

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Clopidogrel BGR 75 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

75 mg klopidogrelt tartalmaz filmtablettánként (hidrogén-szulfát formájában).

Ismert hatású segédanyagok:

108,125 mg laktózt tartalmaz filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Rózsaszínű, kerek és enyhén domború felületű, filmbevonatú tablettá.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Atherothromboticus események másodlagos prevenciója

A klopidogrel javallata:

- 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 felnőtt betegekben.
- akut coronaria szindrómában szenvedő felnőtt 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.

Atherothromboticus és thromboemboliás események prevenciója pitvarfibrilláció fennállása esetén.

Azoknál a pitvarfibrillációban szenvedő felnőtt betegeknek, akik a vaszkuláris események kialakulásának legalább egy kockázati tényezőjével rendelkeznek, akiknél nem alkalmazható K-vitamin-antagonista-terápia és akiknél alacsony a vérzés kialakulásának kockázata, az atherothromboticus, illetve thromboemboliás események, köztük a stroke prevenciójára is az ASA-klopidogrel kombináció javasolt.

Részletesebb ismertetést lásd az 5.1 pontban.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Felnőttek és időskorúak:

A klopidogrel egyszeri napi adagja 75 mg.

Akut coronaria szindrómában szenvedő betegekben:

- ST-eleváció nélküli akut coronaria szindróma (instabil angina vagy non-Q myocardialis infarctus), a klopidoгрél 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 klopidoгрél-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 klopidoгрél-kezelést telítő adag nélkül kell elkezdeni. A kombinált kezelést a tünetek megjelenése után a lehető legkorábban el kell kezdeni, és legalább 4 hétig kell folytatni. A klopidoгрél + ASA kombináció 4 héten túli alkalmazásának előnyét ilyen feltételek mellett nem vizsgálták (lásd 5.1 pont).

Pitvarfibrillációban szenvedő betegeknél a klopidoгрélt napi egyszeri 75 mg-os dózisban kell adni. A klopidoгрéllal kombinációban ASA (75-100 mg/nap) kezelést kell kezdeni, és azt tartósan alkalmazni (lásd 5.1 pont).

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 megkészsereznie.

Gyermekek és serdülők

A klopidoгрél hatásossági aggályokra való tekintettel gyermekeknél nem alkalmazható (lásd 5.1 pont).

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).

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

Étkezés közben vagy éhgyomorral is bevehető.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával vagy a 2. pontban vagy a 6.1 pontban felsorolt 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 kitett betegeknél, és ASA, heparin, glikoprotein IIb/IIIa blokkoló vagy nem-szteroid gyulladásgátló (NSAID-ok), (beleértve a COX-2 gátlókat) vagy szelektív szerotonin-visszavétel gátló (SSRI) vagy egyéb, a vérzés kockázatát fokozó gyógyszerek, mint például a pentoxifillin (lásd 4.5 pont) kezelésben részesülő betegeknél, a klopidoгрélt 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. Klopidoegrél és orális antikoaguláns együttadása nem ajánlott, mivel növelheti a vérzések erősségét (lásd 4.5 pont).

Ha a betegen elektív sebészeti beavatkozást végeznek és a thrombocyt-aggregáció-gátlás átmenetileg nem kívánatos, a klopidoegrél 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 klopidoegrél szedéséről. A klopidoegrél 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 klopidoegrél 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) klopidoegrél 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.

Szerzett haemophilia

Szerzett haemophilia eseteiről számoltak be klopidoegrél-kezelést követően.

A vérzéssel járó vagy anélküli, megnyúlt aktivált parciális thromboplastin idő (aPTT) bizonyítottan izolált eseteiben, szerzett haemophiliára kell gondolni.

Azokat a betegeket, akiknél a szerzett haemophiliát egyértelműen diagnosztizálták, szakembernek kell kezelni és gyógyítani, a klopidoegrélt pedig abba kell hagyni.

Friss ischaemiás stroke

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

Citokróm P450 2C19 (CYP2C19)

Farmakogenetika: A gyenge CYP2C19-metabolizáló betegeknél, a klopidoegrél előírt adagban történő alkalmazásakor kevesebb aktív klopidoegrél-metabolit képződik, és kisebb mértékben hat a thrombocyt-funkcióra. Rendelkezésre állnak a beteg CYP2C19-genotípusának meghatározására szolgáló vizsgálati módszerek.

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

CYP2C8-szubsztrátok

Elővigyázatosság szükséges azoknál a betegeknél, akik egyidejűleg klopidoegrél és CYP2C8-szubsztrát kezelésben részesülnek (lásd 4.5 pont).

Tienopiridinek közötti keresztreakciók

Vizsgálni kell a betegek tienopiridinekkel (mint a klopidoegrél, tiklopidin, prazugrél) szembeni túlérzékenységre vonatkozó anamnézist, mivel beszámoltak tienopiridinek közötti allergiás kereszt-reaktivitásról (lásd 4.8 pont). A tienopiridinek olyan közepesen súlyos vagy súlyos allergiás reakciókat okozhatnak, mint a bőrkiütés, angiooedema vagy haematológiai keresztreakciók, mint például a thrombocytopenia és neutropenia. Azoknál a betegeknél, akiknél korábban allergiás reakció és/vagy hematológiai reakció alakult ki egy tienopiridinre, nagyobb lehet egy másik tienopiridinre adott ugyanolyan vagy másfajta reakció kialakulásának a kockázata. A tienopiridinekre ismert allergiás betegeknél a túlérzékenység jeleinek figyelése javasolt.

Vesekárosodás

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

Segédanyagok

A Clopidogrel BGR laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóztoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Vérzési kockázattal járó gyógyszerek: Fokozott a vérzés kockázata a potenciális additív hatás miatt. Óvatosan kell alkalmazni a vérzési kockázattal járó gyógyszerekkel (lásd 4.4 pont).

Orális antikoagulánsok: klopidozról és orális antikoagulánsok együttdása nem ajánlott, mivel növelheti a vérzések erősségét (lásd 4.4 pont). Bár a napi 75 mg-os dózisban alkalmazott klopidozról 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 klopidozról és a warfarin együttes alkalmazása növeli a vérzéses szövödmények kialakulásának kockázatát.

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

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

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

Trombolitikumok: a klopidozról, fibrin vagy nem fibrin specifikus trombolitikus szerek és heparinok együttes adásának 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 együttd alkalmaztak (lásd 4.8 pont).

Nem-szteroid gyulladásgátlók (NSAID-ok): egészséges önkéntesekkel végzett klinikai vizsgálatban klopidozról és naproxén együttdása fokozta az okkult gastrointestinalis vérzést. Azonban, mivel más NSAID-okkal kölsönhatás 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 klopidozról óvatosan kell együttdadni (lásd 4.4 pont).

Szelektív szerotonin-visszavétel gátlók (selective serotonin reuptake inhibitors=SSRI-k): mivel az SSRI-k hatást gyakorolnak a thrombocytá aktivációra és növelik a vérzés kockázatát az SSRI-k és a klopidozról egyidejű alkalmazása óvatosságot igényel.

Egyéb együttadott gyógyszerek:

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 alkalmazását kerülni kell (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Az erős vagy közepesen erős CYP2C19-gátló gyógyszerek közé tartoznak például az omeprazol, ezomeprazol, fluvoxamin, fluoxetin, moklobemid, vorikonazol, flukonazol, tiklopidin, karbamazepin és efavirenz.

Proton-pumpa gátlók (PPI/proton pump inhibitors)

A klopidozról egyidőben vagy 12 órás 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 thrombocyt-aggregáció gátlás 39%-os (telítő adag) és 21%-os (fenntartó adag) csökkenésével járt. Az ezomeprazol várhatóan hasonló interakciót ad klopidozról.

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 klopidozrólal történő együttadása nem javasolt (lásd 4.4 pont).

A pantoprazol és a lansoprazol 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 thrombocyt-aggregáció gátlás sorrendben 15%-os és 11%-os csökkenésével járt. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a klopidozról alkalmazható pantoprazollal együtt.

Nincs bizonyíték arra vonatkozóan, hogy egyéb savcsökkentők, mint pl. H₂-gátlók vagy antacidumok befolyásolnák a klopidozról thrombocyt-aggregáció gátló hatását.

Felerősített hatású, antiretrovirális kezelés (boosted anti-retroviral therapy, ART):

A felerősített hatású, antiretrovirális kezelést (ART) kapó HIV betegeknél a vascularis események kockázata magas.

Szignifikánsan nagyobb thrombocyt-gátlás csökkenését figyelték meg ritonavirrel vagy kobicisztáttal felerősített hatású ART-kezelést kapó HIV betegeknél. Habár, ezen eredmények klinikai relevanciája bizonytalan, ritonavirrel felerősített hatású, ART-t kapó HIV-fertőzött betegeknél a telítő adagolási séma szerint alkalmazott klopidozról kezelés alatt tapasztalt, az elzáródás megszüntetését követően jelentkező ismételt elzáródással kapcsolatos eseményekkel vagy thromboticus eseményekkel kapcsolatos spontán jelentések érkeztek. Az átlagos thrombocyt-gátlás, a klopidozról vagy a ritonavir együttes alkalmazásával csökkenhet, ezért a klopidozról felerősített hatású ART-vel történő együttes alkalmazását kerülni kell.

Egyéb gyógyszerek: Számos más klinikai vizsgálatot végeztek klopidozrólal és egyéb együttadott gyógyszerekkel a lehetséges farmakodinámiai és farmakokinetikai kölcsönhatások vizsgálatára. Nem figyeltek meg klinikailag szignifikáns farmakodinámiai kölcsönhatást, amikor klopidozrólal együtt adtak atenolollal, nifedipinnel illetve atenolollal és nifedipinnel együttesen. Továbbá a klopidozról farmakodinámiai hatását nem befolyásolta szignifikánsan fenobarbitál vagy ösztrogén együttadása.

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

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

CYP2C8-szubsztrát gyógyszerek: Egészséges önkénteseknél kimutatták, hogy a klopidozról emeli a repaglinid-expozíciót. *In vitro* vizsgálatok kimutatták, hogy a repaglinid-expozíció emelkedése a klopidozról glukuronid metabolitja által okozott CYP2C8-gátlásnak tulajdonítható. Az emelkedett plazmakoncentrációk miatt a klopidozról óvatosan alkalmazható olyan gyógyszerekkel, melyek elsődlegesen CYP2C8 metabolizmus útján választódnak ki (például repaglinid, paklitaxel) (lásd 4.4 pont).

A fent leírt specifikus gyógyszerkölsönhatásokon kívül, nem végeztek interakciós vizsgálatokat egyéb, az atherothromboticus betegségben szenvedő betegek által szedett szokásos gyógyszerekkel. Ugyanakkor a klinikai vizsgálatokba beválasztott 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 és GPIIb/IIIa antagonistákat, bizonyítottan klinikailag jelentős nemkívánatos interakciók nélkül.

Ugyanúgy, mint más orális P2Y₁₂ gátlók esetén, az opioid agonsiták együttes alkalmazás késleltetheti és csökkentheti a klopidozról felszívódását, feltehetően a lassult gyomorürülés miatt. Ennek klinikai jelentősége nem ismert. Megfontolandó a thrombocytaaggregáció-gátló parenterális formájának alkalmazása akut coronaria szindróma esetén olyan betegeknél, akiknél morfin vagy más opioid agonista alkalmazására is szükség van.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Mivel a klopidozról terhesség alatti expozíciójára vonatkozóan nem állnak rendelkezésre klinikai adatok, elővigyázatosságból a klopidozról terhesség alatti alkalmazása 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 a klopidozról anyatejbe történő kiválasztódását igazolták. A Clopidogrel BGR-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 a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

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

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A klopidozról biztonságosságát több mint 44 000, a klinikai vizsgálatokban részt vett betegen vizsgálták, közülük 12 000-et egy évig vagy annál tovább kezeltek. 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 CAPRIE-, CURE-, CLARITY-, COMMIT- és ACTIVE-A vizsgálatokban észlelt, klinikailag jelentős mellékhatások az alábbiakban kerülnek tárgyalásra. 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 klopidoгрéllal vagy az ASA-val kezelt betegeknel a vérzések teljes előfordulási gyakorisága 9,3% volt. A súlyos esetek előfordulási gyakorisága hasonló volt a klopidoгрél és az ASA esetében.

A CURE vizsgálatban, a coronaria arteria bypass graft műtétet követő 7 napon belül a klopidoгрél plusz ASA-kezelés mellett nem volt több súlyos vérzés azoknál a betegeknel, akik a kezelést több mint öt nappal a műtét előtt befejezték. Azoknál a betegeknel, akik a bypass graft műtétet megelőző öt napban is kapták a kezelést, az esemény előfordulási aránya 9,6% volt a klopidoгрél plusz ASA és 6,3% a placebo plusz ASA-csoportban.

A CLARITY vizsgálatban a klopidoгрél plusz ASA-csoportban a vérzések általános növekedését észlelték a placebo plusz ASA -csoporthoz viszonyítva. A súlyos vérzések előfordulási gyakorisága hasonló volt a csoportok között. 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.

Az ACTIVE-A vizsgálatban a jelentős vérzéses szövődmények kialakulásának aránya a klopidoгрél + ASA-csoportban nagyobbak bizonyult, mint a placebo + ASA-csoportban (6,7 % versus 4,3%). A jelentős vérzéses események a legtöbb esetben mindkét csoportban extracranialis eredetűek voltak (5,3% a klopidoгрél + ASA csoportban; 3,5% a placebo + ASA-csoportban), és főként a tápcsatornából származtak (3,5% vs. 1,8%). Több volt az intracranialis vérzés a klopidoгрél + ASA terápiás csoportban, mint a placebo + ASA csoportban (1,4% versus 0,8%). Nem volt statisztikailag szignifikáns különbség az egyes csoportok között a fatális vérzések (1,1% a klopidoгрél + ASA csoportban, illetve 0,7% a placebo + ASA-csoportban), valamint a vérzéses stroke (0,8% és 0,6%) kialakulásának arányában.

Mellékhatások táblázatos összefoglalója

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 ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a gyakorisága a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Szervrendszer	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka, nem ismert*
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, szerzett haemophilia A, granulocytopenia, anaemia
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek				Klopidoгрéllal szemben jelentkező túlérzékenységi reakció során előforduló Kounis szindróma (allergiás eredetű vasospasticus angina / allergiás

Szervrendszer	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka, nem ismert*
				eredetű myocardialis infarctus) *
Immunrendszeri betegségek és tünetek				Szérumbetegség, anafilaktoid reakciók, tienopiridinek (mint a tiklopidin, a prasugrel) közötti kereszt-reaktív gyógyszer túlérzékenység (lásd 4.4 pont)*, inzulin autoimmun szindróma, ami súlyos hypoglicaemiához vezethet, különösen HLA DRA4 altípusú betegeknél (gyakoribb a japán populációban)*
Pszichiátriai kórképek				Hallucinációk, konfúzió
Idegrendszeri betegségek és tünetek		Intracranialis vérzés (néhány esetben halálos kimenetelt jelentettek), fejfájás, paraesthesia, szédülés		Ízérzés zavara, ageusia
Szembetegségek és szemészeti tünetek		Szemvérzés (kötőhártya, szem, retina)		
A fül és az egyensúly-érzékelő 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), bronchospasmus, interstitialis pneumonia, eosinophil 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 (halálos kimenetellel), pancreatitis, colitis (beleértve az ulceratív és

Szervrendszer	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka, nem ismert*
				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, akut generalizált exanthematosus pustulosis (AGEP)), angioödéma, gyógyszer-okozta túlérzékenységi szindróma, eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszer-okozta bőrkiütés (DRESS), erythematosus vagy exfoliatív bőrkiütés, urticaria, ekzema és lichen planus
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek			Gynecomastia	
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		

*A klopidoგრéllel kapcsolatos, „nem ismert” gyakoriságú információ.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

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 thrombocytá transzfúzió visszafordíthatja a klopidogrél hatásait.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Antithrombotikus gyógyszerek, thrombocytá aggregáció-gátlók, kivéve a heparint, ATC: B01AC04.

Hatásmechanizmus

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.

Farmakodinámiás hatások

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.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A klopidogrél biztonságosságát és hatásosságát 5 kettős-vak klinikai vizsgálatban értékelték, melyekbe több mint 88 000 beteget vontak be: a CAPRIE vizsgálat (a klopidogrél és az ASA összehasonlítása), és a CURE-, CLARITY-, COMMIT- és az ACTIVE-A vizsgálatok (a klopidogrél placebóval történő összehasonlítása), mindkét gyógyszer ASA-val és más standard terápiákkal kombinálva.

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

A CAPRIE vizsgálatban 19 185 beteg vett részt, akiknek atherothrombosisa friss myocardialis infarctus (< 35 nap), ischaemiás 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 myocardialis infarctus alcsoportban a legtöbb beteg az akut myocardialis infarctust követő néhány napon ASA-t kapott.

A klopidozról szignifikánsan csökkentette az új ischaemiás történések előfordulását (myocardialis infarctus, ischaemiás stroke és vasculáris halál összesített végpontja) az ASA-val összehasonlítva. Az "intention to treat" analízisben 939 eseményt figyeltek meg a klopidozról csoportban és 1020 eseményt az ASA-val kezeltékben (relatív rizikó csökkenés (RRR) 8,7%, [95% -os 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 klopidozról (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 klopidozról 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 klopidozról 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 beválasztás 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 klopidozrall (300 mg telítődózis, majd 75 mg/nap, $n=6259$) vagy placeboval ($n=6303$), 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 klopidozról és placebo csoport között a vérzések relatív előfordulási arányát.

Az elsődleges végpont [cardiovascularis halál, myocardialis infarctus (MI) vagy stroke] a klopidozról csoportban 582 (9,3%) míg a placebo csoportban 719 (11,4%) betegben lépett fel. Ez a klopidozról 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 kockázatsökkenéssel előzték meg. Következésképpen, a három hónapot meghaladó kezelés esetén, a klopidozról + ASA-csoportban megfigyelt előny tovább nem növekedett, ugyanakkor a vérzés kockázata változatlanul fennállt (lásd 4.4 pont).

A CURE vizsgálatban klopidozról alkalmazása mellett csökkent a thrombolyticus 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 előfordulását (cardiovascularis halál, MI, stroke vagy refrakter ischaemia) 1035 (16,5%) betegben tapasztalták a klopidozról 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 jelentkezett olyan tényező, mely különleges aggodalomra adott volna okot. Ennek megfelelően az ebből az alcsoportból származó eredmények összhangban vannak a vizsgálat egészének eredményével.

A klopidoгрéllel tapasztalt előny nem függött az egyéb, akut vagy hosszútávú 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 trombolitikus kezelést terveztek náluk. A betegek klopidoгрélt (300 mg telítő adag, majd 75 mg/nap, $n=1752$) vagy placebót ($n=1739$) kaptak, mindkettő ASA-val (150-325 mg telítő adag, majd 75-162 mg/nap), fibrinolitikus szerrel és amikor az megfelelő volt, heparinnal kombinálva. A betegek követése 30 napig tartott. Az elsődleges összetett végpont egy, az infarctussal összefüggésben elzárt artéria képeének megjelenése az elbocsátás előtti angiogramon, vagy halál, vagy a coronarográfia előtti ismételt myocardialis infarctus volt. Azoknál a betegeknél, 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% sztatín kezelésben.

A klopidoгрél-csoport betegeinek 15%-a és a placebo-csoport betegeinek 21,7%-a érte el az elsődleges végpontot, ami a klopidoгрél javára 6,7% abszolút csökkenést és a valószínűség 36%-os csökkenését (95% CI: 24, 47%; $p<0,001$) jelenti, főként az infarctus következtében elzárt artériák 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 2x2 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 klopidoгрélt (75 mg/nap, $n=22\ 961$) vagy placebót ($n=22\ 891$) 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, a stroke vagy a halál első előfordulása volt. A betegpopuláció 27,8%-a nő volt, 58,4%-a ≥ 60 év (26% ≥ 70 év) és 54,5% részesült fibrinolitikus kezelésben.

A klopidoгрél 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.

P2Y₁₂ gátló szerek de-eszkalációja (fokozatosan csökkentett adagok alkalmazása) akut coronaria szindrómában (ACS)

Egy erősebb P2Y₁₂ receptorgátlóról klopidogrére való váltást értékelték acetilszalicilsav mellett, az ACS akut fázisát követően, két randomizált, vizsgálat által szponzorált (investigator-sponsored study, ISS) – TOPIC és a TROPICAL-ACS – vizsgálatban, a kezelés kimenetelére vonatkozó adatokkal együtt.

Az erősebb P2Y₁₂ gátló, ticagrelor és prasugrel adta klinikai előny, a pivotális vizsgálatainkban a visszatérő ischaemiás események [köztük az akut és szubakut stent-trombózis (ST), a myocardialis infarctus, és a sürgős revascularisatio] szignifikáns csökkentésével függ össze. Bár az ischaemiás előny konzisztens volt az első évben, az ACS utáni visszatérő ischaemiás események újbóli előfordulásának nagyobb mértékű csökkenését figyelték meg a kezelés kezdetét követő napokban. Ezzel ellentétben, a post hoc elemzések az erősebb P2Y₁₂ gátlókkal kapcsolatos vérzési kockázat statisztikailag szignifikáns emelkedését mutatták, elsősorban a fenntartó fázisban, az ACS-t követő egy hónap után. A TOPIC és TROPICAL-ACS vizsgálatokat úgy tervezték, hogy azt vizsgálják, hogyan csökkenthetők a vérzési események a hatásosság fenntartása mellett.

TOPIC (akut coronaria szindróma utáni thrombocyt-gátlás időzítése, *Timing Of Platelet Inhibition after acute Coronary syndrome*)

Ebbe a vizsgálat által szponzorált, randomizált, nyílt vizsgálatba PCI-t igénylő ACS-ben szenvedő betegeket vontak be. Az első hónapban mellékhatást nem mutató, acetyl-szalicilsavat és egy erősebb P2Y₁₂ gátlót szedő betegeket, acetyl-szalicilsav+klopidogrére fix kombinációjára [deeszkalált kettős thrombocyt-aggregáció-gátló kezelésre (dual antiplatelet therapy, DAPT)] állították át, vagy folytatták a gyógyszeres kezelésüket (változatlan DAPT).

A 646 STEMI-ben, NSTEMI-ben, vagy instabil anginában szenvedő betegből összesen 645 beteget elemeztek [deeszkalált DAPT (n=322); változatlan DAPT (n=323)]. Egy éves utánkövetést a deeszkalált DAPT csoportban 316 betegnél (98,1%), a változatlan DAPT csoportban 318 betegnél (98,5%) végeztek. Az utánkövetési idő mediánja 359 nap volt mindkét csoportban. A vizsgált csoportok jellemzői hasonlóak voltak a két csoportban.

Az elsődleges kimenetel, a szív-érrendszeri halálozás, a stroke, a sürgős revascularisatio, és BARC (Bleeding Academic Research Consortium) kritériumok szerinti ≥ 2 fokozatú vérzések az ACS utáni 1 évben, 43 betegnél (13,4%) fordult elő a de-eszkalált DAPT csoportban és 85 betegnél (26,3%) a változatlan DAPT csoportban ($p < 0,01$). Ezt a statisztikailag szignifikáns különbséget nagyrészt a kevesebb vérzési esemény adta, az ischaemiás végpontokban eltérést nem jelentettek ($p=0,36$), míg a BARC kritériumok szerinti ≥ 2 fokozatú vérzések gyakorisága csökkent a deeszkalált DAPT csoportban (4,0%) a változatlan DAPT csoportban észlelt 14,9%-hoz képest ($p < 0,01$). BARC kritériumok szerinti vérzési események 30 betegnél (9,3 %) jelentkeztek a deeszkalált DAPT csoportban és 76 betegnél (23,5%) a változatlan DAPT csoportban ($p < 0,01$).

TROPICAL-ACS (a thrombocyt gátlásra adott válasz vizsgálata krónikus thrombocyt aggregáció gátló kezelés során akut coronaria szindrómában, *Testing Responsiveness to Platelet Inhibition on Chronic Antiplatelet Treatment for Acute Coronary Syndromes*)

Ebbe a randomizált, nyílt vizsgálatba 2 610 biomarker pozitív, sikeres PCI-n átesett, ACS-ben szenvedő beteget vontak be. A betegek ASA-val kombinációban (< 100 mg/nap), randomizáltan vagy 5 vagy 10 mg/nap prasugrelt (0-14 napig) (n=1 306), vagy 5 vagy 10 mg/nap prasugrelt (0-7 napig) majd 75 mg/napra deeszkalált adag klopidogrére (8-14 napig) (n=1 304) kaptak. A 14. napon thrombocyt-funkciós vizsgálatot végeztek. A csak prasugrelt kapó betegek kezelését folytatták még 11,5 hónapig.

A deeszkalált adagot kapó betegknél magas thrombocyt reaktivitás (HPR) vizsgálatot végeztek. Ha a HPR eredmény ≥ 46 egység volt, a betegeket visszaállították 5 vagy 10 mg/nap prasugrelre 11,5 hónapig, ha a HPR eredmény < 46 egység volt, a betegek folytatták a 75mg/nap klopidogrére kezelést

11,5 hónapig. Ezért a felügyelve deeszkalált kezelési karon lévő betegek vagy prasugrelt (40%) vagy klopidozrelt (60%) kaptak. Minden beteg kapott továbbra is acetil-szalicilsavat és egy évig utánkövették őket.

Az elsődleges végpont (a szív-érrendszeri halálozás, a myocardialis infarctus, a stroke, és a BARC kritériumok szerinti ≥ 2 fokozatú vérzések összesített incidenciája a 12. hónapban) teljesült, non-inferior volt. 95 betegnél (7%) a felügyelve deeszkalált csoportból és 118 betegnél (9%) a kontrollcsoportból (non-inferioritási $p=0,0004$) volt esemény. A felügyelt deeszkaláció nem eredményezett emelkedést sem az ischaemiás események (2,5% a csökkentett csoportban és 3,2% a kontrollcsoportban, non-inferioritási $p=0,0115$), sem a BARC kritériumok szerinti ≥ 2 fokozatú vérzésekre vonatkozó fő másodlagos végpont [5% a deeszkalált csoportban a kontrollcsoporthoz képest (6%, $p=0,23$)] összkockázatában. Az összes vérzési esemény (BARC kritériumok szerinti 1-5 fokozat) kumulatív incidenciája 9% (114 esemény) volt a deeszkalált csoportban, szemben a kontrollcsoportban tapasztalható 11%-kal (137 esemény) ($p=0,14$).

Pitvarfibrilláció

Az ACTIVE-W és az ACTIVE-A vizsgálatokban, amelyek az ACTIVE programon belül különálló vizsgálatok, olyan, pitvarfibrillációban szenvedő betegeket vizsgáltak, akik a vaszkuláris események kialakulásának legalább egy kockázati tényezőjével rendelkeztek. A beválogatási kritériumok alapján az orvosok azokat a betegeket válogatták be az ACTIVE-W vizsgálatba, akik alkalmasak voltak K-vitamin-antagonista terápiára (pl. warfarin). Az ACTIVE-A vizsgálatba azokat a betegeket válogatták be, akik nem részesülhettek K-vitamin-antagonista kezelésben, mert nem voltak alkalmasak arra, vagy nem egyeztek bele a kezelésbe.

Az ACTIVE-W vizsgálat bizonyította, hogy a K-vitamin-antagonista-kezelés hatékonyabb volt, mint a klopidozrel- és ASA-kezelés.

Az ACTIVE-A (N=7554) egy multicentrikus, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálat volt, amelyben napi 75 mg klopidozrel + ASA (N=3772) hatásosságát hasonlították össze a placebo + ASA (N=3782) hatásosságával. Az ASA javasolt napi adagja 75-100 mg volt. A betegeket legfeljebb 5 évig kezelték.

Az ACTIVE vizsgálatba dokumentált pitvarfibrillációban szenvedő betegeket randomizáltak, akiknél vagy állandósult pitvarfibrilláció állt fenn, vagy akiknél az utóbbi 6 hónap során legalább két alkalommal jelentkezett átmeneti pitvarfibrilláció, illetve anamnézisükben a következők közül még legalább egy kockázati tényező szerepelt: 75 éves vagy annál magasabb életkor, illetve 55 és 74 év közötti életkor és emellett vagy gyógyszeres kezelést igénylő cukorbetegség, vagy korábbi, dokumentált myocardialis infarctus vagy dokumentált koszorúér-betegség, kezelt szisztémás magas vérnyomás, korábbi stroke, átmeneti agyi keringészavar (TIA) vagy nem központi idegrendszeri szisztémás embolia; 45%-nál kisebb balkamrai ejekciós frakcióval járó balkamra diszfunkció, valamint dokumentált perifériás érbetegség. Az átlagos CHADS₂ (a pitvarfibrilláló betegeknél a stroke kockázatát jelző) pontszám 2,0 volt (tartomány: 0-6).

A betegek elsődleges kizárási kritériuma, az utóbbi hat hónapban előforduló pepticus fekélybetegség, korábbi intracerebrális vérzés, jelentős thrombocytopenia (vérlemezkeszám $< 50 \times 10^9/l$), klopidozrel és orális antikoagulánsok alkalmazásának szükségessége, vagy a két összetevő bármelyikével szemben fennálló intolerancia.

Az ACTIVE-A vizsgálatba bevont betegek 73%-a orvosi megítélés alapján az INR (Nemzetközi Normalizált Ráta) ellenőrzéshez szükséges együttműködési képzetlenség, az elesés, valamint a fejsérülés veszélye, illetve speciális vérzési kockázat miatt alkalmatlan a K-vitamin-antagonista kezelésre, a betegek 26%-ánál a kezelőorvos döntésének alapja az volt, hogy a beteg nem egyezett bele K-vitamin-antagonista szedésébe.

A vizsgált betegpopuláció 41,8%-a nő volt. Az átlagéletkor 71 év volt, a páciensek 41,6%-a volt 75 éven felüli. A betegek összesen 23,0%-a részesült antiarrhythmias kezelésben, 52,1%-uk kapott béta-blokkolót, 54,6%-uk ACE-gátlót, 25,4 %-uk pedig sztatint.

Azon betegek száma, akiknél bekövetkezett az elsődleges végpont (az első stroke, myocardialis infarctus, nem központi idegrendszeri szisztémás embolia vagy érederetű halálozás bekövetkeztéig eltelt idő) 832 (22,1%) volt a klopidozról + ASA kombinációval kezelt csoportban és 924 (24,4%) a placebo + ASA csoportban (11,1%-os relatív kockázatsökkenés; 95%-os CI: 2,4%-19,1%; $p = 0,013$). Ennek háttérében elsősorban a stroke előfordulásának nagymértékű csökkenése áll. A klopidozról + ASA kezelésben részesülő betegek között 296-nál (7,8%), a placebo + ASA kezelést kapó betegek között 408-nál (10,8%) következett be stroke (28,4%-os relatív kockázatsökkenés; 95%-os CI: 16,8%-38,3%; $p = 0,00001$).

Gyermekek és serdülők

Egy dóziszemeléssel vizsgálatban (PICOLO), amelyet a trombózis kialakulása által veszélyeztetett 86 újszülött, illetve 24 hónapnál fiatalabb csecsemő bevonásával végeztek, a klopidozról 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 mikrom ADP-indukált thrombocyta aggregáció), amely hasonló volt a napi 75 mg-os adag klopidozról szedő felnötteknél észlelthez.

Egy randomizált, kettős-vak, párhuzamos csoportos vizsgálatban (CLARINET), 906, veleszületett cianózissal járó szívbetegségben szenvedő újszülöttet és csecsemőt, akiknél palliatív szisztémás-pulmonális arteriális shuntöt készítettek, úgy randomizáltak, hogy a műtét második szakaszáig 0,2 mg/kg klopidozról (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 klopidozról-csoportban és 90 [20,5%] a placebo-csoportban) (lásd 4.2 pont). A leggyakrabban jelentett mellékhatás a klopidozról- 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 kapott klopidozról. A hosszú távú követés során nem merült fel új biztonságossági aggály.

A CLARINET- és PICOLO vizsgálatokat a klopidozról elkészített oldatával végezték. A felnöttekkel végzett relatív biohasznosulási vizsgálatok során a klopidozról 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 plazma csúcskoncentrációja (kb. 2,2-2,5 ng/ml egyszeri 75 mg-os adag beadását követően) átlagosan 45 perccel a beadást követően jelentkezett. A klopidozról metabolitok vizelettel történő kiválasztása alapján a felszívódás legalább 50%.

Eloszlás

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

Biotranszformáció

A klopidozról máj nagymértékben metabolizál. In vitro és in vivo a klopidozról két fő anyagseregen úton metabolizálódik, az egyik egy észterázok mediálta hidrolízis, ennek egy inaktív karboxilsavszármazék (85%-a keringő metabolitoknak) az eredménye, míg a másikat számos citokrom P450

mediálja. A klopidozról először egy 2-oxo-klopidozról intermedier metabolittá alakul át. A 2-oxo-klopidozról intermedier metabolit ezt követő átalakulása egy aktív metabolitot, a klopidozról tiol származékát eredményezi. Az aktív metabolit elsősorban a CYP2C19 izoenzim által keletkezik, számos további CYP izoenzim, köztük a CYP3A4, CYP1A2 és CYP2B6 közreműködésével. Az *in vitro* izolált aktív tiol származék gyorsan és irreverzibilisen kötődik a vérlemezke receptorához, 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 dózisának. 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 félélet 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 thrombocytá-aggregáció gátló hatása, amint az *ex vivo* thrombocytá-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 alléllal 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 thrombocytá-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 mikroM ADP) thrombocytá-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, klopidozréllal 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 thrombocytá-aggregáció gátlás IPA-ban kifejezve (5 μ M ADP) rendre 5,9%-kal és 21,4%-kal csökkent.

A CYP2C19 genotípusnak a klopidoгрéllal 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, klopidoгрéllal kezelt betegeknél vizsgálta, akiknél 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 metabolizálókól álló, kombinált csoportban magasabb volt a kardiovaszkuláris események (halál, myocardialis infarctus és stroke) vagy a stent-trombózis aránya, mint a gyorsan metabolizálókól.

A CHARISMA és egy kohorsz vizsgálatban (Simon) a gyorsan metabolizálókól képest csak a gyengén metabolizálókól 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 metabolizálókól között.

Különleges betegcsoportok

A klopidoгрéllal aktív metabolitjának farmakokinetikája nem ismert ezekben a különleges betegcsoportokban.

Vesekárosodás

A klopidoгрéllal 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 megfigyelnél, azonban a vérzési idő meghosszabbodása hasonló volt a klopidoгрéllal 75 mg napi adagját szedőkével, ezen felül a klinikai tolerancia jó volt valamennyi beteg esetén.

Májkárosodás

A klopidoгрéllal 75 mg-os dózisának 10 napon át folyó ismételt adagolása után súlyos májkárosodásban szenvedő betegekben, 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 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 következményeiként. A klopidoгрéllal 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 klopidoгрéllal 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 klopidoგრელტ 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 klopidoგრél enyhén késleltette az utódok fejlődését. Izotóppal jelzett klopidoგრéllel 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

Tabletta mag:

Laktóz

Mikrokristályos cellulóz

Hidegen duzzadó kukoricakeményítő

Makrogol 6000

Hidrogénezett ricinusolaj

Filmbevonat:

Hipromellóz (E464)

Titán-dioxid (E171)

Vörös vas-oxid (E172)

Talkum

Propilénglikol

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Buborékcsoomagolás (OPA/Al/PVC/Al)

3 év

HDPE tartály

3 év

A tartály felbontásától számított két hónapon belül felhasználandó.

6.4 Különleges tárolási előírások

Buborékcsoomagolás (OPA/Al/PVC/Al)

A nedvességtől és a fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

HDPE tartály

Felbontás előtt:

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Felbontás után:

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében a tartályt tartsa jól lezárva.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

7, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90 és 100 db filmtabletta OPA/Al/PVC/Al buboréksomagolásban és dobozban.

HDPE tartály (térfogat: 15 ml), PP zárókupak nedvességmegkötő szilikagéllel: 30 db filmtabletta dobozban.

HDPE tartály (térfogat: 150 ml), PP zárókupak nedvességmegkötő szilikagéllel: 500 db filmtabletta dobozban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Laboratoires BIOGARAN
15, boulevard Charles de Gaulle
92707 Colombes Cedex
Franciaország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Buboréksomagolás

7 db filmtabletta: EU/1/09/558/001

14 db filmtabletta: EU/1/09/558/002

28 db filmtabletta: EU/1/09/558/003

30 db filmtabletta: EU/1/09/558/004

50 db filmtabletta: EU/1/09/558/005

56 db filmtabletta: EU/1/09/558/006

60 db filmtabletta: EU/1/09/558/007

84 db filmtabletta: EU/1/09/558/008

90 db filmtabletta: EU/1/09/558/009

100 db filmtabletta: EU/1/09/558/010

Tartály

30 db filmtabletta: EU/1/09/558/011

500 db filmtabletta: EU/1/09/558/012

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2009. szeptember 21.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2014. május 08.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.
ul. Równoległa 5
02-235 Warszawa
Lengyelország

KRKA - FARMA d.o.o.
V. Holjevca 20/E
10450 Jastrebarsko
Horvátország

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

Nem értelmezhető.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ/buborékcsomagolás és tartály

1. A GYÓGYSZER NEVE

Clopidogrel BGR 75 mg filmtabletta

klopidogrel

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

75 mg klopidogrel filmtablettánként (hidrogén-szulfát formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagként laktózt tartalmaz.

További információkat lásd a betegtájékoztatóban.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

filmtabletta

Buborékcsomagolás

7 db filmtabletta

14 db filmtabletta

28 db filmtabletta

30 db filmtabletta

50 db filmtabletta

56 db filmtabletta

60 db filmtabletta

84 db filmtabletta

90 db filmtabletta

100 db filmtabletta

Tartály

30 db filmtabletta

500 db filmtabletta

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

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

Tartály

A gyógyszer tartály felbontásától számított két hónapon belül felhasználandó.

Felbontás dátuma: _____

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Buboréksomagolás

A nedvességtől és a fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Tartály

Felbontás előtt:

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Felbontás után:

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében a tartályt tartsa jól lezárva.

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

Laboratoires BIOGARAN

15, boulevard Charles de Gaulle - 92707 Colombes Cedex, Franciaország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Buboréksomagolás

7 db filmtabletta: EU/1/09/558/001

14 db filmtabletta: EU/1/09/558/002

28 db filmtabletta: EU/1/09/558/003

30 db filmtabletta: EU/1/09/558/004

50 db filmtabletta: EU/1/09/558/005

56 db filmtabletta: EU/1/09/558/006

60 db filmtabletta: EU/1/09/558/007

84 db filmtabletta: EU/1/09/558/008

90 db filmtabletta: EU/1/09/558/009

100 db filmtabletta: EU/1/09/558/010

Tartály

30 db filmtabletta: EU/1/09/558/011
500 db filmtabletta: EU/1/09/558/012

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Clopidogrel BGR 75 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**BUBORÉKCSOMAGOLÁS****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Clopidogrel BGR 75 mg filmtabletta

klopidogrel

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Laboratoires BIOGARAN

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TARTÁLY CÍMKESZÖVEGE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Clopidogrel BGR 75 mg filmtabletta

klopidogrel

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

75 mg klopidogrel filmtablettánként (hidrogén-szulfát formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagként laktózt tartalmaz.
További információkat lásd a betegtájékoztatóban.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

filmtabletta

500 db filmtabletta

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

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

A gyógyszer tartály felbontásától számított két hónapon belül felhasználandó.

Felbontás dátuma: _____

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Felbontás előtt:

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Felbontás után:

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében a tartályt tartsa jól lezárva.

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**

Laboratoires BIOGARAN

15, boulevard Charles de Gaulle - 92707 Colombes Cedex, Franciaország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/09/558/012

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK****17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

<Nem értelmezhető.>

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

<Nem értelmezhető.>

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TARTÁLY CÍMKESZÖVEGE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Clopidogrel BGR 75 mg filmtabletta

klopidogrel

Szájon át történő alkalmazásra.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

Felbontás után:

Két hónapon belül felhasználandó.

Felbontás dátuma: _____

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

30 db filmtabletta

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Laktózt is tartalmaz.

Laboratoires BIOGARAN

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Clopidogrel BGR 75 mg filmtabletta klopidogrél

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Clopidogrel BGR és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Clopidogrel BGR szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Clopidogrel BGR-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Clopidogrel BGR-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Clopidogrel BGR és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Clopidogrel BGR klopidogrél tartalmaz és a vérlemezkék ellen ható gyógyszerek csoportjába tartozik. A vérlemezkék a vérben található nagyon apró alakos elemek melyek a véralvadáskor összetapadnak. A vérlemezke ellen ható gyógyszerek, az összetapadást megakadályozva, csökkentik a vérrögképződés (más néven trombózis) lehetőségét.

A Clopidogrel BGR-t felnőttek szedik alkalmazásának célja a vérrögképződés (trombózis) megakadályozása az elmeszesedett erekben (artériákban), ez a folyamat az aterotrombózis, mely aterotrombotikus eseményekhez vezethet (úgy mint a szélütés, szívroham vagy halál).

Clopidogrel BGR-t írtak fel Önnek a vérrögképződés megakadályozása, valamint a fenti súlyos események kockázatának csökkentése érdekében, mert:

- az artériák elmeszesedtek (az állapotot ateroszklerózisnak is nevezik), és
- szívrohama, szélütése volt, vagy ún. perifériás artériás betegsége van, vagy
- súlyos mellkasi fájdalom volt, ami "instabil angina" vagy "miokardiális infarktus" (szívroham) néven ismert. Ezen állapot kezeléseként, kezelőorvosa beültethetett egy, az ér belsejét tágító érmerevítőt (sztentet) 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).
- szívritmuszavara van, amelyet „pitvarfibrilláció”-nak neveznek, és nem szedhet „orális antikoaguláns” néven ismert gyógyszereket (K-vitamin-antagonisták), amelyek megelőzik az új vérrögök képződését, és megakadályozzák a már meglévők további növekedését. Kezelőorvosának tájékoztatnia kell Önt, hogy ennek az állapotnak a kezelésében az „orális antikoagulánsok” hatékonyabbak, mint az acetilszalicilsav vagy a Clopidogrel BGR és acetilszalicilsav kombináció. Kezelőorvosának a Clopidogrel BGR-t és az acetilszalicilsavat együtt kell felírnia Önnek abban az esetben, ha nem szedhet „orális antikoagulánsokat”.

2. Tudnivalók a Clopidogrel BGR szedése előtt

Ne szedje a Clopidogrel BGR-t:

- Ha allergiás a klopidozrolra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) 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 BGR szedésének elkezdése előtt keresse fel kezelőorvosát.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Ha az alább felsorolt állapotok közül bármelyik vonatkozik Önre, akkor erről tájékoztatnia kell kezelőorvosát a Clopidogrel BGR 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
- ha a betegsége kezelésére alkalmazott bármelyik gyógyszerre allergiája vagy allergiás reakciója volt.

A Clopidogrel BGR-kezelés alatt:

- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Önnél sebészeti beavatkozást terveznek (beleértve a fogászati 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, tühegynyi pontok formájában jelentkezik, 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

Ne adja ezt a gyógyszert gyermekeknek, mert nem hat.

Egyéb gyógyszerek és a Clopidogrel BGR

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is. Néhány gyógyszer befolyásolhatja a Clopidogrel BGR alkalmazását, és fordítva.

Mindenképpen tájékoztatnia kell kezelőorvosát, ha az alábbi gyógyszereket alkalmazza:

- olyan gyógyszereket, melyek növelik a vérzés kockázatát, mint például:
 - szájon át szedhető véralvadásgátló (antikoaguláns), vagyis olyan gyógyszer, amely a vérrögzépződést akadályozza,
 - nem-szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszer, amit az izmok vagy ízületek fájdalmas és/vagy gyulladós állapotainak kezelésére használnak,
 - heparin vagy bármely egyéb injekciós véralvadásgátló gyógyszer,
 - tiklopidin, a vérlemezkék összecsapódása ellen ható gyógyszer,
 - szelektív szerotonin visszavétel gátló gyógyszerek (a teljesség igénye nélkül például a fluoxetin vagy fluvoxamin), amiket általában a depresszió kezelésére alkalmaznak,
- gyomorpanaszainak kezelésére omeprazol vagy ezomeprazol szed,

- flukonazolt vagy vorikonazolt kap gombás fertőzések kezelésére,
- efavirenzet vagy egyéb, retrovírus-ellenes gyógyszereket kap [HIV (emberi immunhiány-előidéző vírus) fertőzés kezelésére],
- karbamazepint kap az epilepszia bizonyos formájának a kezelésére,
- moklobemidet, a depresszió kezelésére használatos gyógyszert kap,
- cukorbetegség kezelésére repaglinidet szed,
- daganatos betegség kezelésére paklitaxel-kezelést kap,
- opioidok: a klopidozról-kezelés alatt tájékoztassa kezelőorvosát, mielőtt bármilyen opioid gyógyszert ír fel Önnek (súlyos fájdalom kezelésére).

Ha súlyos mellkasi fájdalom volt (instabil angina vagy szívroham), a Clopidogrel BGR -t acetilszalicilsavval együtt rendelik. Ezt a vegyületet több fájdalom-, és lázcsillapító gyógyszer is tartalmazza. Alkalmankénti acetilszalicilsav 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 BGR egyidejű alkalmazása étellel és itallal

A Clopidogrel BGR éhgyomorral és étkezés közben is bevehető.

Terhesség és szoptatás

Terhesség alatt lehetőleg ne alkalmazza ezt a gyógyszert.

Ha Ön terhes vagy fennáll a terhesség gyanúja, a Clopidogrel BGR szedésének megkezdése előtt tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Amennyiben a Clopidogrel BGR szedése során terhes lesz, azonnal keresse fel kezelőorvosát, mivel terhesség alatt nem ajánlott a Clopidogrel BGR t szedni.

A készítmény alkalmazása alatt a szoptatás nem javasolt.

Ha Ön szoptató anyja, 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 a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Clopidogrel BGR valószínűleg nem befolyásolja a gépjárművezetéshez vagy a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A Clopidogrel BGR laktózt tartalmaz

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

3. Hogyan kell szedni a Clopidogrel BGR-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A készítmény ajánlott adagja, az olyan betegeknek is, akik úgynevezett „pitvarfibrilláció”-ban (szabálytalan szívverés) szenvednek, egy 75 mg-os Clopidogrel BGR tablettát naponta egyszer, amelyet szájon át, étkezés közben vagy attól függetlenül, minden nap ugyanabban az időpontban kell bevenni.

Ha súlyos mellkasi fájdalom volt (instabil angina vagy szívroham), kezelőorvosa kezdő adagként egyszeri 300 mg Clopidogrel BGR adagot (4 darab 75 mg os tablettát) rendelhet. Ezt követően a javasolt adag egy 75 mg os Clopidogrel BGR tablettát naponta egyszer, a fent leírtak szerint.

A Clopidogrel BGR-t a kezelőorvosa által előírt ideig kell szednie.

Ha az előírtnál több Clopidogrel BGR-t vett be

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

Ha elfelejtette bevenni a Clopidogrel BGR-t

Ha elfelejtette bevenni a Clopidogrel BGR-t, de eszébe jutott a szokásos bevételi időponttól számított 12 órán belül, akkor rögtön vegye be gyógyszerét. Ezután a következő tabletta bevétele a másnapi szokásos időpontban történjen.

Ha több mint 12 óra telt el, akkor egyszerűen a következő szokásos időpontban vegyen be egy egyszeri adagot. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott tabletta pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Clopidogrel BGR szedését

A kezelést nem szabad megszakítani, csak akkor, ha a kezelőorvosa mondja Önnek. A kezelés megszakítása előtt keresse fel kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

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 „Figyelmeztetések és óvintézkedések”).
- Szájüregi duzzanat vagy bőrelváltozások, mint például kiütések, viszketés, hólyagos bőrelváltozások. Ezek allergiás reakciók tünetei lehetnek.

A Clopidogrel BGR szedése során jelentkező leggyakoribb mellékhatás a vérzés.

A vérzés jelentkezhet gyomor vagy bélvérzés, bőrvérzés, vérömleny (szokatlan vérzés vagy bőr alatti véraláfutás), orrvérzés, vérvizelés formájában. Néhány esetben a szem bevézését, koponyaüri vérzést, tüdő-, vagy ízületi vérzést jelentettek.

Ha azt tapasztalja, hogy a Clopidogrel BGR 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 „Figyelmeztetések és óvintézkedések”).

Az egyéb mellékhatások közé tartoznak:

Gyakori mellékhatások (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

Hasmenés, hasi fájdalom, emésztési zavar vagy gyomorégés.

Nem gyakori mellékhatások (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

Fejfájás, gyomorfekély, hányás, hányinger, székrekedés, fokozott gázképződés a gyomorban és a belekben, bőrkiütés, viszketés, szédülés, bizsergés és zsibbadás-érzés.

Ritka mellékhatások (1000 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

Forgó jellegű szédülés, a mell megnagyobbodása férfiaknál.

Nagyon ritka mellékhatások (10 000 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

Sárgaság, erős hasi fájdalom hátfájással, vagy anélkül, láz, esetenként köhögéssel járó nehézlégzés, testszerte jelentkező allergiás reakciók (például, általános melegség érzés, hirtelen kialakuló, akár ájuláshoz is vezető rossz közérzettel), szájüregi duzzanat, hólyagos bőrelváltozások, túlérzékenységi reakció a bőrön, szájnyálkahártya gyulladás (sztomatitisz), vérnyomáscsökkenés, zavartság, hallucinációk, ízületi fájdalom, izomfájdalom, az ízézés megváltozása vagy az ízézés elvesztése.

Nem ismert gyakoriságú mellékhatások (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

Mellkasi és hasi fájdalommal járó túlérzékenységi reakciók, állandó alacsony vércukorszint okozta tünetek.

Emellett kezelőorvosa eltéréseket észlelhet a vér és vizeletvizsgálati eredményeiben.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben található elérhetőségeken keresztül](#).

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Clopidogrel BGR-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a csomagoláson feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Buboréksomagolás

A nedvességtől és a fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Tartály

Felbontás előtt:

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Felbontás után:

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében a tartályt tartsa jól lezárva.

A tartály felbontásától számított két hónapon belül felhasználandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Clopidogrel BGR?

A készítmény hatóanyaga a klopidozról. Minden filmtabletta 75 mg klopidozról tartalmaz (hidrogén-szulfát formájában).

Egyéb összetevők: laktóz (lásd 2. pont „A Clopidogrel BGR laktózt tartalmaz”), mikrokristályos cellulóz, hidegen duzzadó kukoricakeményítő, makrogol 6000, hidrogénezett ricinusolaj a tablettákban; valamint hipromellóz (E464), titán-dioxid (E171), vörös vas-oxid (E172),

talkum és propilén-glikol a filmbevonatban.

Milyen a Clopidogrel BGR külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Clopidogrel BGR 75 mg filmtabletta rózsaszín, kerek, mindkét oldalán domború filmbevonatú tablettá.

A Clopidogrel BGR 7, 14, 28, 30, 84, 90 és 100 filmtablettát tartalmazó dobozban kerül forgalomba.

A Clopidogrel BGR 30 vagy 500 filmtablettát tartalmazó HDPE tartályban kerül forgalomba.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Laboratoires BIOGARAN
15, boulevard Charles de Gaulle
92707 Colombes Cedex
Franciaország

Gyártók:

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

KRKA-POLSKA Sp. z o.o., ul. Równoległa 5, 02-235 Warszawa, Lengyelország

KRKA - FARMA d.o.o., V. Holjevca 20/E, 10450 Jastrebarsko, Horvátország

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma

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