

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Clopidogrel 1A Pharma 75 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

75 mg klopidogrel filmtablettánként (bezilát formájában).

Segédanyagok: 3,80 mg hidrogénezett ricinusolaj tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Fehér vagy törtfehér, márványos felületű, kerek, mindkét oldalán domború filmtabletta.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A klopidogrel felnőtteknél az atherothrombotikus események prevenciójára javallt:

- myocardialis infarctusban (az eseményt követő néhány nappal, de legfeljebb 35 napon belül elkezdve a kezelést) ischaemiás stroke-ban (az eseményt követően 7 nappal, de legfeljebb 6 hónapon belül elkezdve a kezelést), vagy bizonyított perifériás artériás betegségben szenvedő betegekben.
- akut coronaria szindrómában szenvedő betegekben:
 - ST-eleváció nélküli akut coronaria szindrómában (instabil angina vagy non-Q myocardialis infarctus), beleértve a perkután coronaria beavatkozást követő stent beültetésen átesett betegeket, acetilszalicilsav (ASA) kezeléssel kombinálva.
 - ST-elevációval járó akut myocardialis infarctusban acetilszalicilsavval (ASA) kombinálva a trombolitikus kezelésre alkalmas kezelt betegekben.

Részletesebb ismertetést lásd 5.1 pont

4.2 Adagolás és alkalmazás

- Felnőttek és idősek

A klopidogrel egyszeri napi adagja 75 mg, étkezés közben, vagy attól függetlenül bevéve.

Akut coronaria szindrómában szenvedő betegekben:

- ST-eleváció nélküli akut coronaria szindróma (instabil angina vagy non-Q myocardialis infarctus): a klopidogrel kezelést egyszeri 300 mg telítő adaggal kell kezdeni és 75 mg napi egyszeri adaggal kell folytatni (napi 75–325 mg acetilszalicilsavval [ASA] kombinálva). Tekintettel arra, hogy az ASA magasabb adagjai nagyobb vérzési kockázattal jártak, nem ajánlott a 100 mg napi ASA dózist meghaladni. A kezelés optimális időtartamát még nem állapították meg pontosan. A klinikai vizsgálati adatok a 12 hónapon át történő adagolást támasztják alá, melynek során a legkedvezőbb hatást a 3. hónapban észlelték (lásd 5.1 pont).
- ST-elevációval járó akut myocardialis infarctus: a klopidogrel-kezelést 300 mg telítő adaggal kell kezdeni és 75 mg napi egyszeri adaggal kell folytatni, ASA-val kombinálva, trombolitikummal vagy anélkül. 75 év feletti betegeknek a klopidogrel-kezelést telítő adag nélkül kell elkezdeni. A kombinált kezelést a tünetek megjelenése után a lehető legkorábban el

- **Farmakogenetika**
A gyenge CYP2C19-metabolizáló állapot a klopidozról adott csökkent terápiás válasszal jár. Az optimális adagolási rezsimit gyengén metabolizálók esetén még nem határozták meg (lásd 5.2 pont).
- **Gyermekgyógyászati betegek**
A klopidozról hatásosságát és biztonságosságát gyermekeknél és serdülőknél még nem állapították meg.
- **Vesekárosodás**
A terápiás tapasztalat vesekárosodásban szenvedő betegeknél korlátozott (lásd 4.4 pont)
- **Májkárosodás**
A közepesen súlyos májbetegségben szenvedő betegeknél, akiknél haemorrhagiás diathesis fordulhat elő, a terápiás tapasztalat korlátozott (lásd 4.4 pont).

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Súlyos májkárosodás.
- Aktív patológiás vérzés, úgymint gyomorfekély vagy koponyaűri vérzés.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Vérzés és hematológiai betegségek és tünetek

A vérzés és a hematológiai mellékhatások fokozott veszélye miatt haladéktalanul meg kell kezdeni a vérkép ellenőrzését és/vagy egyéb szükséges vizsgálatok elvégzését abban az esetben, amikor vérzésre utaló klinikai tünetek jelentkeznek a kezelés során (lásd 4.8 pont). Ugyanúgy, mint más thrombocytá-aggregáció-gátló gyógyszerek esetén, trauma, sebészeti beavatkozás vagy más patológiás állapot miatt bekövetkező fokozott vérzési kockázatnak kitétt betegeknél és ASA, heparin, glikoprotein IIb/IIIa blokkoló vagy nemszteroid gyulladásgátló (NSAID-ok) (beleértve a COX-2 gátlókat) kezelésben részesülő betegeknél, a klopidozról óvatosan kell alkalmazni. A vérzés, - ideértve az okkult vérzést is - bármely tünetének megfigyelése érdekében a beteget szigorú ellenőrzés alatt kell tartani főleg a kezelés első heteiben és/vagy az invazív kardiológiai beavatkozás vagy műtét után. Klopidozról és orális antikoaguláns együttadása nem ajánlott, mivel növelheti a vérzések erősségét (lásd 4.5 pont).

Ha a betegen elektív sebészeti beavatkozást végeznek és a thrombocytá-aggregáció-gátlás átmenetileg nem kívánatos, a klopidozról alkalmazását 7 nappal a műtét előtt abba kell hagyni. A betegeknél minden tervezett sebészeti beavatkozás és minden új gyógyszer szedésének megkezdése előtt tájékoztatniuk kell az orvosokat és fogorvosokat a klopidozról szedéséről. A klopidozról meghosszabbítja a vérzési időt így óvatosan kell alkalmazni vérzésre hajlamosító léziókban (főleg gastrointestinalis és intraocularis).

A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy a vérzés a szokásosnál tovább tarthat klopidozról szedése esetén (önmagában vagy ASA-val kombinálva) és hogy bármilyen szokatlan vérzésről (hely és időtartam) be kell számolniuk orvosuknak.

Thromboticus thrombocytopeniás purpura (TTP)

Thromboticus thrombocytopeniás purpuráról (TTP) klopidozról alkalmazásával kapcsolatban nagyon ritkán, egyes esetekben rövid expozíciót követően, számoltak be. Jellemzője a thrombocytopenia és a microangiopathiás haemolyticus anaemia neurológiai tünetekkel, renális dysfunctióval vagy lázzal. A TTP potenciálisan életveszélyes állapot, amely azonnali kezelést igényel, a plazmaferézist is beleértve.

Friss ischaemiás stroke

Adatok hiányában, a klopidoгрél nem javasolható az akut ischaemiás stroke-ot követő első 7 napban.

Citokróm P450 2C19 (CYP2C19)

Farmakogenetika: Irodalmi adatok alapján a genetikailag csökkent CYP2C19 működésű betegekben alacsonyabb a klopidoгрél aktív metabolitjának szisztémás expozíciója, és csökkent a thrombocytá-aggregáció gátló hatás. Ez, a normális CYP2C19 működésű betegekhez képest, általában a myocardialis infarctust követően jelentkező kardiovaszkuláris események nagyobb gyakoriságát eredményezi (lásd 5.2 pont).

Tekintettel arra, hogy a klopidoгрél részben a CYP2C19-en metabolizálódik aktív metabolitjává, ezért az ennek az enzimnek a működését gátló gyógyszerek alkalmazása várhatóan a klopidoгрél aktív metabolitjának alacsonyabb gyógyszer szintjét eredményezi. Ennek az interakciónak bizonytalan a klinikai jelentősége. Óvatosságból nem javasolt a CYP2C19-gátló gyógyszerek együttes alkalmazása (a CYP2C19 gátlók listáját lásd 4.5 pont, lásd még 5.2 pont).

Vesekárosodás

A terápiás tapasztalat vesekárosodásban szenvedő betegeknél korlátozott. Ezért klopidoгрél alkalmazása esetén ezeknél a betegeknél óvatosság ajánlott (lásd 4.2 pont).

Májkárosodás

A közepesen súlyos májbetegségben szenvedő betegeknél, akiknél haemorrhagiás diathesis fordulhat elő, a terápiás tapasztalat korlátozott (lásd 4.4 pont). Ezért a klopidoгрélt ebben a betegcsoportban óvatosan kell alkalmazni (lásd 4.2 pont).

Segédanyagok

Clopidogrel 1A Pharma hidrogénezett ricinusolajat tartalmaz, amely gyomorpanaszokat és hasmenést okozhat.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Orális antikoagulánsok: klopidoгрél és orális antikoagulánsok együttadása nem ajánlott, mivel növelheti a vérzések erősségét (lásd 4.4 pont).

Glikoprotein IIb/IIIa blokkolók: a klopidoгрélt óvatosan kell alkalmazni a glikoprotein IIb/IIIa blokkoló kezelésben részesülő betegeknél (lásd 4.4 pont).

Acetilszalícilsav (ASA): az ASA nem változtatja meg az ADP-indukálta thrombocytá aggregáció klopidoгрél által közvetített gátlását, azonban a klopidoгрél fokozta az ASA kollagén indukálta thrombocytá aggregációra kifejtett hatását. Mindamellert egy napig együttesen adott napi kétszer 500 mg ASA nem növelte szignifikánsan a klopidoгрél által meghosszabbított vérzési időt. Farmakodinámiai interakció lehetséges az ASA és a klopidoгрél között, ami a vérzések fokozott kockázatához vezet. Ezért együttadásuk során fokozott elővigyázatosság szükséges (lásd 4.4 pont). Ugyanakkor, egy évig együtt adagoltak klopidoгрélt és ASA-t (lásd 5.1 pont).

Heparin: egészséges önkéntesekkel végzett klinikai vizsgálatban a klopidoгрél nem tette szükségessé a heparin adagjának megváltoztatását és nem befolyásolta a heparin koagulációra gyakorolt hatását. Heparin együttes adagolása nem változtatta meg a klopidoгрél thrombocytá aggregáció-gátló hatását. Farmakodinámiai interakció lehetséges a heparin és a klopidoгрél között, ami a vérzések fokozott kockázatához vezet, ezért együttes adagolásuk fokozott elővigyázatosságot igényel (lásd 4.4 pont).

Trombolitikumok: a klopidoгрél, fibrin vagy nem fibrin specifikus trombolitikus szerek és heparinok együttes adagolásának biztonságosságát akut myocardialis infarctuson átesett betegekben vizsgálták. Klinikailag jelentős vérzések hasonló gyakorisággal fordultak elő ebben az esetben, mint amikor trombolitikus szereket és heparint ASA-val együtt alkalmaztak (lásd 4.8 pont).

NSAID: egészséges önkéntesekkel végzett klinikai vizsgálatban klopidogrél és naproxén együttadása fokozta az okkult gastrointestinalis vérzést. Azonban, mivel más NSAID-okkal kölcsönhatás vizsgálatot nem végeztek, jelenleg nem tisztázott, hogy fennáll-e a gastrointestinalis vérzés fokozott kockázata minden NSAID esetén. Következésképpen a NSAID-okat beleértve a COX-2 gátlókat és a klopidogrél óvatosan kell együtt adni (lásd 4.4 pont).

Egyéb együttadott gyógyszerek:

Tekintettel arra, hogy a klopidogrél részben a CYP2C19-en metabolizálódik aktív metabolitjává, ezért az ennek az enzimnek a működését gátló gyógyszerek alkalmazása várhatóan a klopidogrél aktív metabolitjának alacsonyabb gyógyszer szintjét eredményezi. Ennek az interakciónak bizonytalan a klinikai jelentősége. Óvatosságból nem javasolt a CYP2C19-gátló gyógyszerek együttes alkalmazása (lásd 4.4 és 5.2 pont).

A CYP2C19-gátlók közé tartoznak az omeprazol, ezomeprazol, fluvoxamin, fluoxetin, moklobemid, vorikonazol, flukonazol, tiklopidin, ciprofloxacín, cimetidin, karbamazepin, oxkarbazepin és a kloramfenikol.

Protonpumpa-gátlók (PPI):

Egy kereszttezett elrendezésű klinikai vizsgálatban 5 napon át adtak klopidogrél (300 mg telítő dózist követő 75 mg/nap adagban) monoterápiában, illetve omeprazollal (80 mg) együtt, azzal egy időben. A klopidogrél aktív metabolitjának az expozíciója 45%-kal (1. nap) illetve 40%-kal (5. nap) csökkent, amikor a klopidogrél és az omeprazolt egyszerre adták. 5 µM ADP mellett a thrombocyta-aggregáció gátlás (IPA) átlaga 39%-kal (24 óra) és 21%-kal (5. nap) csökkent, amikor a klopidogrél és az omeprazolt egyszerre adagolták. Egy másik vizsgálat azt mutatta, hogy a klopidogrél és az omeprazol 12 órás különbséggel történő adagolása sem védi ki az interakciójukat, ami valószínűleg az omeprazol CYP2C19 enzimen történő gátló hatásának a következménye. Az ezomeprazol várhatóan hasonló interakciót ad klopidogréllel.

Ennek a farmakokinetikai (PK)/farmakodinámiás (PD) interakciónak a klinikai következményére utalnak azok az ellentmondó adatok, miszerint súlyos kardiovaszkuláris eseményeket jelentettek megfigyelés és klinikai vizsgálatok során. Óvatosságból, az omeprazol vagy ezomeprazol klopidogréllel történő együttadása nem javasolt (lásd 4.4 pont). Nincsenek meggyőző adatok a klopidogrél és egyéb protonpumpa-gátlók közötti farmakodinámiás interakcióra vonatkozóan.

Nincs bizonyíték arra vonatkozóan, hogy egyéb savcsökkentők, mint pl. H₂-gátlók (kivéve a CYP2C19-gátló cimetidint) vagy antacidumok befolyásolnák a klopidogrél thrombocyta-aggregáció gátló hatását.

Egyéb gyógyszerek:

Számos más klinikai vizsgálatot végeztek klopidogréllel és egyéb együttadott gyógyszerekkel a lehetséges farmakodinámiás és farmakokinetikai kölcsönhatások vizsgálatára. Nem figyeltek meg klinikailag szignifikáns farmakodinámiás kölcsönhatást, amikor klopidogrél együtt adagoltak atenolollal, nifedipinnel illetve atenolollal és nifedipinnel együttesen. Továbbá a klopidogrél farmakodinámiás hatását nem befolyásolta szignifikánsan fenobarbitál vagy ösztrogén együttadása.

A digoxin vagy a teofillin farmakokinetikáját klopidogréllel történő együttadás nem változtatta meg. Antacidumok nem változtatták meg a klopidogrél felszívódásának mértékét.

Humán máj mikroszómán végzett vizsgálatok adatai szerint klopidogrél karboxilsav metabolitja gátolta a citokróm P450 2C9 aktivitását. Ez növelheti egyes gyógyszerek, mint pl. a fenitoin, a tolbutamid és a NSAID-ok plazmaszintjét, mivel ezeket a citokróm P450 2C9 metabolizálja. A CAPRIE-vizsgálat adatai szerint fenitoin és tolbutamid biztonságosan adható együtt klopidogréllel.

A fent leírt specifikus gyógyszerkölcsönhatásokon kívül, nem végeztek interakciós vizsgálatokat egyéb, az atherothrombotikus betegségben szenvedő betegek által szedett szokásos gyógyszerekkel. Ugyanakkor a klinikai vizsgálatokba bevásárolt betegek különféle együttadott gyógyszeres kezelésben részesültek, mely magába foglalta a diuretikumokat, béta-blokkolókat, ACE-inhibitorokat,

kalcium-antagonistákat, koleszterinszint-csökkentő gyógyszereket, coronaria vazodilatátorokat, antidiabetikumokat (inzulint is), antiepileptikumokat, GPIIb/IIIa antagonistákat, bizonyítottan klinikailag jelentős nemkívánatos interakciók nélkül.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

A klopidozréllal kapcsolatban nincsenek terhességre vonatkozó klinikai adatok, ezért elővigyázatosságból a klopidozréll alkalmazása terhesség alatt nem ajánlott.

Az állatkísérletek nem utalnak a terhességet, az embrionális/magzati fejlődést, szülést vagy a szülés utáni fejlődést közvetlenül vagy közvetett módon károsan befolyásoló hatásra (lásd 5.3 pont).

Nem ismert, hogy a klopidozréll kiválasztódik-e az emberi anyatejbe. Állatkísérletek azt mutatták, hogy a klopidozréll kiválasztódik az anyatejbe. A Clopidogrel 1A Pharma-kezelés ideje alatt a szoptatást elővigyázatosságból fel kell függeszteni.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A klopidozréll nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A klopidozréll biztonságosságát több mint 42 000, a klinikai vizsgálatokban részt vett beteg vizsgálta, közülük 9000-et egy évig vagy annál tovább kezeltek. A CAPRIE-, CURE-, CLARITY- és COMMIT-vizsgálatokban észlelt, klinikailag jelentős mellékhatások az alábbiakban kerülnek tárgyalásra. A CAPRIE-vizsgálatban a 75 mg/nap klopidozréll és a 325 mg/nap ASA összességében hasonló volt, függetlenül a betegek korától, nemétől és rasszbeli hovatartozásától. A klinikai vizsgálatok tapasztalatai mellett mellékhatásokat spontán is jelentettek.

Mind a klinikai vizsgálatok során, mind a forgalomba hozatal után a vérzés volt a leggyakoribb mellékhatás, ezt leggyakrabban a kezelés első hónapjában jelentették.

A CAPRIE-vizsgálatban a klopidozréllal vagy az ASA-val kezelt betegeknél a vérzések teljes előfordulási gyakorisága 9,3% volt. A súlyos esetek előfordulási gyakorisága 1,4% volt a klopidozréll és 1,6% az ASA esetében.

A CURE-vizsgálatban, a súlyos vérzések előfordulási aránya az ASA dózistól függött mind a klopidozréll + ASA (<100mg: 2,6%; 100-200 mg: 3,5%; >200 mg: 4,9%) mind a placebo + ASA (<100mg: 2,0%; 100-200 mg: 2,3%; >200 mg: 4,0%) csoportban. A vérzések kockázata (életveszélyes, súlyos, enyhe, egyéb vérzés) a vizsgálat ideje alatt csökkent: 0-1 hónap (klopidozréll: 9,6%; placebo: 6,6%), 1-3 hónap (klopidozréll: 4,5%; placebo: 2,3%), 3-6 hónap (klopidozréll: 3,8%; placebo: 1,6%), 6-9 hónap (klopidozréll: 3,2%; placebo: 1,5%), 9-12 hónap (klopidozréll: 1,9%; placebo: 1,0%). A coronaria arteria bypass graft műtétet követő 7 napon belül a klopidozréll + ASA-kezelés mellett nem volt több súlyos vérzés azoknál a betegeknél, akik a kezelést több mint öt nappal a műtét előtt befejezték (4,4% klopidozréll + ASA vs. 5,3% placebo + ASA). Azoknál a betegeknél, akik a bypass graft műtétet megelőző öt napban is kapták a kezelést, az esemény előfordulási aránya 9,6% volt a klopidozréll + ASA és 6,3% a placebo + ASA-csoportban.

A CLARITY-vizsgálatban a klopidozréll + ASA-csoportban a vérzések általános növekedését (17,4%) észlelték a placebo + ASA (12,9%-)csoporthoz viszonyítva. A súlyos vérzések előfordulási gyakorisága hasonló volt a csoportok között (1,3% a klopidozréll + ASA vs. 1,1% a placebo+ASA-csoportokban). Ez változatlan volt az alapvető jellemzők és a fibrinolitikus- vagy heparinkezelés típusa alapján definiált beteg alcsoportokon belül is.

A COMMIT-vizsgálatban a cerebrális vagy nem cerebrális súlyos vérzések összaránya alacsony és hasonló volt mindkét betegcsoportban (0,6% a klopidozréll+ASA-csoportban vs. 0,5% a placebo+ASA-csoportban).

Az alábbi táblázat azokat a mellékhatásokat tünteti fel, amelyeket klinikai vizsgálatok során vagy spontán módon jelentettek.

Gyakoriságuk az alábbi megállapodás szerint került meghatározásra: gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\ 000$). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Szervrendszer	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek		Thrombocytopenia, leukopenia, eosinophilia	Neutropenia beleértve a súlyos neutropeniát is	Thromboticus thrombocytopeniás purpura (TTP) (lásd 4.4 pont), aplasticus anaemia, pancytopenia, súlyos thrombocytopenia, granulocytopenia, anaemia
Immunrendszeri betegségek és tünetek				Szérumbetegség, anafilaktoid reakciók
Pszichiátriai kórképek				Hallucinációk, konfúzió
Idegrendszeri betegségek és tünetek		Intracranialis vérzés (néhány esetben halálos kimenetelt jelentettek) fejfájás, paraesthesia, szédülés		Ízérzés zavara
Szembetegségek és szemészeti tünetek		Szemvérzés (kötőhártya, szem, retina)		
A fül és az egyensúlyérzékelő szerv betegségei és tünetei			forgó jellegű szédülés	
Érbetegségek és tünetek	Haematoma			Súlyos vérzés, műtéti sebek vérzése, vasculitis, hypotensio
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Orrvérzés			Légzőrendszeri vérzés, (vérköpés, tüdővérzés) brochospasmus, interstitialis pneumonia
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Gastrointestinalis vérzés, hasmenés, hasi fájdalom, emésztési zavar	gyomorfekély és nyombélfekély, gastritis, hányás, hányinger, székrekedés, flatulentia	Retroperitonealis vérzés	Gastrointestinalis és retroperitonealis vérzés (néhány esetben halálos kimenetellel), pancreatitis, colitis (beleértve az ulceratív és lymphocytás colitist), stomatitis

Szervrendszer	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek				Akut májelégtelenség, hepatitis, kóros májfunkciós vizsgálati eredmény
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Suffusio	Bőrkiütés, viszketés, bőrbevérzés (purpura)		Dermatitis bullosa (erythema multiforme, Stevens-Johnson szindróma, toxicus epidermalis necrolysis), angioödéma, eythematosus kiütés, urticaria, ekzema és lichen planus
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei				Mozgásszervi vérzés (haemarthros), arthritis, arthralgia, myalgia
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		Haematuria		Glomerulonephritis, szérum kreatinin emelkedés
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Vérzés a szúrás helyén			Láz
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		Megnyúlt vérzési idő, csökkent neutrofil- és thrombocytaszám		

4.9 Túladagolás

Klopidogrél kezeléssel összefüggésben bekövetkező túladagolás megnyúlt vérzési időhöz, és ezt követően kialakuló vérzéses szövődményekhez vezethet. Amennyiben vérzések lépnek fel, mérlegelés szükséges az alkalmazott kezelési mód megválasztásához. A klopidogrél farmakológiai hatásával szembeni antidotumot eddig nem találtak. Ha a megnyúlt vérzési idő gyors ellensúlyozására van szükség, ebben az esetben a thrombocytatranszfúzió visszafordíthatja a klopidogrél hatásait.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: thrombocyta aggregáció-gátlók kivéve a heparint, ATC: B01A C04.

A klopidogrél egy prodrug, melynek egyik metabolitja a thrombocyta-aggregációt gátolja. A klopidogrél a CYP450 enzimeknek kell lebontaniuk ahhoz, hogy a thrombocyta-aggregációt gátló aktív metabolit alakuljon ki. A klopidogrél aktív metabolitja szelektíven gátolja az adozin-difoszfát (ADP) kötődését a thrombocyta P2Y₁₂-receptorához, és az ezt követő – ADP-közvetített – glikoprotein GPIIb/IIIa-komplex aktiválódást, ilyen módon gátolva a thrombocyta-aggregációt. Az irreverzibilis kötődésnek köszönhetően, a klopidogrél-hatásnak kitett vérlemezkéken fennmaradó élettartamukra (kb. 7-10 nap) a hatás megmarad, így a normális thrombocyta-működés a thrombocyta turnover-nek

megfelelő ütemben áll helyre. Az ADP-n kívül, egyéb agonisták által okozott thrombocyt-aggregáció is gátolható a kibocsátott ADP thrombocyt-aktivációt fokozó hatásának gátlásával.

Tekintettel arra, hogy az aktív metabolit a CYP450 enzimek segítségével jön létre, melyek közül néhány polimorf, illetve más gyógyszerek gátolják a működésüket, nem minden betegnél érhető el megfelelő thrombocyt-gátlás.

Napi 75 mg adagok ismételt adagolása az első naptól kezdve lényegesen gátolta az ADP-indukálta thrombocyt-aggregációt; ez a hatás fokozatosan növekedett és a 3 - 7. nap között alakult ki az egyensúlyi állapot. Ebben az egyensúlyi állapotban az átlag gátlási szint 75 mg napi adag mellett 40% és 60% között volt. Fokozatosan, általában 5 nappal a kezelés megszakítása után állt vissza az alapértékre a thrombocyt-aggregáció és a vérzési idő.

A klopidoгрél biztonságosságát és hatásosságát 4 kettős-vak klinikai vizsgálatban értékelték, melyekbe több mint 80 000 beteget vontak be: a CAPRIE-vizsgálat (a klopidoгрél és az ASA összehasonlítása), és a CURE-, CLARITY- és COMMIT-vizsgálatok (a klopidoгрél placebóval történő összehasonlítása), mindkét gyógyszer ASA-val és más standard terápiákkal kombinálva.

Friss myocardialis infarctus (MI), friss stroke vagy igazolt perifériás artériás betegség

A CAPRIE-vizsgálatban 19 185 beteg vett részt, akiknek atherosclerosis friss myocardialis infarctus (<35 nap), ischaemias stroke (7. nap és 6. hónap között) vagy igazolt perifériás artériás betegség (PAD) formájában nyilvánult meg. A betegeket randomizáltan 75 mg/nap klopidoгрéllal vagy 325 mg/nap ASA-val kezelték és 1 - 3 éven át figyelték meg. A myocardialis infarctus alcsoportban a legtöbb beteg az akut myocardialis infarctust követő néhány napon ASA-t kapott.

A klopidoгрél szignifikánsan csökkentette az új ischaemias történések előfordulását (myocardialis infarctus, ischaemias stroke és vascularis halál összesített végpontja) az ASA-val összehasonlítva. Az "intention to treat" analízisben 939 eseményt figyeltek meg a klopidoгрél-csoportban és 1020 eseményt az ASA-val kezeltékben (relatív rizikó csökkenés (RRR) 8,7%, [95 % CI: 0,2-16,4]; $p = 0,045$), ami azt jelenti, hogy minden 1000, két évig kezelt beteg esetében további 10 [CI: 0-20] betegben megelőzték az újabb ischaemias történést. A teljes mortalitás, mint másodlagos végpont analízise nem mutatott szignifikáns különbséget a klopidoгрél (5,8%) és az ASA (6,0%) csoport között.

Egy alcsoportok szerinti analízisben (myocardialis infarctus, ischaemias stroke, és PAD) a legelőnyösebb hatásúnak (statistikai szignifikancia $p = 0,003$) a PAD miatt bevásztott betegek esetén mutatkozott a szer (főleg azokban, akiknek anamnézisében myocardialis infarctus szerepelt) (RRR = 23,7%, CI: 8,9 -36,2), míg a legkevésbé előnyös (nem különbözött szignifikánsan az ASA-tól) stroke-os betegekben (RRR= 7,3%; CI: -5,7 - 18,7) [$p = 0,258$] volt. Azokban a betegekben, akiket kizárólag friss myocardialis infarctus alapján választottak be a vizsgálatba, a klopidoгрél kevésbé előnyösnek mutatkozott az eredményeket tekintve, de statistikailag nem különbözött az ASA-tól (RRR= -4,0%; CI: -22,5 - 11,7) [$p = 0,639$]. Ezen felül egy életkor szerinti alcsoport-értékelés alapján a 75 év feletti betegekben a klopidoгрél alkalmazása kevésbé volt előnyös, mint a ≤ 75 éves betegekben.

Mivel a CAPRIE-vizsgálatot nem tervezték úgy, hogy a hatékonyságot az egyes alcsoportokban is vizsgálják, nem egyértelmű, hogy a relatív kockázat csökkenése az egyes állapotokban valóságos, vagy a véletlen eredménye.

Akut coronaria szindróma

A CURE-vizsgálatban 12 562 ST-elevációval nem járó, akut coronaria szindrómás (instabil angina és non-Q myocardialis infarctus) beteget vizsgáltak, akiket az akut mellkasi fájdalom vagy az ischaemiának megfelelő klinikai tünetek jelentkezése után 24 órán belül választottak be a vizsgálatba. Azok a betegek feleltek meg a bevásztás követelményeinek, akik, új ischaemiára utaló EKG eltéréssel vagy legalább a normális felső határérték kétszereséig emelkedett szívizomenzim vagy

troponin I vagy T szinttel kerültek felvételre. A betegeket randomizált módon klopidoгрéllal (300 mg telítődózis, majd 75 mg/nap, n = 6259) vagy placebóval (n = 6303), és mindkét csoportot ASA (75 - 325 mg/nap) és más standard terápiával kombinálva kezelték. A betegek kezelése 1 évig tartott. A CURE-ban 823 (6,6%) beteg kapott GPIIb/IIIa receptor antagonistát is. A betegek több mint 90%-a részesült heparin kezelésben, és az együttadott heparin nem befolyásolta szignifikáns mértékben a klopidoгрél és placebo csoport között a vérzések relatív előfordulási arányát.

Az elsődleges végpont [cardiovascularis halál, myocardialis infarctus (MI) vagy stroke] a klopidoгрél-csoportban 582 (9,3%) míg a placebo-csoportban 719 (11,4%) betegben lépett fel. Ez a klopidoгрél-csoportban 20% relatív rizikócsökkenést jelent (95%-os CI 10%-28%, p=0,00009) [17% a relatív rizikócsökkenés a konzervatíván kezelt betegekben, 29% a stenttel vagy stent nélkül végrehajtott percutan transluminaris coronaria angioplastica (PTCA) és 10% a coronaria arteria bypass graft (CABG) esetén]. Az új cardiovascularis eseményeket (elsődleges végpont) a 0-1 hónapban 22%-os (CI: 8,6, 33,4); az 1.-3. hónapban 32%-os (CI: 12,8, 46,4); a 3-6 hónapban 4%-os (CI: -26,9, 26,7); a 6.-9. hónapban 6%-os (CI: -33,5, 34,3) és a 9.-12. hónapban 14%-os (CI: -31,6, 44,2) relatív kockázatcsökkenéssel előzték meg. Következésképpen, a három hónapot meghaladó kezelés esetén, a klopidoгрél + ASA-csoportban megfigyelt előny tovább nem növekedett, ugyanakkor a vérzés kockázata változatlanul fennállt (lásd 4.4, Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések).

A CURE-vizsgálatban klopidoгрél alkalmazása mellett csökkent a thromboliticus kezelés (RRR = 43,3% CI:24,3%, 57,5%) és GPIIb/IIIa inhibitorok alkalmazása iránti igény (RRR = 18,2% CI: 6,5%, 28,3%).

A kiegészített (co-primary) elsődleges végpont előfordulást (cardiovascularis halál, MI, stroke vagy refrakter ischaemia) 1035 (16,5%) betegben tapasztalták a klopidoгрél-csoportban és 1187 betegben (18,8%) a placebo-csoportban. Ez a klopidoгрél-csoportban 14%-os relatív rizikó csökkenés (95%-os CI 6%-21%, p=0,0005). A haszon főleg a statisztikailag szignifikáns MI előfordulási gyakoriságának csökkenéséből származott [287 (4,6%) a klopidoгрél-csoportban és 363 (5,8%) a placebo-csoportban]. Az instabil angina miatt történt rehospitalizációs arányban nem észleltek hatást.

A betegek különböző alcsoportjaiban (pl. instabil angina, non-Q myocardialis infarctus, alacsonytól magas rizikósintű betegek, diabetes, revascularisatio igénye, kor, nem, stb.) elért eredmények megegyeztek az elsődleges értékelés eredményeivel. Ez kifejezetten igaz arra a 2172, stent beültetésen átesett betegre (Stent-CURE) (ami 17%-a a teljes CURE populációnak), akiknél egy post-hoc értékelés alapján a klopidoгрélre nézve kedvezőbb, szignifikáns, 26,2%-os, RRR-t mutatott a placebohoz viszonyítva, a kiegészített (co-primary) elsődleges végpont (cardiovascularis halál, MI, stroke), és szintén szignifikáns 23,9%-os RRR-t mutatott a második kiegészített (co-primary) elsődleges végpont (cardiovascularis halál, MI, stroke vagy refrakter ischaemia) tekintetében. Ezenfelül, a betegek ezen alcsoportjában, a klopidoгрél biztonságossági profiljában nem jelentkeztet olyan tényező, mely különleges aggodalomra adott volna okot. Ennek megfelelően az ebből az alcsoportból származó eredmények összhangban vannak a vizsgálat egészének eredményével.

A klopidoгрéllal tapasztalt előny nem függött az egyéb, akut vagy hosszú távú, cardiovascularis terápiától (mint heparin/LMWH, GPIIb/IIIa antagonisták, lipidcsökkentő gyógyszerek, béta-blokkolók és ACE-gátlók). A klopidoгрél hatékonysága az alkalmazott ASA dózistól (75-325 mg/nap) függetlenül megnyilvánult.

A klopidoгрél biztonságosságát és hatásosságát ST- elevációval járó akut myocardialis infarctusban szenvedő betegekben, 2 randomizált, placebo-kontrollos, kettős-vak klinikai vizsgálatban, a CLARITY- és COMMIT-vizsgálatokban értékelték.

A CLARITY-vizsgálatban 3491 beteget vizsgáltak, akiknek 12 órán belüli, ST elevációval járó myocardialis infarctusuk volt, és tromboliticus kezelést terveztek náluk. A betegek klopidoгрélt (300 mg telítő adag, majd 75 mg/nap, n=1752) vagy placebót (n=1739) kaptak, mindkettőt ASA-val (150-325 mg telítő adag, majd 75-162 mg/nap), fibrinolitikus szerrel, és amikor az helyes volt, heparinnal kombinálva. A betegek követése 30 napig tartott. Az elsődleges összetett végpont egy, az

infarctussal összefüggésben elzárt arteria képeinek megjelenése az elbocsátás előtti angiogramon, vagy halál, vagy a coronarográfia előtti ismételt myocardialis infarctus volt. Azoknál a betegeknek, akiknél nem volt angiográfia, az elsődleges végpont a halál vagy az ismételt myocardialis infarctus volt a 8. napig vagy a kórházi elbocsátásig. A betegpopuláció 19,7%-a nő volt és 29,2%-a ≥ 65 éves. Összesen a betegek 99,7%-a részesült fibrinolitikus (fibrin-specifikus: 68,7%, nem fibrin-specifikus: 31,1%), 89,5 % heparin, 78,7% béta-blokkoló, 54,7% ACE-gátló és 63% sztatin kezelésben.

A klopidozól-csoport betegeinek 15%-a és a placebo-csoport betegeinek 21,7%-a érte el az elsődleges végpontot, ami a klopidozól javára 6,7% abszolút csökkenést és a valószínűség 36%-os csökkenését (95% CI: 24, 47%; $p < 0,001$) jelenti, főként az infarctus következtében elzárt arteriák csökkenésével függött össze. Ez a kedvező hatás az összes, előre meghatározott alcsoportokon belül is, köztük a betegek életkora, neme, az infarctus lokalizációja és az alkalmazott fibrinolitikus vagy heparin kezelés esetén is megegyezett.

A 2×2 faktoriális COMMIT-vizsgálatban 45 852 beteget vizsgáltak, akiknél 24 órán belül EKG eltérésekkel (úgy mint ST eleváció, ST depresszió vagy balszárblokk) igazolt myocardialis infarctusra utaló tünetek jelentkeztek. A betegek klopidozól (75 mg/nap, $n=22\ 961$) vagy placebo (n=22 891) kaptak, ASA-val (162 mg/nap) kombinálva 28 napig vagy a kórházi elbocsátásig. Az együttes elsődleges (co-primary) végpont a bármely okból bekövetkezett halál és az ismételt fellépő infarctus, stroke és halál első előfordulása volt. A betegpopuláció 27,8%-a nő volt, 58,8%-a ≥ 65 év (26% ≥ 70 év) és 54,5% részesült fibrinolitikus kezelésben.

A klopidozól szignifikánsan, 7%-kal csökkentette a bármely okból bekövetkező halál relatív rizikóját ($p=0,029$) és az ismételt infarctus, stroke vagy halál kombinációjának relatív rizikóját 9%-kal ($p=0,002$), ami sorrendben 0,5%-os, illetve 0,9%-os abszolút csökkenést jelent. A kedvező hatás hasonló volt az életkor, a nemek és fibrinolitikummal kezelt vagy nem kezelt betegek esetén, és már 24 órán belül megfigyelhető volt.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A klopidozól napi 75 mg-os adagjának szájon át történő egyszeri és ismételt adagolása után a szer gyorsan felszívódik. A változatlan klopidozól átlagos plazma csúcskoncentrációja (kb. 2,2-2,5 ng/ml egyszeri 75 mg-os adag beadását követően) mintegy 45 perccel a beadást követően jelentkezett. A klopidozól metabolitok vizelettel történő kiválasztása alapján a felszívódás legalább 50 %.

Megoszlás

In vitro a klopidozól és fő keringő (inaktív) metabolitjai reverzibilisen kötődnek a humán plazma proteinekhez (sorrendben 98%, ill. 94%). *In vitro* széles koncentrációhatárokra belül a kötődés nem telíthető.

Metabolizmus

A klopidozól a máj nagymértékben metabolizál. *In vitro* és *in vivo* a klopidozól két fő anyagcsere úton metabolizálódik, az egyik egy észterázok mediálta hidrolízis, ennek egy inaktív karboxilsav-származék (85%-a keringő metabolitoknak) az eredménye, míg a másikat több citokróm P450 mediálja. A klopidozól először egy 2-oxo-klopidozól intermediér metabolittá alakul át. A 2-oxo-klopidozól intermediér metabolit ezt követő átalakulása egy aktív metabolitot, a klopidozól tiol-származékát eredményezi. *In vitro* ezt az anyagcsere utat a CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 és CYP2B6-izoenzimek mediálják. Az *in vitro* izolált aktív tiol-származék gyorsan és irreverzibilisen kötődik a vérlemezke receptorokhoz, ilyen módon gátolva a vérlemezke-aggregációt.

Elimináció

Embernél a ^{14}C -jelzett klopidozól egy per os adagja után az adagolást követő 120 órán belül kb. 50% ürül a vizelettel és kb. 46% a széklettel. Egyszeri 75 mg-os per os klopidozól adag után a félelet idő kb. 6 óra. A fő keringő metabolit (inaktív) eliminációs felezési ideje egyszeri és ismételt adagolás után 8 óra volt.

Farmakogenetika

Néhány polimorf CYP450 enzim aktiválja a klopidoegrél. A CYP2C19 mind az aktív metabolit, mind a 2-oxo-klopidoegrél kialakításában érintett. A klopidoegrél aktív metabolit farmakokinetikai és thrombocyt-aggregáció gátló hatása, amint az *ex vivo* thrombocyt-aggregációs vizsgálatokban mérhető volt, a CYP2C19 genotípustól függően különböző. A CYP2C19*1 allél a teljes funkcionális metabolizmusért felelős, míg a CYP2C19*2 és CYP2C19*3 allélek csökkent metabolizmust eredményeznek. Fehérekben 85%, ázsiai típusokban 99%-ban, a CYP2C19*2 és CYP2C19*3 allélek felelősek a csökkent funkcióért. További csökkent metabolizmussal összefüggésbe hozható allélek a CYP2C19*4, *5, *6, *7 és *8, azonban ezek a normál populációban nem olyan gyakoriak. A gyakori CYP2C19 fenotípusokra vonatkozó közzétett gyakoriságok az alábbi táblázatban találhatóak:

CYP2C19 fenotípus és genotípus gyakoriságok

	Gyakoriság (%)		
	Fehér bőrű (n=1356)	Fekete bőrű (n=966)	Kínai (n=573)
Nagymértékű metabolizmus: CYP2C19*1/*1	74	66	38
Közepes mértékű metabolizmus CYP2C19*1/*2 vagy *1/*3	26	29	50
Kismértékű metabolizmus CYP2C19*2/*2, *2/*3 vagy *3/*3	2	4	14

Ezidáig a CYP2C19 genotípusnak a klopidoegrél aktív metabolitjának farmakokinetikájára gyakorolt hatását 7, leközölt vizsgálatban résztvevő 227 betegnél értékelték. A közepesen és gyengén metabolizálók csökkent CYP2C19-metabolizmusa 300 vagy 600 mg telítő adagok és 75 mg fenntartó adagok alkalmazása után az aktív metabolit C_{max} - és AUC-értékét 30-50%-kal csökkentette. Az alacsonyabb aktív metabolit expozíció kisebb mértékű thrombocyt-gátlást vagy emelkedett reziduális vérlemezke reaktivitást eredményez. Ezidáig a klopidoegréllal kapcsolatosan csökkent thrombocyt-aggregáció gátló hatást a közepes és gyengén metabolizáló típusoknál 21 leközölt vizsgálatban írtak le, amelyekben 4520 beteg vett részt. A thrombocyt-aggregáció gátló hatásban a genotípus-csoportok között megmutatkozó relatív különbségek a különböző vizsgálatok esetén változtak, függően attól, hogy milyen módszerrel vizsgálták a választ, de ez jellemzően nagyobb mint 30%.

A CYP2C19 genotípus és a klopidoegrél-kezelés kimenetele közötti összefüggést 2 post hoc klinikai vizsgálati analízis (a CLARITY- [n=465] és a TRITON-TIMI 38 vizsgálat [1477] alvizsgálatai) és 5 kohorsz vizsgálat (összes n= 6489) alapján értékelték. A CLARITY-vizsgálatban és egy kohorsz vizsgálatban (n=765; Trenk) a kardiovaszkuláris események aránya az eltérő genotípusok esetén nem különbözött jelentősen. A TRITON-TIMI 38- és 3 kohorsz vizsgálatban (n=3516; Collet, Sibbing, Giusti) károsodott metabolikus állapotú betegek (közepesen vagy gyengén metabolizálók) esetén magasabb volt a kardiovaszkuláris események (halál, myocardialis infarctus és stroke) vagy a stent-trombózis aránya, mint a nagymértékben metabolizálóknál. Az ötödik kohorsz vizsgálatban (n=2208; Simon) emelkedett esemény-rátát csak a gyengén metabolizálóknál észleltek.

A farmakogenetikai vizsgálat segítségével meghatározható a CYP2C19 aktivitásbeli variabilitás.

Lehetséges, hogy egyéb CYP450 enzimek esetén is előfordulnak olyan genetikai változatok, melyek hatással lehetnek az aktív klopidoegrél metabolit kialakulására.

Speciális betegcsoportok

A klopidoegrél aktív metabolitjának farmakokinetikája nem ismert ezekben a speciális betegcsoportokban.

Vesekárosodás

A klopidoгрél 75 mg dózisának ismételt adagolása után súlyos vesebetegségben szenvedő betegekben (kreatinin clearance 5-15 ml/perc) az ADP-vel indukált thrombocytá-aggregáció gátlása kisebb mértékű volt (25%) az egészségesekben megfigyeltnél, azonban a vérzési idő meghosszabbodása hasonló volt a klopidoгрél 75 mg napi adagját szedőkével, ezen felül a klinikai tolerancia jó volt valamennyi beteg esetén.

Májkárosodás

A klopidoгрél napi 75 mg-os dózisának 10 napon át folyó ismételt adagolása után súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknek az ADP-vel indukált thrombocytá-aggregáció hasonló volt az egészségesekben megfigyelttel. A vérzési idő átlagos megnyúlása is hasonló volt a két csoportban.

Rassz

A gyengén és közepesen metabolizáló CYP2C19-típusok kialakulásáért felelős CYP2C19 allélek prevalenciája a rassztól/etnikumtól függően eltérő (lásd Farmakogenetika). Ezen CYP-típus genotipizálásának a klinikai kimenetel eseményeire gyakorolt klinikai hatásainak megítéléséhez ázsiai populációk esetén korlátozott irodalmi adat áll rendelkezésre.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Patkányban és majomban végzett nem klinikai jellegű vizsgálatokban a leggyakrabban megfigyelt hatások a májeltváltozások voltak. Ezek az adatok a 75 mg/nap humán adagot legalább 25-szörösével meghaladó dózisok esetén fordultak elő, a máj metabolizáló enzimjeire gyakorolt hatás következményeiként. A klopidoгрél terápiás adagjaival kezelt emberekben nem figyeltek meg a máj metabolizáló enzimjeire gyakorolt hatást.

Patkányokban és majmokban nagyon magas adagok esetén rossz gastricus tolerabilitásról számoltak be (gastritis, gyomor erosio és/vagy hányás).

Karcinogenitásra utaló jelet nem figyeltek meg amikor klopidoгрélt 77 mg/kg napi adagig terjedő dózisokban 78 héten át egereknek és 104 héten át patkányoknak adagolták (ez legalább a 25-szöröse annak, amit 75 mg/nap humán adagolás mellett megfigyeltek).

A klopidoгрélt vizsgálták számos *in vitro* és *in vivo* genotoxicitási vizsgálatban és nem mutatott genotoxikus hatást.

Nem befolyásolta a nőstény és hím patkányok fertilitását és nem volt teratogén sem patkányokban, sem nyulakban. Szoptató patkányoknak adva, a klopidoгрél enyhén késleltette az utódok fejlődését. Izotóppal jelzett klopidoгрéllal végzett specifikus farmakokinetikai vizsgálatokban kimutatták, hogy az eredeti vegyület vagy metabolitjai kiválasztódnak az anyatejbe. Következésképpen közvetlen (enyhe toxicitás) vagy közvetett hatás (ízézés csökkenése) nem zárható ki.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag:

makrogol 6000
mikrokristályos cellulóz (E460)
A-típusú kroszpovidon
hidrogénezett ricinusolaj

Filmbevonat:

makrogol 6000
etilcellulóz (E462)
titán-dioxid (E171)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti buborékfóliában tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

14, 28, 30, 50, 84, 90 és 100 filmtablettát tartalmazó alumínium/alumínium buborékfólia, kartondobozban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Acino Pharma GmbH
Am Windfeld 35
83714 Miesbach
Németország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/09/542/001 – 007

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

28.07.2009

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÁSI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**
- B. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT
FELTÉTELEK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÁSI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

Acino AG
Am Windfeld 35
83714 Miesbach
Németország

Salutas Pharma GmbH
Otto-von-Guericke-Allee 1
39179 Barleben
Németország

B. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT FELTÉTELEK

- **A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁRA NÉZVE KÖTELEZŐ FORGALMAZÁSI ÉS RENDELHETŐSÉGI FELTÉTELEK ILLETVE KORLÁTOZÁSOK**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

- **FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK, TEKINTETTEL A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÁSOS HASZNÁLATÁRA**

Nem értelmezhető.

- **EGYÉB FELTÉTELEK**

Farmakovigilancia rendszer

A forgalomba hozatali engedély jogosultja a forgalmazást megelőzően és a forgalmazás során biztosítja a forgalomba hozatali engedély iránti kérelem 1.8.1. moduljában bemutatott, 3.0 verzióinak megfelelő farmakovigilancia rendszer meglétét és működését.

Kockázatkezelési terv

Nem értelmezhető.

A benyújtott kérelem egy referencia-gyógyszerre alapul, mellyel kapcsolatban nem merült fel a biztonságosságot illetően olyan kétely, mely kockázatcsökkentő intézkedések megtételét tenné szükségessé.

Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (PSUR)

A benyújtandó PSUR-terv a referencia-termék PSUR-tervét követi.

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A. CÍMKESZÖVEG

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

külső doboz

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Clopidogrel 1A Pharma 75 mg filmtabletta
Klopidogrel

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

75 mg klopidogrel (bezilát formájában) filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

A készítmény hidrogénezett ricinusolajat is tartalmaz. További tájékoztatásért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

14 db filmtabletta
28 db filmtabletta
30 db filmtabletta
50 db filmtabletta
84 db filmtabletta
90 db filmtabletta
100 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazás.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti buborékfóliában tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Acino Pharma GmbH
Am Windfeld 35
83714 Miesbach
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/09/542/001
EU/1/09/542/002
EU/1/09/542/003
EU/1/09/542/004
EU/1/09/542/005
EU/1/09/542/006
EU/1/09/542/007

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Clopidogrel 1A Pharma 75 mg

A BUBORÉKFÓLIÁN VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Clopidogel 1A Pharma 75 mg filmtabletta
Klopidogrél

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Acino Pharma GmbH

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA

Clopidogrel 1A Pharma 75 mg filmtabletta klopidogrel

Mielőtt elkezdené szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a 1A Pharma és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Clopidogrel 1A Pharma szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Clopidogrel 1A Pharma készítményt?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Clopidogrel 1A Pharma készítményt tárolni?
6. További információk

1. MILYEN TÍPUSÚ GYÓGYSZER A CLOPIDOGREL 1A PHARMA ÉS MILYEN BETEGSÉGEK ESETÉN ALKALMAZHATÓ?

A klopidogrel, a Clopidogrel 1A Pharma hatóanyaga, a vérlemezkék ellen ható gyógyszerek csoportjába tartozik. A vérlemezkék (más néven trombociták) nagyon apró részecskék, melyek a véralvadáskor összetapadnak. A vérlemezke ellen ható gyógyszerek, az összetapadást megakadályozva, csökkentik a vérrögképződés lehetőségét (ezt a folyamatot trombozissal nevezik).

A Clopidogrel 1A Pharma alkalmazásának célja a vérrögképződés (trombusok) megakadályozása az elmeszesedett erekben (artériákban), ez a folyamat az ateroszklerózis, mely ateroszklerotikus eseményekhez vezethet (úgy mint a szélütés, szívroham vagy halál).

Clopidogrel 1A Pharma készítményt írtak fel Önnek a vérrögképződés megakadályozása, valamint a fenti súlyos események kockázatának csökkentése érdekében, mert

- az artériák elmeszesedtek (az állapotot ateroszklerózisnak is nevezik),
- szívrohama, szélütése volt, vagy ún. perifériás artériás betegsége van (érelzáródás okozta keringészavar a karokban vagy lábokban), vagy
- súlyos mellkasi fájdalma volt, ami „instabil angina” vagy „miokardiális infarktus” (szívroham) néven ismert. Ezen állapot kezeléséért, orvosa beültethetett egy, az ér belsejét tágító érmerevítőt (sztent) az elzáródott vagy beszűkült artériába, hogy a megfelelő véráramlást visszaállítsa. Kezelőorvosa acetilszalicilsavat is rendel (sok gyógyszer tartalmazza ezt a vegyületet, amelyet fájdalom- és lázcsillapításra, valamint a vérrögképződés megakadályozására is használnak).

2. TUDNIVALÓK A CLOPIDOGREL 1A PHARMA SZEDÉSE ELŐTT

Ne szedje a Clopidogrel 1A Pharma készítményt

- ha allergiás (túlérzékeny) a klopidoგრélre vagy a Clopidogrel 1A Pharma egyéb összetevőjére;
- ha olyan betegsége van, ami jelenleg vérzést okoz, mint pl. gyomorfekély vagy koponyaűri vérzés;
- ha súlyos májbetegsége van;

Ha úgy gondolja, hogy ezek közül bármelyik vonatkozik Önre, vagy ha bármilyen kétsége van, a Clopidogrel 1A Pharma szedésének elkezdése előtt keresse fel kezelőorvosát.

A Clopidogrel 1A Pharma fokozott elővigyázatossággal alkalmazható:

Ha az alább felsorolt állapotok közül bármelyik vonatkozik Önre, akkor erről tájékoztatnia kell orvosát a Clopidogrel 1A Pharma bevétele előtt:

- ha vérzés veszélye áll fenn:
 - ami belső vérzés (pl. gyomorfekély) kockázatát jelentő kóros állapot
 - olyan vérképzőszervi betegség, ami belső vérzést idézhet elő (vérzés a szervezet bármelyik szövetében, szervében vagy ízületében)
 - friss, súlyos sérülés
 - friss sebészeti beavatkozás (fogászati is)
 - a következő 7 napban tervezett sebészeti beavatkozás (fogászati is)
- ha az elmúlt 7 napban az egyik agyi verőere elzáródott (vérkeringési zavar okozta szélütés)
- ha vese- vagy májbetegsége van

A Clopidogrel 1A Pharma-kezelés alatt:

- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Önnél sebészeti beavatkozást terveznek (beleértve a fogászatit is).
- Azonnal jelezze kezelőorvosának, ha Önnél olyan tünetek jelentkeznének (ez az ún. TTP vagy trombocitopéniás trombotikus purpura), mint a láz és a bőrbevérzés, mely a bőr alatt apró, piros, tühegynyi pontok formájában jelentkeznek, megmagyarázhatatlan, különleges fáradtsággal, zavartsággal és a bőr vagy szemek sárgás elszíneződésével (sárgaság) együtt, vagy ezen tünetek nélkül is (lásd 4. pont „LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK”).
- Ha megvágja magát vagy megsérül, a szokásosnál kicsit hosszabb ideig tarthat, hogy a vérzés elálljon. Ez a gyógyszer hatásával függ össze, mert az gátolja a vérrögök kialakulását. Kisebb vágások, sérülések esetén, pl. megvágja magát valamivel, akár borotválkozás közben is, ennek nincs különösebb jelentősége. Ugyanakkor, ha vérzése miatt aggódik, azonnal keresse fel kezelőorvosát (lásd 4. pont „LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK”).
- Kezelőorvosa vérvizsgálatot rendelhet el.

Gyermekek és serdülők

A Clopidogrel 1A Pharma nem alkalmazható gyermekek vagy serdülők esetén.

A kezelés ideje alatt alkalmazott egyéb gyógyszerek

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vénynélkül kapható készítményeket is.

Néhány egyéb gyógyszer befolyásolhatja a Clopidogrel 1A Pharma alkalmazását, és fordítva.

Mindenképpen tájékoztatnia kell orvosát, ha az alábbi gyógyszereket alkalmazza:

- szájon át szedhető véralvadásgátlót (antikoagulánst) kap, vagyis olyan gyógyszert, amely a vérrögképződést akadályozza,
- nemszteroid gyulladáscsökkentő gyógyszert szed, amit az izmok vagy ízületek fájdalmas és/vagy gyulladással állapotainak kezelésére használnak,
- heparint, vagy bármely egyéb véralvadásgátló gyógyszert kap,
- ún. protonpumpa-gátló (pl. omeprazol) készítményt kap gyomorpanaszainak kezelésére,
- flukonazolt, vorikonazolt, ciprofloxacint vagy klóramfenikolt kap, ezeket baktériumok okozta vagy gombás fertőzés kezelésére használják,
- cimetidint kap gyomorpanaszainak kezelésére,
- fluoxetint, fluvoxamint vagy moklobemidet, a depresszió kezelésére használatos gyógyszert kap,
- karbamazepint vagy oxkarbazepint kap az epilepszia bizonyos formájának a kezelésére,
- tiklopidint, a vérlemezkék összecsapódása ellen ható gyógyszert kap.

Ha súlyos mellkasi fájdalma volt (instabil angina vagy szívroham), a Clopidogrel 1A Pharma-ot acetilszalicilsavval együtt rendelik. Ezt a vegyületet több fájdalom-, és lázcsillapító gyógyszer is tartalmazza. Alkalmankénti acetilszalicilsav bevétel (ha 24 óra alatt nem több mint 1000 mg) általában nem okoz gondot, de a más okból történő, tartós szedését meg kell beszélni a kezelőorvosával.

A Clopidogrel 1A Pharma egyidejű alkalmazása bizonyos ételekkel vagy italokkal

A Clopidogrel 1A Pharma étellel együtt vagy anélkül is bevehető.

Terhesség és szoptatás

Terhesség vagy szoptatás alatt lehetőleg ne alkalmazza ezt a készítményt.

Ha Ön terhes vagy fennáll a terhesség gyanúja, a Clopidogrel 1A Pharma szedésének megkezdése előtt tájékoztassa orvosát vagy gyógyszerészét. Amennyiben a Clopidogrel 1A Pharma szedése során terhes lesz, azonnal keresse fel orvosát, mivel terhesség alatt nem ajánlott a Clopidogrel 1A Pharma -ot szedni.

Ha Ön szoptató anya, beszélje meg kezelőorvosával a szoptatás lehetőségeit.

Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni, beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre:

A Clopidogrel 1A Pharma valószínűleg nem befolyásolja a gépjárművezetéshez vagy a gépekkel történő munkavégzéshez szükséges képességeket.

Fontos információk a Clopidogrel 1A Pharma egyes összetevőiről

A Clopidogrel 1A Pharma hidrogénezett ricinusolajat tartalmaz, mely gyomorpanaszokat és hasmenést okozhat.

3. HOGYAN KELL SZEDNI A CLOPIDOGREL 1A PHARMA KÉSZÍTMÉNYT?

A Clopidogrel 1A Pharma készítményt mindig az orvos által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Ha súlyos mellkasi fájdalma volt (instabil angina vagy szívroham), kezelőorvosa kezdő adagként 300 mg Clopidogrel 1A Pharma adagot (4 darab 75 mg-os tablettát) rendelhet. Ezt követően a szokásos napi adag egy 75 mg-os Clopidogrel 1A Pharma tablettát, amelyet szájon át, étkezés közben vagy attól függetlenül, minden nap ugyanabban az időpontban kell bevenni.

A Clopidogrel 1A Pharma készítményt a kezelőorvosa által előírt ideig kell szednie.

Ha az előírtnál több Clopidogrel 1A Pharma készítményt vett be

Keressen fel orvosát vagy a legközelebbi sürgősségi osztályt, a megnövekedett vérzési kockázat miatt.

Ha elfelejtette bevenni a Clopidogrel 1A Pharma készítményt

Ha elfelejtette bevenni a Clopidogrel 1A Pharma tablettát, de eszébe jutott a szokásos bevételi időponthoz számított 12 órán belül, akkor rögtön vegye be gyógyszerét. Ezután a következő tabletta bevételére a másnapi szokásos időpontban történjen. Ha több mint 12 óra telt el, akkor egyszerűen a következő szokásos időpontban vegyen be egyszeri adagot. Nem szabad dupla adagot bevenni, az elfelejtett tabletta pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Clopidogrel 1A Pharma szedését

A kezelést nem szabad megszakítani. A kezelés megszakítása előtt keresse fel kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Ha bármilyen további kérdése van a készítmény alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

4. LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK

Mint minden gyógyszer, a Clopidogrel 1A Pharma is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Azonnal keresse fel kezelőorvosát, ha:

- láz, fertőzés tünetei vagy nagyfokú fáradtság jelentkeznek. Ezeknek a háttérben bizonyos vérszámok ritkán előforduló csökkenése állhat.
- májműködés zavarára utaló tünetek jelentkeznek, mint például a bőr és/vagy a szem sárgás elszíneződése (sárgaság), akár együttjárnak a bőr alatt apró, piros, tühegynyí pontokként megjelenő vérzéssel és/vagy zavartsággal, akár nem (lásd 2. pont „A Clopidogrel 1A Pharma fokozott elővigyázatossággal alkalmazható”).
- Szájüregi duzzanat vagy bőrelváltozások, mint például kiütések, viszketés, hólyagos bőrelváltozások. Ezek allergiás reakciók tünetei lehetnek.

A klopidogrel szedése során jelentkező leggyakoribb mellékhatás (100 beteg közül 1 - 10 betegnél fordul elő) a vérzés. A vérzés jelentkezhet gyomor vagy bélvérzés, bőrvérzés, vérömleny (szokatlan vérzés vagy bőr alatti véraláfutás), orrvérzés, vérvizelés formájában. Néhány esetben a szem bevérzését, koponyaűri vérzést, tüdő- vagy ízületi vérzést jelentettek.

Ha azt tapasztalja, hogy a Clopidogrel 1A Pharma szedése közben hosszabb ideig tart a vérzés.

Ha megvágja magát vagy megsérül, a szokásosnál kicsit hosszabb ideig tarthat, hogy a vérzés elálljon. Ez a gyógyszer hatásával függ össze, mert az gátolja a vérrögök kialakulását. Kisebb vágások, sérülések esetén, pl. megvágja magát valamivel, akár borotválkozás közben is, ennek nincs különösebb jelentősége. Ugyanakkor, ha vérzése miatt aggódik, azonnal keresse fel kezelőorvosát (lásd 2. pont „A Clopidogrel 1A Pharma fokozott elővigyázatossággal alkalmazható”).

A mellékhatások fellépésének gyakorisága a következők szerint lett meghatározva:

- nagyon gyakori: 10 beteg közül több mint 1 betegnél fordult elő
- gyakori: 100 beteg közül 1 - 10 betegnél fordult elő
- nem gyakori: 1000 beteg közül 1 - 10 betegnél fordult elő
- ritka: 10 000 beteg közül 1 - 10 betegnél fordult elő
- nagyon ritka: 10 000 beteg közül kevesebb mint 1 betegnél fordult elő
- nem ismert: a gyakoriság a rendelkezésre álló adatok alapján nem állapítható meg.

A klopidoгрél szedésekor jelentett egyéb mellékhatások a következők:

- Gyakori mellékhatások:
Hasmenés, hasi fájdalom, emésztési zavar vagy gyomorégés.
- Nem gyakori mellékhatások:
Fejfájás, gyomorfekély, hányás, hányinger, székrekedés, fokozott gázképződés a gyomorban és a belekben, bőrkiütés, viszketés, szédülés, bizsergés és zsibbadás-érzés.
- Ritka mellékhatások:
Forgó jellegű szédülés.
- Nagyon ritka mellékhatások:
sárgaság, erős hasi fájdalom hátfájással, vagy anélkül, láz, esetenként köhögéssel járó nehézlégzés, testszerte jelentkező allergiás reakciók, szájuégési duzzanat, hólyagos bőrelváltozások, túlérzékenységi reakció a bőrön, a száj nyálkahártyájának gyulladása (sztomatitisz), vérnyomáscsökkenés, zavartság, hallucinációk, ízületi fájdalom, izomfájdalom, az ízérzés megváltozása.
Emellett kezelőorvosa eltéréseket észlelhet a vér és vizeletvizsgálati eredményeiben.

Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

5. HOGYAN KELL A CLOPIDOGREL 1A PHARMA KÉSZÍTMÉNYT TÁROLNI?

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti buborékfóliában tárolandó.

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buborékfólián feltüntetett lejárati idő (Felh.:) után ne szedje a Clopidogrel 1A Pharma készítményt. A lejárati idő a megadott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ne alkalmazza a Clopidogrel 1A Pharma készítményt, ha a buborékfólián vagy filmtablettán sérülés látható jeleit észleli.

A gyógyszereket nem szabad a szennyvízzel vagy a háztartási hulladékkal együtt megsemmisíteni. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy sürgősen váltó gyógyszereit miként semmisítse meg. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

Mit tartalmaz a Clopidogrel 1A Pharma

A készítmény hatóanyaga a klopidoгрél. Minden tablettát 75 mg klopidoгрélt tartalmaz (bezárt formájában).

Egyéb összetevők:

Tablettamag:

makrogol 6000

mikrokristályos cellulóz (E460)

A-típusú kroszpovidon

hidrogénezett ricinusolaj

Filmbevonat:
makrogol 6000
etilcellulóz (E462)
titán-dioxid (E171)

Milyen a Clopidogrel 1A Pharma készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Clopidogrel 1A Pharma filmtabletta fehér vagy törtfehér, márványos felületű, kerek, mindkét oldalán domború filmbevonatú tabletták. Kartondobozban, alumínium buborékfóliában, 14, 28, 30, 50, 84, 90 és 100 tablettát forgalmazznak. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Acino Pharma GmbH
Am Windfeld 35
83714 Miesbach
Németország

Gyártó

Acino AG
Am Windfeld 35
83714 Miesbach
Németország

Salutas Pharma GmbH
Otto-von-Guericke-Allee 1
39179 Barleben
Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Allemagne/Duitsland
Tél/Tel: + 49 89 6138825 – 0

Luxembourg/Luxemburg

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Allemagne/Deutschland
Tél/Tel: + 49 89 6138825 - 0

България

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Германия
Тел.: + 49 89 6138825 – 0

Magyarország

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Németország
Tel.: + 49 89 6138825 - 0

Česká republika

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Německo
Tel: + 49 89 6138825 – 0

Malta

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Il-Ġermanja
Tel: + 49 89 6138825 - 0

Danmark

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
info.sandoz-dk@sandoz.com

Deutschland

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Tel: + 49 89 6138825 - 0
medwiss@lapharma.com

Eesti

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Saksamaa
Tel: + 49 89 6138825 – 0

Ελλάδα

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Γερμανία
Τηλ: + 49 89 6138825 – 0

España

ACOST Comercial Generic Pharma, S.L
C/ Ferraz 10, 1º izdq
E-28008 Madrid
Tel.: + 34 91 548 84 04

France

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Allemagne
Tél: + 49 89 6138825 - 0

Ireland

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Germany
Tel: + 49 89 6138825 - 0

Ísland

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Þýskalaland
Sími: + 49 89 6138825 - 0

Nederland

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Duitsland
Tel: + 49 89 6138825 – 0

Norge

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Tyskland
Tlf: + 49 89 6138825 - 0

Österreich

1A Pharma GmbH
Eduard-Kittenberger-Gasse 56
A-1235 Wien
Tel: + 43 (0)1 480 56 03

Polska

1A Pharma GmbH Sp. Z.o.o.
ul. Grojecka 22/24 lok. 49/50
02-021 Warszawa
Tel: + 48 22 213 11 45

Portugal

1Apharma – Produtos Farmacêuticos S.A
Alameda da Beloura
Edifício 1, 2º andar - Escritório 15
P-2710-693 Sintra
Tel: + 351 21 924 19 19

România

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Germania
Tel: + 49 89 6138825 – 0

Slovenija

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Nemčija
Tel: + 49 89 6138825 – 0

Slovenská republika

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Nemecko
Tel: + 49 89 6138825 – 0

Italia

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Germania
Tel: + 49 89 6138825 - 0

Κύπρος

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Γερμανία
Τηλ: + 49 89 6138825 - 0

Latvija

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Vācija
Tel: + 49 89 6138825 - 0

Lietuva

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Vokietija
Tel: + 49 89 6138825 - 0

A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Suomi/Finland

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Saksa
Puh/Tel: + 49 89 6138825 – 0

Sverige

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Tyskland
Tel: + 49 89 6138825 – 0

United Kingdom

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Germany
Tel: + 49 89 6138825 – 0

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt