednjih sedam dana.
- ako imate bolest jetre ili bubrega.
- ako u povijesti bolesti imate astmu ili alergijske reakcije uključujući alergiju na bilo koji lijek koji ste koristili za liječenje Vaše bolesti.
- ako imate giht.

Dok uzimate DuoPlavin:

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

Djeca i adolescenti

DuoPlavin nije namijenjen liječenju djece ili adolescenata mlađih od 18 godina. Postoji sumnja na moguću povezanost između acetilsalicilatne kiseline (ASK) i pojave Reyeovog sindroma, kad se djeci ili adolescentima koji imaju virusnu infekciju daju lijekovi koji sadrže acetilsalicilatnu kiselinu. Reyeov sindrom je vrlo rijetka bolest koja može imati fatalan ishod.

Drugi lijekovi i DuoPlavin

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ukoliko uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući i one koje ste nabavili bez recepta
Neki lijekovi mogu utjecati na djelovanje DuoPlavina ili obratno.

Posebno je važno obavijestiti liječnika ako uzimate

- oralne antikoagulanse, lijekove koji sprječavaju zgrušavanje krvi,
- ASK ili druge nesteroidne protuupalne lijekove koji se obično koriste za liječenje bolnih i/ili upalnih stanja mišića ili zglobova,
- heparin ili bilo koji drugi lijek koji se daje injekcijom za sprječavanje zgrušavanja krvi,
- omeprazol, esomeprazol ili cimetidin, lijekove za smanjenje želučanih tegoba,
- metotreksat, lijek koji se koristi za liječenje teških bolesti zglobova (reumatoidni artritis) ili bolesti kože (psorijaza),

- probenecid, benzbromaron ili sulfpirazon, lijekove koji se koriste za liječenje gihta,
- flukonazol, vorikonazol, ciprofloksacin ili kloramfenikol, lijekove koji se koriste za liječenje bakterijskih i gljivičnih infekcija,
- fluoksetin, fluvoksamin ili moklobemid, lijekove koji se koriste u liječenju depresije,
- karbamazepin ili okskarbazepin, lijekove koji se koriste u liječenju nekih oblika epilepsije,
- tiklodipin, druge antitrombotičke lijekove.

Dok uzimate DuoPlavin, trebate prekinuti drugu terapiju klopidogrelom.

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

DuoPlavin s hranom i pićem

DuoPlavin se može uzimati s obrokom ili između obroka.

Trudnoća i dojenje

Nemojte uzimati DuoPlavin u trećem tromjesječju trudnoće.

Ne preporučuje se uzimanje DuoPlavina u prvom i drugom tromjesječju trudnoće.

Ako ste trudni ili sumnjate na trudnoću, obavjestite Vašeg liječnika ili ljekarnika prije nego što uzmete DuoPlavin. Ako zatrudnite za vrijeme uzimanja DuoPlavina, odmah se posavjetujte s liječnikom, jer nije preporučeno uzimati DuoPlavin za vrijeme trudnoće.

Dok uzimate DuoPlavin, ne biste smjeli dojiti.

Ako dojite ili planirate dojeti, razgovarajte sa svojim liječnikom prije uzimanja ovog lijeka.

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

Upravljanje vozilima i strojevima

DuoPlavin ne bi trebao utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima ili strojevima.

DuoPlavin sadrži laktozu

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

DuoPlavin sadrži hidrogenirano ricinusovo ulje

To može uzrokovati želučane tegobe i proljev.

3. Kako uzimati DuoPlavin

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

Uobičajena doza je jedna tableta DuoPlavina dnevno koja se uzima kroz usta, s čašom vode, s hranom ili natašte.

Lijek treba uzeti u isto vrijeme svaki dan.

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

Ako uzmete više DuoPlavina nego što ste trebali

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

Ako ste zaboravili uzeti DuoPlavin

Ako zaboravite uzeti dozu DuoPlavina, ali se toga sjetite u roku od 12 sati, odmah uzmite tabletu, a sljedeću tabletu uzmite u uobičajeno vrijeme.

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

Za pakovanja od 14, 28 i 84 tablete možete pomoću kalendara otisnutog na blisteru provjeriti dan kada ste zadnji put uzeli tabletu DuoPlavina.

Ako prestanete uzimati Duoplavin

Ne prekidajte liječenje osim ako Vam to ne savjetuje liječnik. Prije prekida terapije kontaktirajte Vašega liječnika ili ljekarnika.

Ako Vam je liječnik rekao da privremeno prekinete uzimanje lijeka, upitajte ga kada trebate nastaviti terapiju.

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

4. Moguće nuspojave

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

Odmah kontaktirajte svog liječnika ako primijetite:

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

Najčešća nuspojava DuoPlavina jest krvarenje. Krvarenje se može pojaviti u obliku krvarenja u želucu ili crijevima, modrica, hematoma (neuobičajeno krvarenje ili modrica ispod kože), krvarenja iz nosa, krvi u mokraći. U malom broju slučajeva, zabilježena su krvarenja u oku, glavi, plućima ili zglobovima.

Ako pri uzimanju Duoplavina imate produljeno krvarenje

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

Ostale nuspojave uključuju:

Česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba):

proljevanje, bol u trbuhu, loša probava ili žgaravica.

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba):

glavobolja, ulkus želuca, povraćanje, mučnina, zatvor, povećano stvaranje plinova u želucu ili crijevima, osip, svrbež, omaglica, osjećaj trnaca i utrnulosti.

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba):

vrtočlavlje.

Vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 000 osoba):

žutica; žarenje u želucu i/ili jednjaku; jaka bol u trbuhu s ili bez bolova u leđima; vrućica, teškoće pri disanju, ponekad povezane s kašljem, generalizirane alergijske reakcije (primjerice, sveukupni osjećaj vrućine s iznenadnom općom nelagodnom do nesvjestice); oticanje u ustima; mjehurići na koži; kožne alergijske reakcije; upala u usnoj šupljini (stomatitis); pad krvnoga tlaka; zbunjenost; halucinacije; bol u zglobovima; bol u mišićima; poremećaj okusa hrane, upala malih krvnih žila.

Nuspojave nepoznate učestalosti (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka): perforacija čira, zujanje u ušima, gubitak sluha, iznenadne, po život opasne, alergijske reakcije, bolest bubrega, niska razina šećera u krvi, giht (stanje bolnih, nateknutih zglobova uzrokovanih kristalima mokraćne/urične kiseline) i pogoršanje alergije na hranu.

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

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi.

5. Kako čuvati DuoPlavin

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

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

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite vidljive znakove nepoželjnih promjena.

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

6. Sadržaj pakovanja i dodatne informacije

Što DuoPlavin sadrži

Djelatne tvari su klopidogrel i acetilsalicilatna kiselina. Jedna tableta sadržava 75 mg klopidogrela (u obliku klopidogrelhidrogensulfata) i 75 mg acetilsalicilatne kiseline.

Pomoćne tvari su (vidjeti dio 2. „DuoPlavin sadrži laktozu“ i „DuoPlavin sadrži hidrogenirano ricinusovo ulje“):

- Jezgra tablete: manitol (E421), makrogol 6000, mikrokristalična celuloza, hidroksipropilceluloza, kukuruzni škrob, hidrogenizirano ricinusovo ulje, stearatna kiselina i, koloidni, bezvodni silicijev dioksid
- Ovojnica tablete: laktoza hidrat, hipromeloza (E464), titanijev dioksid (E171), triacetin (E1518), žuti željezov oksid (E172)
- Sredstvo za poliranje: karnauba vosak

Kako DuoPlavin izgleda i sadržaj pakovanja

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

- 14, 28, 30 i 84 tablete u aluminijskim blisterima
- 30x1, 50x1, 90x1 i 100x1 tableta u perforiranim aluminijskim blisterima djeljivim na jedinične doze.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakovanja.

Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet i proizvođač:

Nositelj odobrenja:

Sanofi Pharma Bristol-Myers Squibb SNC
54, rue La Boétie - F-75008 Pariz – Francuska

Proizvođač:

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

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

België/Belgique/Belgien

sanofi-aventis Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България

sanofi-aventis Bulgaria EOOD
Тел: +359 (0)2 970 53 00

Česká republika

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

Danmark

sanofi-aventis Denmark A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)180 2 222010

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

UAB sanofi-aventis Lietuva
Tel: +370 5 2755224

Luxembourg/Luxemburg

sanofi-aventis Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Magyarország

sanofi-aventis zrt., Magyarország
Tel: +36 1 505 0050

Malta

sanofi-aventis Malta Ltd.
Tel: +356 21493022

Nederland

sanofi-aventis Netherlands B.V.
Tel: +31 (0)182 557 755

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

sanofi-aventis România S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

sanofi-aventis S.p.A.
Tel: +39 02 393 91

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

sanofi-aventis Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

sanofi-aventis AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom

Sanofi
Tel: +44 (0) 1483 505 515

Uputa je zadnji puta odobrena u <mjesec GGGG>.

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

Uputa o lijeku: Informacija za korisnika

DuoPlavin 75 mg/100 mg filmom obložene tablete klopidogrel/acetilsalicilatna kiselina

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

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

Štp se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je DuoPlavin i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati DuoPlavin
3. Kako uzimati DuoPlavin
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati DuoPlavin
6. Sadržaj pakovanja i dodatne informacije

1. Što je DuoPlavin i za što se koristi

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

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

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

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati DuoPlavin

Nemojte uzimati DuoPlavin

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

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

Upozorenja i mjere opreza

Ako se na Vas odnosi bilo koje od dolje navedenih stanja morate obavijestiti liječnika, prije nego što uzmete DuoPlavin:

- ako postoji opasnost od krvarenja zbog:
 - medicinskih stanja kod kojih postoji opasnost od unutrašnjeg krvarenja (kao što je želučani ulkus),
 - poremećaja zgrušavanja krvi zbog čega ste skloni unutrašnjim krvarenjima (krvarenje u tkivima, organima ili zglobovima),
 - nedavne teške ozljede,
 - nedavnog kirurškog zahvata (uključujući stomatološke zahvate),
 - planiranog kirurškog zahvata (uključujući stomatološke zahvate) u sljedećih sedam dana.
- ako ste imali krvni ugrušak u arteriji u mozgu (ishemijski moždani udar) koji se pojavio unutar posljednjih sedam dana.
- ako imate bolest jetre ili bubrega.
- ako u povijesti bolesti imate astmu ili alergijske reakcije uključujući alergiju na bilo koji lijek koji se koristi za liječenje Vaše bolesti.
- ako imate giht.

Dok uzimate DuoPlavin:

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

Djeca i adolescenti

DuoPlavin nije namijenjen liječenju djece ili adolescenata mlađih od 18 godina. Postoji sumnja na moguću povezanost između acetilsalicilatne kiseline i pojave Reyeovog sindroma, kad se djeci ili adolescentima koji imaju virusnu infekciju daju lijekovi koji sadrže acetilsalicilatnu kiselinu. Reyeov sindrom je vrlo rijetka bolest koja može imati fatalan ishod.

Drugi lijekovi i DuoPlavin

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ukoliko uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući i one koje ste nabavili bez recepta. Neki lijekovi mogu utjecati na djelovanje DuoPlavina ili obratno.

Posebno je važno obavijestiti liječnika ako uzimate

- oralne antikoagulanse, lijekove koji sprječavaju zgrušavanje krvi,
- ASK ili druge nesteroidne protuupalne lijekove koji se obično koriste za liječenje bolnih i/ili upalnih stanja mišića ili zglobova,
- heparin ili bilo koji drugi lijek koji se daje injekcijom za sprječavanje zgrušavanja krvi,
- omeprazol, esomeprazol ili cimetidin, lijekove za smanjenje želučanih tegoba,
- metotretsat, lijek koji se koristi za liječenje teških bolesti zglobova (reumatoidni artritis) ili bolesti kože (psorijaza),

- probenecid, benzbromaron ili sulfinpirazon, lijekove koji se koriste za liječenje gihta,
- flukonazol, vorikonazol, ciprofloksacin ili kloramfenikol, lijekove koji se koriste za liječenje bakterijskih i gljivičnih infekcija,
- fluoksetin, fluvoksamin ili moklobemid, lijekove koji se koriste u liječenju depresije,
- karbamazepin ili okskarbazepin, lijekove koji se koriste u liječenju nekih oblika epilepsije,
- tiklodipin, druge antitrombotičke lijekove.

Dok uzimate DuoPlavin, trebate prekinuti drugu terapiju klopidogrelom.

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

DuoPlavino s hranom i pićem

DuoPlavin se može uzimati s obrokom ili između obroka.

Trudnoća i dojenje

Nemojte uzimati DuoPlavin u trećem tromjesječju trudnoće.

Ne preporučuje se uzimanje DuoPlavina u prvom i drugom tromjesječju trudnoće.

Ako ste trudni ili sumnjate na trudnoću, obavjestite vašeg liječnika ili ljekarnika prije nego što uzmete DuoPlavin. Ako zatrudnite za vrijeme uzimanja DuoPlavina, odmah se posavjetujte s liječnikom, jer nije preporučeno uzimati DuoPlavin za vrijeme trudnoće.

Dok uzimate DuoPlavin, ne biste smjeli dojiti.

Ako dojite ili planirate dojeti, razgovarajte sa svojim liječnikom prije uzimanja ovog lijeka.

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

Upravljanje vozilima i strojevima

DuoPlavin ne bi trebao utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima ili strojevima.

DuoPlavin sadrži laktozu

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

DuoPlavin sadrži hidrogenirano ricinusovo ulje

To može uzrokovati želučane tegobe i proljev.

3. Kako uzimati DuoPlavin

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

Uobičajena doza je jedna tableta DuoPlavina dnevno koja se uzima kroz usta, s čašom vode, s hranom ili natašte.

Lijek treba uzeti u isto vrijeme svaki dan.

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

Ako uzmete više DuoPlavina nego što ste trebali

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

Ako ste zaboravili uzeti DuoPlavin

Ako zaboravite uzeti dozu DuoPlavina, ali se toga sjetite u roku od 12 sati, odmah uzmite tabletu, a sljedeću tabletu uzmite u uobičajeno vrijeme.

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

Za pakovanja od 14, 28 i 84 tablete možete pomoću kalendara otisnutog na blisteru provjeriti dan kada ste zadnji put uzeli tabletu DuoPlavina.

Ako prestanete uzimati Duoplavin

Ne prekidajte liječenje osim ako Vam to ne savjetuje liječnik. Prije prekida terapije kontaktirajte Vašega liječnika ili ljekarnika.

Ako Vam je liječnik rekao da privremeno prekinete uzimanje lijeka, upitajte ga kada trebate nastaviti terapiju.

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

4. Moguće nuspojave

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

Odmah kontaktirajte svog liječnika ako primijetite:

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

Najčešća nuspojava DuoPlavina jest krvarenje. Krvarenje se može pojaviti u obliku krvarenja u želucu ili crijevima, modrica, hematoma (neuobičajeno krvarenje ili modrica ispod kože), krvarenja iz nosa, krvi u mokraći. U malom broju slučajeva, zabilježena su krvarenja u oku, glavi, plućima ili zglobovima.

Ako pri uzimanju Duoplavina imate produljeno krvarenje

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

Ostale nuspojave uključuju:

Česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba):

proljevanje, bol u trbuhu, loša probava ili žgaravica.

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba):

glavobolja, ulkus želuca, povraćanje, mučnina, zatvor, povećano stvaranje plinova u želucu ili crijevima, osip, svrbež, omaglica, osjećaj trnaca i utrnulosti.

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba):

vrtoglavica.

Vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba):

žutica; žarenje u želucu i/ili jednjaku; jaka bol u trbuhu s ili bez bolova u leđima; vrućica, teškoće pri disanju, ponekad povezane s kašljem, generalizirane alergijske reakcije (primjerice, sveukupni osjećaj vrućine s iznenadnom općom nelagodnom do nesvjestice); oticanje u ustima; mjehurići na koži; kožne alergijske reakcije; upala u usnoj šupljini (stomatitis); pad krvnoga tlaka; zbunjenost; halucinacije; bol u zglobovima; bol u mišićima; poremećaj okusa hrane, upala malih krvnih žila.

Nuspojave nepoznate učestalosti (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka): perforacija čira, zujanje u ušima, gubitak sluha, iznenadne, po život opasne, alergijske reakcije, bolest bubrega, niska razina šećera u krvi, giht (stanje bolnih, nateknutih zglobova uzrokovanih kristalima mokraćne/urične kiseline) i pogoršanje alergije na hranu.

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

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi.

5. Kako čuvati DuoPlavin

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

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

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite vidljive znakove nepoželjnih promjena.

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

6. Sadržaj pakovanja i dodatne informacije

Što DuoPlavin sadrži

Djelatne tvari su klopidogrel i acetilsalicilatna kiselina. Jedna tableta sadržava 75 mg klopidogrela (u obliku klopidogrelhidrogensulfata) i 100 mg acetilsalicilatne kiseline.

Pomoćne tvari su (vidjeti dio 2. „DuoPlavin sadrži laktozu“ i „DuoPlavin sadrži hidrogenirano ricinusovo ulje“):

- Jezgra tablete: manitol (E421), makrogol 6000, mikrokristalična celuloza, hidroksipropilceluloza, kukuruzni škrob, hidrogenizirano ricinusovo ulje, stearatna kiselina i koloidni, bezvodni silicijev dioksid
- Ovojnica tablete: laktoza hidrat, hipromeloza (E464), titanijev dioksid (E171), triacetin (E1518), crveni željezov oksid (E172)
- Sredstvo za poliranje: karnauba vosak

Kako DuoPlavin izgleda i sadržaj pakovanja

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

- 14, 28 i 84 tablete u aluminijskim blisterima
- 30x1, 50x1, 90x1 i 100x1 tableta u perforiranim aluminijskim blisterima djeljivim na jedinične doze.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakovanja.

Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet i proizvođač:

Nositelj odobrenja:

Sanofi Pharma Bristol-Myers Squibb SNC
54, rue La Boétie - F-75008 Pariz – Francuska

Proizvođač:

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

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

België/Belgique/Belgien

sanofi-aventis Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България

sanofi-aventis Bulgaria EOOD
Тел: +359 (0)2 970 53 00

Česká republika

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

Danmark

sanofi-aventis Denmark A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)180 2 222010

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

UAB sanofi-aventis Lietuva
Tel: +370 5 2755224

Luxembourg/Luxemburg

sanofi-aventis Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Magyarország

sanofi-aventis zrt., Magyarország
Tel: +36 1 505 0050

Malta

sanofi-aventis Malta Ltd.
Tel: +356 21493022

Nederland

sanofi-aventis Netherlands B.V.
Tel: +31 (0)182 557 755

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

sanofi-aventis România S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

sanofi-aventis S.p.A.
Tel: +39 02 393 91

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

sanofi-aventis Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

sanofi-aventis AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom

Sanofi
Tel: +44 (0) 1483 505 515

Uputa je zadnji puta odobrena u <mjesec GGGG>.

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