

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Clopidogrel Acino Pharma GmbH 75 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

75 mg klopidogrel filmtablettánként (bezilát formájában).

Segédanyagok: 3,80 mg hidrogénezett ricinusolaj filmtablettánként.

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.

Részletesebb ismertetést lásd 5.1 pont

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

- Felnőttek és idősek
A klopidogrel egyszeri napi adagja 75 mg.

Ha kimaradt egy adag:

- A szokásos alkalmazás időpontjához képest 12 órán belül: a betegnek azonnal be kell vennie az adagot, és a következő adagot a szokásos időben kell bevennie.
- Több mint 12 óra elteltével: a betegnek a következő adagot a szokásos időpontban kell bevennie, és nem szabad az adagot megkétszereznie.
- Gyermekpopuláció
A hatásossági aggályokra való tekintettel a klopidogrel nem alkalmazható gyermekeknél.
- 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).

Alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

Táplálékkal vagy anélkül is bevehető.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Súlyos májkárosodás.
- Aktív patológiás vérzés, úgymint gyomorfekély vagy koponyaüri 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 kitett 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 betegeknek 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 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 klopidozról nem javasolható az akut ischaemiás stroke-ot követő első 7 napban.

Citokróm P450 2C19 (CYP2C19)

Farmakogenetika: A gyenge CYP2C19-metabolizáló betegeknél, a klopidozról előírt adagban történő alkalmazásakor kevesebb aktív klopidozról-metabolit képződik, és kisebb mértékben hat a thrombocytá-funkcióra. Vannak a beteg CYP2C19-genotípusának meghatározására szolgáló vizsgálati módszerek. Vizsgálati módszerek állnak rendelkezésre a CYP2C19 genotípus meghatározására.

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

Vesekárosodás

A terápiás tapasztalat vesekárosodásban szenvedő betegeknél korlátozott. Ezért klopidogrél 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 klopidogrél ebben a betegcsoportban óvatosan kell alkalmazni (lásd 4.2 pont).

Segédanyagok

Clopidogrel Acino Pharma GmbH hidrogénezett ricinusolajat tartalmaz, amely gyomorpanaszokat és hasmenést okozhat.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Orális antikoagulánsok: klopidogrél és orális antikoagulánsok együttdása nem ajánlott, mivel növelheti a vérzések erősségét (lásd 4.4 pont). Bár a napi 75 mg-os dózisban alkalmazott klopidogrél a hosszútávú warfarin-kezelésben részesülő betegeknél nem módosította az S-warfarin farmakokinetikáját vagy a Nemzetközi Normalizált Rátát (INR), de a hemosztázisra gyakorolt, egymástól független hatásuk következtében a klopidogrél és a warfarin együttes alkalmazása növeli a vérzéses szövődmények kialakulásának kockázatát.

Glikoprotein IIb/IIIa blokkolók: a klopidogrél 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 klopidogrél által közvetített gátlását, azonban a klopidogrél fokozta az ASA kollagén indukálta thrombocytá aggregációra kifejtett hatását. Mindamellét egy napig együttesen adott napi kétszer 500 mg ASA nem növelte szignifikánsan a klopidogrél által meghosszabbított vérzési időt. Farmakodinámiás interakció lehetséges az ASA és a klopidogrél között, ami a vérzések fokozott kockázatához vezet. Ezért együttdásuk során fokozott elővigyázatosság szükséges (lásd 4.4 pont).

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

Trombolitikumok: a klopidogrél, fibrin vagy nem fibrin specifikus trombolitikus szerek és heparinok együttes adagolásának biztonságosságát akut myocardialis infarctuson átesett betegeknél 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 együttdása 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 együttdott 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 az erős vagy közepesen erős CYP2C19-inhibitorok együttes alkalmazását kerülni kell (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):

A klopidoგრéllel egyidőben vagy 12 óráss különbséggel naponta egyszer alkalmazott 80 mg omeprazol az aktív metabolit expozícióját telítő adag esetén 45%-kal és fenntartó adag esetén 40%-kal csökkentette. A csökkenés a thrombocyta-aggregáció gátlás 39%-os (telítő adag) és 21%-os (fenntartó adag) csökkenésével járt. Az ezomeprazol várhatóan hasonló interakciót ad klopidoგრéllel.

Ennek a farmakokinetikai/farmakodinámiai interakciónak a fő cardiovascularis eseményekre vonatkozó klinikai jelentőségéről a megfigyeléses és klinikai vizsgálatok során ellentmondásos adatokat jelentettek. Óvatosságból az omeprazol vagy ezomeprazol klopidoგრéllel történő együttdadása nem javasolt (lásd 4.4 pont).

A pantoprazol és a lanzoprazol esetében, a metabolit expozíció kevésbé kifejezett csökkenését figyelték meg.

A napi egyszeri 80 mg pantoprazollal történő egyidejű kezelés mellett az aktív metabolit plazma koncentrációja 20%-kal (telítő adag) és 14%-kal (fenntartó adag) csökkent. Ez az átlagos thrombocyta-aggregáció gátlás sorrendben 15%-os és 11%-os csökkenésével járt. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a klopidoგრél alkalmazható pantoprazollal együtt.

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

Egyéb gyógyszerek:

Számos más klinikai vizsgálatot végeztek klopidoგრéllel és egyéb együttdadott gyógyszerekkel a lehetséges farmakodinámiai és farmakokinetikai kölcsönhatások vizsgálatára. Nem figyelték meg klinikailag szignifikáns farmakodinámiai kölcsönhatást, amikor klopidoგრéllel együtt adagoltak atenolollal, nifedipinnel illetve atenolollal és nifedipinnel együttesen. Továbbá a klopidoგრél farmakodinámiai hatását nem befolyásolta szignifikánsan fenobarbitál vagy ösztrogén együttdadása.

A digoxin vagy a teofillin farmakokinetikáját klopidoგრéllel történő együttdadás nem változtatta meg. Antacidumok nem változtatták meg a klopidoგრél felszívódásának mértékét.

A CAPRIE-vizsgálat adatai szerint a CYP2C9 által metabolizált fenitoin és tolbutamid biztonságosan adható együtt klopidoგრéllel.

A fent leírt specifikus gyógyszerkölcsönhatásokon kívül, nem végeztek interakciós vizsgálatokat egyéb, az atherothromboticus betegségben szenvedő betegek által szedett szokásos gyógyszerekkel. Ugyanakkor a klinikai vizsgálatokba beválasztott betegek különféle együttdadott 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

Terhesség

A klopidoგრéllel kapcsolatban nincsenek terhességre vonatkozó klinikai adatok, ezért elővigyázatosságból a klopidoგრél 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).

Szoptatás

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

Termékenység

Az állatkísérletek azt igazolták, hogy a klopidozról nem változtatja meg a termékenységet.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

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

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A klopidozról biztonságosságát több mint 42 000, a klinikai vizsgálatokban részt vett betegen vizsgálták, 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 klopidozról 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 klopidozróllal vagy az ASA-val kezelt betegeknél a vérzések teljes előfordulási gyakorisága 9,3% volt. A súlyos esetek előfordulási gyakorisága hasonló volt a klopidozról és az ASA esetében.

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

Szervrendszer	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka
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
		vérzés, (vérköpés, tüdővérzés) brochospasmus, interstitialis pneumonitis		
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
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, erythematosus 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

Szervrendszer	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka
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, mérlegetes 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: thrombocytá aggregáció-gátlók kivéve a heparint, ATC: B01A C04.

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

Napi 75 mg adagok ismételt adagolása az első naptól kezdve lényegesen gátolta az ADP-indukálta thrombocytá 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 thrombocytá aggregáció és a vérzési idő.

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

A CAPRIE-vizsgálatban 19 185 beteg vett részt, akiknek atherothrombosisa friss myocardiális 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 klopidogréllel vagy 325 mg/nap ASA-val kezelték és 1 - 3 éven át figyelték meg. A myocardiális infarctus alcsoportban a legtöbb beteg az akut myocardiális infarctust követő néhány napon ASA-t kapott.

A klopidoгрél szignifikánsan csökkentette az új ischaemiás történések előfordulását (myocardialis infarctus, ischaemiás 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 ischaemiás 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, ischaemiás stroke, és PAD) a legelőnyösebb hatásúnak (statisztikai szignifikancia $p=0,003$) a PAD miatt beválasztott 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 statisztikailag 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.

Gyermekpopuláció

Egy dóziszemeléssel vizsgálatban (PICOLO), amelyet a trombózis kialakulása által veszélyeztetett 86 újszülött, illetve 24 hónapnál fiatalabb csecsemő bevonásával végeztek, a klopidoгрélt újszülötteknél és csecsemőknél 0,01; 0,1 majd 0,2 mg/kg-os egymást követő dózissal, és csak újszülötteknél a 0,15 mg/kg-os dózissal értékelték. A 0,2 mg/kg adag 49,3%-os átlagos százalékos gátlást ért el (5 μM ADP-indukált thrombocytá aggregáció), amely hasonló volt a napi 75 mg-os adag Plavix-ot szedő felnőtteknél észlelthez.

Egy randomizált, kettős-vak, párhuzamos csoportos vizsgálatban (CLARINET), 906, veleszületett cianotikus szívbetegségben szenvedő gyermekgyógyászati beteget (újszülöttet és csecsemőt), akiknél palliatív szisztémás-pulmonális arteriális shuntöt készítettek, úgy randomizáltak, hogy a műtétig második szakaszáig 0,2 mg/kg klopidoгрélt ($n = 467$) vagy placebót ($n = 439$) kapjanak a bázisterápiával egyidejűleg. A palliatív shunt-műtét és a vizsgálati készítmény első alkalmazása közt eltelt átlagos idő 20 nap volt. A betegek mintegy 88%-a kapott egyidejűleg ASA-t (1-23 mg/ttkg/nap dózistartományban). Az elsődleges összetett végpontot tekintve, amelyet a halálozás, a shunt-thrombosis vagy egy thromboticus természetű eseményt követően a 120 napos életkor előtti cardialis beavatkozás határoz meg, nem volt szignifikáns különbség a csoportok között: (89 [19,1%] a klopidoгрél-csoportban és 90 [20,5%] a placebo-csoportban) (lásd 4.2 pont). A leggyakrabban jelentett mellékhatás a klopidoгрél- és a placebo-csoportban egyaránt a vérzés volt, azonban nem volt szignifikáns különbség a csoportok között a vérzési arány tekintetében. Ennek a vizsgálatnak a hosszú távú biztonságossági követése során 26 beteg, akiknél még egyéves korukban sem távolították el a shuntöt, 18 hónapos koráig kaptak klopidoгрélt. A hosszú távú követés során nem merült fel új biztonságossági aggály.

A CLARINET- és PICOLO-vizsgálatokat a klopidoгрél elkészített oldatával végezték. A felnőtteken végzett relatív biohasznosulási vizsgálatok során a klopidoгрél elkészített oldata hasonló mértékben, fő keringő (inaktív) metabolitja kissé magasabb arányban szívódott fel a jóváhagyott tablettával összehasonlítva.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A klopidozról napi 75 mg-os adagjának szájon át történő egyszeri és ismételt adagolása után a szer gyorsan felszívódik. A változatlan klopidozról 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 klopidozról metabolitok vizelettel történő kiválasztása alapján a felszívódás legalább 50 %.

Megoszlás

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

Metabolizmus

A klopidozról a máj nagymértékben metabolizálja. *In vitro* és *in vivo* a klopidozról 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 klopidozról először egy 2-oxo-klopidozról intermedier metabolitá alakul át. A 2-oxo-klopidozról intermedier metabolit ezt követő átalakulása egy aktív metabolitot, a klopidozról 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.

Az aktív metabolit C_{max} -értéke 300 mg klopidozról egyszeri adását követően kétszerese a négy napon át alkalmazott 75 mg-os fenntartó dózisének. A C_{max} 30-60 perccel az alkalmazást követően alakul ki.

Elimináció

Embernél a ^{14}C -jelzett klopidozról 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 klopidozról 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

A CYP2C19 mind az aktív metabolit, mind a 2-oxo-klopidozról intermedier kialakításában érintett. A klopidozról aktív metabolit farmakokinetikai és trombocita-aggregáció gátló hatása, amint az *ex vivo* trombocita-aggregációs vizsgálatokban mérhető volt, függ a CYP2C19 genotípustól.

A CYP2C19*1 allél a teljes funkcionális metabolizmusért felelős, míg a CYP2C19*2 és a CYP2C19*3 allélek a nem funkcionális metabolizmusért felelősek. A gyengén metabolizáló fehér (85%) és ázsiai (99%) betegekben lévő, csökkent működésű allélek többségéért a CYP2C19*2 és CYP2C19*3 allélek a felelősek. További, a csökkent, illetve hiányzó metabolizmussal összefüggésbe hozható allélek a CYP2C19*4, *5, *6, *7 és *8. Egy gyengén metabolizáló beteg két, a fentiekben definiált, funkcióvesztéses alléll rendelkezik. A gyengén metabolizáló genotípus publikált előfordulási gyakorisága a fehér populációban kb. 2%, a feketebőrűek között 4%, a kínaiak között pedig mintegy 14%. Vizsgálati módszerek rendelkezésre állnak a CYP2C19 genotípus meghatározására.

Egy keresztezett elrendezésű, 40 egészséges személyen akik közül 10-10 fő a négy CYP2C19-metabolizáló csoportba tartozott (nagyon gyorsan, extenzíven, közepesen és gyengén metabolizáló csoport) végzett klinikai vizsgálatban a 300 mg-os telítő dózist követő 75 mg/nap-os, illetve a 600 mg-os telítő dózist követő 150 mg/nap-os adag 5 napon át történő adása mellett (dinamikus egyensúlyi állapotban) értékelték a klopidozról farmakokinetikáját és vérlemezkékre gyakorolt hatását. A CYP2C19-et nagyon gyorsan, extenzíven és közepesen metabolizáló csoportok közt az aktív metabolit-expozíció és az átlagos trombocita-aggregáció gátlás (IPA) tekintetében nem volt lényeges különbség. Az extenzíven metabolizálókhoz képest a gyengén metabolizálók esetén 63-71%-kal csökkent az aktív metabolit-expozíció. A 300 mg/75 mg adagolási módot követően, a gyengén metabolizálók esetén az átlagos IPA-ban kifejezett (5 μ M ADP) trombocita-gátló hatás

24%-kal (24 óra) és 37%-kal (5. nap) csökkent, míg az extenzíven metabolizálók esetén az IPA 39%-kal (24 óra) és 58%-kal (5. nap) és a közepesen metabolizálóknál 37%-kal (24 óra) és 60%-kal (5. nap) csökkent. A 600 mg/150 mg terápiás protokollban részesülő gyengén metabolizáló egyének esetén nagyobb aktív metabolit-expozíció volt megfigyelhető, mint a 300 mg/75 mg terápiás protokollban részesülő gyengén metabolizáló csoport esetén. Továbbá, az IPA 32% (24 óra) és 61% (5. nap) volt, ami nagyobb volt, mint a 300 mg/75 mg terápiás protokollban részesülő, gyengén metabolizáló egyének esetén, és hasonló volt a 300 mg/75 mg terápiás protokollban részesülő, egyéb CYP2C19 metabolizáló csoportok esetén. A klinikai végpontvizsgálatok során ezen betegcsoportok számára nem állapítottak meg megfelelő adagolási rendet.

A fenti eredményeknek megfelelően, 335, klopidozól-vel kezelt, dinamikus állapotban lévő beteggel végzett 6 vizsgálat meta-analízise során kimutatták, hogy az aktív metabolit-expozíció az extenzív metabolizálókhoz képest a közepes mértékben metabolizálók esetén 28%-kal, a gyengén metabolizálók esetén pedig 72%-kal, míg a thrombocyt-aggregáció gátlás IPA-ban kifejezve (5 µM ADP) rendre 5,9%-kal és 21,4%-kal csökkent.

A CYP2C19 genotípusnak a klopidozól-vel kezelt betegek klinikai eredményeire gyakorolt hatását prospektív, randomizált, kontrollos vizsgálatok során nem értékelték. Számos retrospektív analízis és több publikált kohorsz-vizsgálat is van azonban, ami ezt a hatását olyan, klopidozól-vel kezelt betegeknel vizsgálta, akiknel rendelkezésre áll a genotipizálás eredménye: CURE (n = 2721), CHARISMA (n = 2428), CLARITY-TIMI 28 (n = 227), TRITON-TIMI 38 (n = 1477) és ACTIVE-A (n = 601).

A TRITON-TIMI 38 és 3 kohorsz vizsgálatban (Collet, Sibbing, Giusti) a közepesen vagy gyengén metabolizálókból álló, kombinált csoportban magasabb volt a kardiovaszkuláris események (halál, myocardialis infarctus és stroke) vagy a stent-trombózis aránya, mint a gyorsan metabolizálóknál.

A CHARISMA és egy kohorsz vizsgálatban (Simon) a gyorsan metabolizálókhöz képest csak a gyengén metabolizálóknál észleltek emelkedett esemény-rátát.

A CURE, CLARITY, ACTIVE-A és az egyik kohorsz vizsgálatban (Trenk) nem figyeltek meg metabolizáció függő esemény-ráta emelkedést.

Egyik vizsgálat sem volt megfelelő méretű ahhoz, hogy a kimenetelre vonatkozóan különbséget mutasson ki a gyengén metabolizálók között.

Speciális betegcsoportok

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

Vesekárosodás

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

Májkárosodás

A klopidozól napi 75 mg-os dózisának 10 napon át folyó ismételt adagolása után súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknel az ADP-vel indukált thrombocyt-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 májelváltozások voltak. Ezek az adatok a 75 mg/nap humán adagot legalább 25-szörösével meghaladó dózisok esetén fordultak elő, a máj metabolizáló enzimjeire gyakorolt hatás következményeként. A klopidogrélt 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 klopidogrélt 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 klopidogrélt 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 klopidogrélt enyhén késleltette az utódok fejlődését. Izotóppal jelzett klopidogréllal végzett specifikus farmakokinetikai vizsgálatokban kimutatták, hogy az eredeti vegyület vagy metabolitjai kiválasztódnak az anyatejbe. Következésképpen közvetlen (enyhe toxicitás) vagy közvetett hatás (ízérzés 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/1/09/548/001 – 007

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

21.09.2009

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 gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÁSI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Acino AG
Am Windfeld 35
83714 Miesbach
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**

A biztonságos gyógyszeralkalmazás (farmakovigilancia) rendszere A Forgalomba Hozatali Engedély Jogosultjának kötelessége biztosítani, hogy a farmakovigilancia rendszere, melynek meg kell felelni a Forgalomba Hozatali Engedély 1.8.1. Moduljában foglaltaknak, hozzáférhető és érvényes legyen a készítmény forgalomba helyezése előtt és mindaddig, amíg az forgalomban van.

Kockázatkezelési terv

Nem értelmezhető.

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

Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (PSUR)

Az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés (PSUR) beadási ütemtervének követnie kell a referencia gyógyszerkészítmény PSUR-jának beadási ütemtervét

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 Acino Pharma GmbH 75 mg filmtabletta
Klopidogrél

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

75 mg klopidogrél (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/1/09/548/001
EU/1/09/548/002
EU/1/09/548/003
EU/1/09/548/004
EU/1/09/548/005
EU/1/09/548/006
EU/1/09/548/007

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 Acino Pharma GmbH 75 mg

A BUBORÉKFÓLIÁN VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Clopidogel Acino Pharma GmbH 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 Acino Pharma GmbH 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 Clopidogrel Acino Pharma GmbH és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Clopidogrel Acino Pharma GmbH szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Clopidogrel Acino Pharma GmbH készítményt?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Clopidogrel Acino Pharma GmbH készítményt tárolni?
6. További információk

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

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

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

- az artériák elmeszesedtek (az állapotot ateroszklerózisnak is nevezik),
- szívroham, szélütése volt, vagy ún. perifériás artériás betegsége van (érelzáródás okozta keringészavar a karokban vagy lábokban).

2. TUDNIVALÓK A CLOPIDOGREL ACINO PHARMA GMBH SZEDÉSE ELŐTT

Ne szedje a Clopidogrel Acino Pharma GmbH készítményt

- ha allergiás (túlérzékeny) a klopidogrelre vagy a Clopidogrel Acino Pharma GmbH 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 Acino Pharma GmbH szedésének elkezdése előtt keresse fel kezelőorvosát.

A Clopidogrel Acino Pharma GmbH fokozott elővigyázatossággal alkalmazható:

Ha az alább felsorolt állapotok közül bármelyik vonatkozik Önre, akkor erről tájékoztatnia kell orvosát a Clopidogrel Acino Pharma GmbH 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 Acino Pharma GmbH-kezelés alatt:

- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Önnél sebészeti beavatkozást terveznek (beleértve a fogászatit is).
- Azonnal jelezze kezelőorvosának, ha Önnél olyan tünetek jelentkeznek (ez az ún. TTP vagy trombocitopéniás trombotikus purpura), mint a láz és a bőrbevérzés, mely a bőr alatt apró, piros, tühegnyi 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 Acino Pharma GmbH 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 vény nélkül kapható készítményeket is.

Néhány egyéb gyógyszer befolyásolhatja a Clopidogrel Acino Pharma GmbH 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,
- nemsteroid gyulladáscsökkentő gyógyszert szed, amit az izmok vagy ízületek fájdalmas és/vagy gyulladással állapotainak kezelésére használnak,
- heparint, vagy bármely egyéb injekciós véralvadásgátló gyógyszert kap,
- gyomorpanaszainak kezelésére omeprazolt, ezomeprazolt vagy cimetidint szed,
- flukonazolt, vorikonazolt, ciprofloxacint vagy klóramfenikolt kap, ezeket baktériumok okozta vagy gombás fertőzés kezelésére használják,
- 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.

Acetilszalícilsav, mely egy olyan vegyület, amit több fájdalom- és lázcsillapító gyógyszer is tartalmaz. Alkalmankénti acetilszalícilsav bevétele (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 Acino Pharma GmbH egyidejű alkalmazása bizonyos ételekkel vagy italokkal

A Clopidogrel Acino Pharma GmbH étellel együtt vagy anélkül is bevehető.

Terhesség és szoptatás

Terhesség alatt lehetőleg ne alkalmazza ezt a készítményt.

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

A készítmény alkalmazása alatt a szoptatás nem javasolt.

Ha Ön szoptató anya, vagy szoptatni szeretne, beszéljen kezelőorvosával, mielőtt elkezdene szedni ezt a gyógyszert.

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

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre:

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

Fontos információk a Clopidogrel Acino Pharma GmbH egyes összetevőiről

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

3. HOGYAN KELL SZEDNI A CLOPIDOGREL ACINO PHARMA GMBH KÉSZÍTMÉNYT?

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

A szokásos napi adag egy 75 mg-os Clopidogrel Acino Pharma GmbH tablettát, amelyet szájon át, étkezés közben vagy attól függetlenül, minden nap ugyanabban az időpontban kell bevenni.

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

Ha az előírtnál több Clopidogrel Acino Pharma GmbH készítményt vett be

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

Ha elfelejtette bevenni a Clopidogrel Acino Pharma GmbH készítményt

Ha elfelejtette bevenni a Clopidogrel Acino Pharma GmbH tablettát, de eszébe jutott a szokásos bevételi időponthoz számított 12 órán belül, akkor rögtön vegye be gyógyszerét. Ezután a következő tablettát bevétele 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 tablettát pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Clopidogrel Acino Pharma GmbH szedését

A kezelést nem szabad megszakítani, csak akkor, ha az orvosa mondja Önnek. 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 Acino Pharma GmbH is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A lehetséges mellékhatások gyakoriságát a következő megegyezés szerint, az alábbiakban kerül felsorolásra:

- nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 beteget érint)
- gyakori (100 beteg közül 1-10 beteget érint)
- nem gyakori (1000 közül 1-10 beteget érint)
- ritka (10 000 közül 1-10 beteget érint)
- nagyon ritka (10 000 közül kevesebb mint 1 beteget érint)
- nem ismert (a rendelkezésre álló adatok alapján a gyakoriság nem becsülhető meg).

Azonnal keresse fel kezelőorvosát, ha:

- láz, fertőzés tünetei vagy nagyfokú fáradtság jelentkeznek. Ezeknek a hátterében 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, tühegynyi pontokként megjelenő vérzéssel és/vagy zavartsággal, akár nem (lásd 2. pont „A Clopidogrel Acino Pharma GmbH fokozott elővigyázatossággal alkalmazható”).
- Szájüregi duzzanat vagy bőrelváltozások, mint például kiütések, viszketés, hólyagos bőrelváltozások. Ezek allergiás reakciók tünetei lehetnek.

A klopidozról szedése során jelentkező leggyakoribb mellékhatás a vérzés. A vérzés jelentkezhet gyomor vagy bélvérzés, bőrvérzés, vérömleny (szokatlan vérzés vagy bőr alatti véraláfutás), orrvérzés, vérvelés formájában. Néhány esetben a szem bevézését, koponyaűri vézést, tüdő- vagy ízületi vézést jelentettek.

Ha azt tapasztalja, hogy a Clopidogrel Acino Pharma GmbH 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 vézése miatt aggódik, azonnal keresse fel kezelőorvosát (lásd 2. pont „A Clopidogrel Acino Pharma GmbH fokozott elővigyázatossággal alkalmazható”).

A Clopidogrel Acino Pharma GmbH 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, szájüregi 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 ACINO PHARMA GMBH 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 Acino Pharma GmbH készítményt. A lejárati idő a megadott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ne alkalmazza a Clopidogrel Acino Pharma GmbH 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 Acino Pharma GmbH

A készítmény hatóanyaga a klopidoგრél. Minden tablettát 75 mg klopidoგრélt tartalmaz (bezálat formájában).

Egyéb összetevők:

Tablettamag:

makrogol 6000

mikrokristályos cellulóz (E460)

A-típusú kroszpovidon

hidrogénezett ricinusolaj

Filmbevonat:

makrogol 6000

etilcellulóz (E462)

títán-dioxid (E171)

Milyen a Clopidogrel Acino Pharma GmbH készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Clopidogrel Acino Pharma GmbH filmtablettát fehér vagy törtfehér, márványos felületű, kerek, mindkét oldalán domború filmbevonatú tablettát. 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

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

A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma

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

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt