

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Clopidogrel Taw Pharma 75 mg filmtabletta

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

75 mg klopidogrélt tartalmaz filmtablettánként (hidroklorid formájában).

Ismert hatású segédanyagok:

13 mg hidrogénezett ricinusolajat tartalmaz filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Rózsaszínű, kerek és mindkét oldalán domború felületű, filmbevonatú tablettá.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

*Atherothromboticus események másodlagos prevenciója*

A klopidogréll 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.

*Közepes vagy magas kockázatú TIA-ban (transiens ischaemiás attack) vagy minor ischaemiás stroke-ban (IS) szenvedő betegeknél*

A klopidogréll-ASA kombináció indikációja:

- Közepes vagy magas kockázatú TIA-ban (ABCD<sup>2</sup><sup>1</sup> pontszám  $\geq 4$ ) vagy minor IS-ban (NIHSS<sup>2</sup>  $\leq 3$ ) szenvedő, felnőtt betegeknél javallott a TIA vagy az IS esemény után 24 órán belül.

*Atherothromboticus és thromboemboliás események prevenciója pitvarfibrilláció fennállása esetén.*

Azoknál a pitvarfibrillációban szenvedő felnőtt betegeknél, 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-klopidogréll kombináció javallott.

Részletesebb ismertetést lásd 5.1 pont

<sup>1</sup> Életkor, vérnyomás, klinikai jellemzők, időtartam és cukorbetegség diagnózisa.

<sup>2</sup> National Institutes of Health Stroke Scale

## 4.2 Adagolás és alkalmazás

### Adagolás

- Felnőttek és idősek

A klopidozról egyszeri napi adagja 75 mg.

Akut coronaria szindrómában szenvedő betegekben:

- ST-eleváció nélküli akut coronaria szindróma (instabil angina vagy non-Q myocardialis infarctus) esetén, a klopidozról kezelést vagy egyszeri 300 mg vagy egyszeri 600 mg telítő adaggal kell kezdeni. A 600 mg-os telítő adagot fontolóra lehet venni azoknál a 75 évesnél fiatalabb betegeknel, akiknel percutan coronaria intervenciót fognak végezni (lásd 4.4 pont). A klopidozról-kezelést 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 klopidozról-kezelést 300 mg telítő adaggal kell kezdeni és 75 mg napi egyszeri adaggal kell folytatni, ASA-val kombinálva, trombolitikummal vagy anélkül. Gyógyszeres kezelést kapó, 75 év feletti betegeknek a klopidozról-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 klopidozról + ASA kombináció 4 héten túli alkalmazásának előnyét ilyen feltételek mellett nem vizsgálták (lásd 5.1 pont)

Közepes vagy magas kockázatú TIA-ban vagy minor IS-ban szenvedő, felnőtt betegeknel:

Közepes vagy magas kockázatú TIA-ban (ABCD2 pontszám  $\geq 4$ ) vagy minor IS-ban (NIHSS  $\leq 3$ ) szenvedő, felnőtt betegeknel telítő adagként 300 mg klopidozról kell adni, ezt követően naponta egyszer 75 mg klopidozról és (naponta egyszer 75-100 mg) ASA-t. A klopidozról-ASA kezelést az esemény után 24 órán belül el kell kezdeni és 21 napig folytatni kell, majd ezt követően egyszeres thrombocytáaggregáció-gátló kezeléssel kell folytatni.

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

Ha kimaradt egy adag:

- A szokásos bevételi 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 az adagot a szokásos következő időpontban kell bevennie, és nem szabad az adagot megkétszereznie.

- Gyermekek és serdülők

A klopidozról hatásossági aggályokra való tekintettel gyermekeknel nem alkalmazható (lásd 5.1 pont).

- Vesekárosodás

A terápiás tapasztalat vesekárosodásban szenvedő betegeknel korlátozott (lásd 4.4 pont).

- Májkárosodás

A közepesen súlyos májbetegségben szenvedő betegeknel, akiknel haemorrhagiás diathesis fordulhat elő, a terápiás tapasztalat korlátozott (lásd 4.4 pont).

### Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.  
Étkezés közben és éhgyomorral.

### **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 thrombocytáaggregáció-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), erős CYP2C19 induktor vagy egyéb, a vérzés kockázatát fokozó gyógyszerek, mint például a pentoxifillin (lásd 4.5 pont) kezelésben részesülő betegeknél, a klopidozról óvatosan kell alkalmazni. A vérzés - ideértve az okkult vérzést is - bármely tüneteinek 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 thrombocytáaggregáció-gátlás átmenetileg nem kívánatos, a klopidozról alkalmazását 7 nappal a műtét előtt abba kell hagyni. A betegeknél minden tervezett sebészeti beavatkozás és minden új gyógyszer szedésének megkezdése előtt tájékoztatniuk kell az orvosokat és fogorvosokat a klopidozról szedéséről. A klopidozról meghosszabbítja a vérzési időt így óvatosan kell alkalmazni vérzésre hajlamosító léziókban (főleg gastrointestinalis és intraocularis).

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

A 600 mg-os telítő adag nem ajánlott az ST-eleváció nélküli akut coronaria szindrómában szenvedő, 75 éves vagy idősebb betegeknél, mivel ebben a populációban emelkedett a vérzés kockázata.

#### *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.

#### *Szerzett haemophilia*

Szerzett haemophilia eseteiről számoltak be klopidozról-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 klopidozról pedig abba kell hagyni.

### *Friss ischaemiás stroke*

- *A kezelés megkezdése*
  - Akut, minor IS-ban vagy közepes vagy magas kockázatú TIA-ban szenvedő betegeknél a kettős thrombocytáaggregáció-gátló kezelést (klopidogrél+ASA) az eseményt követő 24 órán belül el kell kezdeni.
  - A rövidtávú, kettős thrombocytáaggregáció-gátló kezelés előnyeiről és kockázatairól nem állnak rendelkezésre adatok akut, minor IS-ban vagy közepes vagy magas kockázatú TIA-ban szenvedő olyan betegeknél, akiknek a kórtörténetében (nem traumás eredetű) intracranialis vérzés szerepel.
  - A nem minor IS-ban szenvedő betegeknél a klopidogrél monoterápiát kizárólag az eseményt követő 7 nap után szabad elkezdni.
- *Nem minor IS-ban szenvedő betegek (NIHSS>4)*

Tekintettel arra, hogy nincsenek rendelkezésre álló adatok, a kettős thrombocytáaggregáció-gátló kezelés nem ajánlott (lásd 4.1 pont).
- *A közelmúltban minor IS-en átesett, vagy közepes vagy magas kockázatú TIA-ban szenvedő olyan betegek, akiknél intervenció indikált vagy tervezett*

Nincsenek a kettős thrombocytáaggregáció-gátló kezelést alátámasztó adatok olyan betegek esetében, akiknél carotis endarterectomia vagy intravascularis thrombectomy indikált, vagy olyan betegek esetében, akiknél thrombolysis vagy thrombocytáaggregáció-gátló kezelést terveznek. A kettős thrombocytáaggregáció-gátló kezelés ezekben az esetekben nem ajánlott.

### *Citokróom P450 2C19 (CYP2C19)*

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

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

A CYP2C19 aktivitást indukáló gyógyszerek alkalmazása várhatóan növeli a klopidogrél aktív metabolitjának szintjét és fokozhatja a vérzés kockázatát. Elővigyázatosságból, az erős CYP2C19 induktorok együttes alkalmazását kerülni kell (lásd 4.5 pont).

### *CYP2C8-szubsztrátok*

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

### *Tienopiridinek közötti keresztreakciók*

Vizsgálni kell a betegek tienopiridinekkel (mint a klopidogrél, tiklopidin, prazugrél) szembeni túlérzékenységre vonatkozó anamnézisének, mivel beszámoltak tienopiridinek közötti allergiás keresztreaktivitásról (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 túlérzékenyég jeleinek figyelése javasolt.

### *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 klopidogrélt ebben a betegcsoportban óvatosan kell alkalmazni (lásd 4.2 pont).

### *Segédanyagok*

A gyógyszer hidrogénezett ricinusolajat tartalmaz, mely gyomorpanaszokat és hasmenést okozhat.

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

*Glikoprotein IIb/IIIa-blokkolók:* a klopidogrélt 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 thrombocytáaggregáció klopidogrélt által közvetített gátlását, azonban a klopidogrélt fokozta az ASA kollagén indukálta thrombocytáaggregációra kifejtett hatását. Mindamellet egy napig együttesen adott napi kétszer 500 mg ASA nem növelte szignifikánsan a klopidogrélt által meghosszabbított vérzési időt. Farmakodinámiai interakció lehetséges az ASA és a klopidogrélt között, ami a vérzések fokozott kockázatához vezet. Ezért együttdadásuk során fokozott elővigyázatosság szükséges. (lásd 4.4 pont). Ugyanakkor, egy évig együttdagoltak klopidogrélt és ASA-t (lásd 5.1 pont).

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

*Trombolitikumok:* a klopidogrélt, 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 együttdagoltak (lásd 4.8 pont).

*Nem-szteroid gyulladásgátlók (NSAID-ok):* egészséges önkéntesekkel végzett klinikai vizsgálatban klopidogrélt és naproxén együttdadása 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 klopidogrélt 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 klopidogrélt együttdadása óvatosságot igényel.

### *Egyéb együttadott gyógyszerek:*

#### CYP2C19 induktorok

Mivel a klopidoegrél részben a CYP2C19-en metabolizálódik aktív metabolitjává, ezért az ezen enzim működését indukáló gyógyszerek alkalmazása várhatóan magasabb klopidoegrél aktív metabolitszintet eredményez.

A rifampicin erős CYP2C19 induktor, ami emelkedett klopidoegrél aktív metabolitszintet és fokozott thrombocytáaggregáció-gátlást eredményez, amely még inkább fokozhatja a vérzés kockázatát. Elővigyázatosságból az erős CYP2C19 induktorok együttes alkalmazását kerülni kell (lásd 4.4 pont).

#### CYP2C19-gátlók

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 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.

#### Protonpumpa gátlók (PPI/proton pump inhibitors)

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

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 klopidoegréllal történő együttadása nem javasolt (lásd 4.4 pont).

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

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

Nincs bizonyíték arra vonatkozóan, hogy egyéb savcsökkentők, mint pl. H<sub>2</sub>-gátlók vagy antacidumok befolyásolnák a klopidoegrél thrombocytáaggregáció-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 thrombocytá-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 klopidoegrél kezelés alatt tapasztalt, az elzáródás megszüntetését követően jelentkező ismételt elzáródással kapcsolatos eseményekkel vagy thromboticus eseményekkel kapcsolatos spontán jelentések érkeztek. Az átlagos thrombocytá-gátlás, a klopidoegrél vagy a ritonavir együttes alkalmazásával csökkenhet, ezért a klopidoegrél felerősített hatású ART-vel történő együttes alkalmazását kerülni kell.

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

A digoxin vagy a teofillin farmakokinetikáját klopidoგრéllel történő együttadás 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.

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

A fent leírt specifikus gyógyszerkölcsönhatásokon kívül, nem végeztek interakciós vizsgálatokat egyéb, az atherothromboticus betegségben szenvedő betegek által szedett szokásos gyógyszerekkel. Ugyanakkor a klinikai vizsgálatokba bevásztott betegek különféle együttadott gyógyszeres kezelésben részesültek, mely magába foglalta a diuretikumokat, béta-blokkolókat, ACE-inhibitorokat, kalciumantagonistákat, koleszterinszint-csökkentő gyógyszereket, coronaria-vazodilatátorokat, antidiabetikumokat (inzulint is), antiepileptikumokat és GPIIb/IIIa antagonistákat, bizonyítottan klinikailag jelentős nemkívánatos interakciók nélkül.

Ugyanúgy, mint más orális P2Y<sub>12</sub>-gátlók esetén, az opioid agonsiták együttes alkalmazás késleltetheti és csökkentheti a klopidoგრél felszívódását, feltehetően a lassult gyomorürülés miatt. Ennek klinikai jelentősége nem ismert. Megfontolandó a thrombocytáaggregáció-gátló parenterális formájának alkalmazása akut coronaria szindróma esetén olyan betegeknek, akiknél morfin vagy más opioid agonista alkalmazására is szükség van.

#### *Rozuvasztatin:*

A rozuvasztatin expozíció emelkedését figyelték meg klopidoგრélt szedő betegeknek. A klopidoგრél 300 mg-os dózisa esetén a rozuvasztatin AUC értéke 2-szeresére, C<sub>max</sub> értéke pedig 1,3-szorosára emelkedett, míg a 75 mg-os dózis ismételt alkalmazásakor a rozuvasztatin AUC értéke 1,4-szeresére emelkedett a C<sub>max</sub> értéke pedig nem változott.

## **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

### *Terhesség*

Mivel a klopidoგრél terhesség alatti expozíciójára vonatkozóan nem állnak rendelkezésre klinikai adatok, elővigyázatosságból a klopidoგრél 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 klopidoგრél kiválasztódik-e az emberi anyatejbe. Állatkísérletek a klopidoგრél anyatejbe történő kiválasztódását igazolták. A Clopidogrel Taw Pharma-kezelés ideje alatt a szoptatást elővigyázatosságból fel kell függeszteni.

### *Termékenység*

Az állatkísérletek azt igazolták, hogy a klopidoგრél 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 klopidozróval 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.

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

A CLARITY vizsgálatban a klopidozról 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 klopidozról + ASA-csoportban nagyobbak bizonyult, mint a placebo + ASA-csoportban (6,7% versus 4,3%). A jelentős vérzéses események a legtöbb esetben mindkét csoportban extracraniális eredetűek voltak (5,3% a klopidozról + ASA csoportban; 3,5% a placebo + ASA-csoportban), és főként a tápcsatornából származtak (3,5% vs. 1,8%). Több volt az intracraniális vérzés a klopidozról + 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 klopidozról + 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 gyakoriság 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				Klopidogréllel szemben jelentkező túlérzékenységi reakció során előforduló Kounis szindróma (allergiás eredetű vasospasticus angina / allergiás 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 betegeknel (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

Szervrendszer	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka, nem ismert*
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Orrvérzés			Légzőrendszeri vérzés (vérköpés, tüdővérzés), brochospasmus, 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 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 gyógyszerreakció (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

Szervrendszer	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka, nem ismert*
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 klopidoгрéllal 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

Klopidoгрéllal 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 klopidoгрéllal farmakológiai hatásával szembeni antidotumot eddig nem találtak. Ha a megnyúlt vérzési idő gyors ellensúlyozására van szükség, ebben az esetben a thrombocytatranszfúzió visszafordíthatja a klopidoгрéllal hatásait.

## 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

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

#### *Hatásmechanizmus*

A klopidoгрéllal egy prodrug, melynek egyik metabolitja a thrombocytáaggregációt gátolja. A klopidoгрéllal a CYP450 enzimeknek kell lebontaniuk ahhoz, hogy a thrombocytáaggregációt gátló aktív metabolit alakuljon ki. A klopidoгрéllal aktív metabolitja szelektíven gátolja az adozin-difoszfát (ADP) kötődését a thrombocytá P2Y<sub>12</sub>-receptorához, és az ezt követő – ADP-közvetített – glikoprotein GPIIb/IIIa-komplex aktiválódást, ilyen módon gátolva a thrombocytáaggregációt. Az irreverzibilis kötődésnek köszönhetően, a klopidoгрéllal-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 thrombocytáaggregáció 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 thrombocytáaggregációt; 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 thrombocytaaggregáció és a vérzési idő.

### *Klinikai hatásosság és biztonságosság*

A klopidoгрél biztonságosságát és hatásosságát 7 kettős vak klinikai vizsgálatban értékelték, melyekbe több mint 100 000 beteget vontak be: a CAPRIE vizsgálat (a klopidoгрél és az ASA összehasonlítása), és a CURE, CLARITY, COMMIT, CHANCE, POINT és az ACTIVE-A vizsgálatok (a klopidoгрél placebóval történő összehasonlítása), mindkét gyógyszer ASA-val és más standard terápiákkal kombinálva.

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

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

A klopidoгрél szignifikánsan csökkentette az új 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 klopidoгрél-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 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 bevásztott betegek esetén mutatkozott a szer (főleg azokban, akiknek anamnézisében myocardialis infarctus szerepelt) (RRR = 23,7%, CI: 8,9 -36,2), míg a legkevésbé előnyös (nem különbözött szignifikánsan az ASA-tól) stroke-os betegekben (RRR= 7,3%; CI: -5,7 - 18,7) [ $p = 0,258$ ] volt. Azokban a betegekben, akiket kizárólag friss myocardialis infarctus alapján választottak be a vizsgálatba, a klopidoгрél kevésbé előnyösnek mutatkozott az eredményeket tekintve, de 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  $\leq 75$  éves betegekben.

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

### *Akut coronaria szindróma*

A CURE vizsgálatban 12 562 ST-elevációval nem járó, akut coronaria szindrómás (instabil angina és non-Q myocardialis infarctus) beteget vizsgáltak, akiket az akut mellkasi fájdalom vagy az ischaemiának megfelelő klinikai tünetek jelentkezése után 24 órán belül választottak be a vizsgálatba. Azok a betegek feleltek meg a bevásztás követelményeinek, akik, új ischaemiára utaló EKG eltéréssel vagy legalább a normális felső határérték kétszereséig emelkedett szívizomzim vagy troponin I vagy T szinttel kerültek felvételre. A betegeket randomizált módon klopidoгрéllal (300 mg telítődózis, majd 75 mg/nap,  $n=6259$ ) vagy placebóval ( $n=6303$ ), és mindkét csoportot ASA (75-325 mg/nap) és más standard terápiával kombinálva kezelték. A betegek kezelése 1 évig tartott. A CURE-ban 823 (6,6%) beteg kapott GPIIb/IIIa receptor antagonistát is. A betegek több mint 90%-a részesült heparin kezelésben, és az együttadott heparin nem befolyásolta szignifikáns mértékben a klopidoгрél és placebocsoport 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, Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések).

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

A kiegészített (co-primary) elsődleges végpont előfordulást (cardiovascularis halál, MI, stroke vagy refrakter ischaemia) 1035 (16,5%) betegben tapasztalták a klopidozról-csoportban és 1187 betegben (18,8%) a placebo csoportban. Ez a klopidozról-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 klopidozról-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 klopidozrólra 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 klopidozról 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 klopidozróllal tapasztalt előny nem függött az egyéb, akut vagy hosszú távú, cardiovascularis terápiától (mint heparin/LMWH, GPIIb/IIIa antagonisták, lipidcsökkentő gyógyszerek, béta-blokkolók és ACE-gátlók). A klopidozról hatékonysága az alkalmazott ASA dózistól (75-325 mg/nap) függetlenül megnyilvánult.

A klopidozról biztonságosságát és hatásosságát ST-elevációval járó akut myocardialis infarctusban szenvedő betegekben, 2 randomizált, placebo kontrolllos, 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 klopidozróllal (300 mg telítő adag, majd 75 mg/nap,  $n=1752$ ) vagy placebo-t ( $n=1739$ ) kaptak, mindkettőt ASA-val (150-325 mg telítő adag, majd 75-162 mg/nap), fibrinolitikus szerrel, és amikor az helyes volt, heparinnal kombinálva. A betegek követése 30 napig tartott. Az elsődleges összetett végpont egy, az infarctussal összefüggésben elzárt arteria képeinek megjelenése az elbocsátás előtti angiogramon, vagy halál, vagy a coronarográfia előtti ismételt myocardialis infarctus volt. Azoknál a betegekben, 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  $\geq 65$  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 placebocsoport betegeinek 21,7%-a érte el az elsődleges végpontot, ami a klopidoгрél javára 6,7% abszolút csökkenést és a valószínűség 36%-os csökkenését (95%-os CI: 24, 47%;  $p < 0,001$ ) jelenti, főként az infarctus következtében elzárt arteriák számának csökkenésével függött össze. Ez a kedvező hatás az összes, előre meghatározott alcsoportokon belül is, köztük a betegek életkora, neme, az infarctus lokalizációja és az alkalmazott fibrinolitikus vagy heparin kezelés esetén is megegyezett.

A  $2 \times 2$  faktoriális COMMIT-vizsgálatban 45 852 beteget vizsgáltak, akiknél 24 órán belül EKG eltérésekkel (úgy mint ST-eleváció, ST-depresszió vagy balszárblokk) igazolt myocardialis infarctusra utaló tünetek jelentek. 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, stroke és halál első előfordulása volt. A betegpopuláció 27,8%-a nő volt, 58,8%-a  $\geq 65$  éves (26%  $\geq 70$  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.

#### P2Y<sub>12</sub>-gátló szerek de-eszkalációja (fokozatosan csökkentett adagok alkalmazása) akut coronaria szindrómában (ACS)

Egy erősebb P2Y<sub>12</sub>-receptor-gátlóról klopidoгрélre való váltást acetilszalicilsav adása mellett, az akut coronaria szindróma (ACS) akut fázisát követően után, két randomizált, vizsgáló által szponzorált (investigator-sponsored study, ISS) – TOPIC és a TROPICAL-ACS – vizsgálatban, a kezelés kimenetelére vonatkozó adatokkal együtt értékelték.

Az erősebb P2Y<sub>12</sub>-gátló, ticagrelor és prasugrel adta klinikai előny, a pivotális vizsgálataikban 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 P2Y<sub>12</sub>-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 thrombocytá-gátlás időzítése, *Timing Of Platelet Inhibition after acute Coronary syndrome*)

Ebbe a vizsgáló által szponzorált, randomizált, nyílt vizsgálatba percutan coronaria intervenciót (PCI-t) igénylő ACS-ben szenvedő betegeket vontak be. Az első hónapban mellékhatást nem mutató, acetilszalicilsavat és egy erősebb P2Y<sub>12</sub>-gátlót szedő betegeket, acetil-szalicilsav+klopidoгрél fix kombinációjára [de-eszkalált kettős thrombocytá-aggregáció-gátló kezelésre (dual antiplatelet therapy, DAPT)] állították át, vagy folytatták a gyógyszeres kezelésüket (változatlan DAPT).

A 646 ST-elevációval járó myocardialis infarctusban (STEMI-ben), nem-ST-eleváció nélküli myocardialis infarctusban (NSTEMI-ben), vagy instabil anginában szenvedő betegből összesen 645 beteget elemeztek [de-eszkalált DAPT ( $n=322$ ); változatlan DAPT ( $n=323$ )]. Egy éves utánkövetést a de-eszkalált DAPT csoportban 316 betegnél (98,1%), a változatlan DAPT csoportban 318 betegnél (98,5%) végeztek. Az utánkövetés 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  $\geq 2$  fokozatú vérzések valamelyike 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  $\geq 2$  fokozatú vérzések gyakorisága csökkent a de-eszkalált 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 de-eszkalált DAPT csoportban és 76 betegnél (23,5%) a változatlan DAPT csoportban ( $p < 0,01$ ).

**TROPICAL-ACS** (*a thrombocytá gátlásra adott válasz vizsgálata krónikus thrombocytáaggregáció-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 de-eszkalált adag klopidozról (8-14 napig) ( $n=1\ 304$ ) kaptak. A 14. napon thrombocytá-funkciós vizsgálatot végeztek. A csak prasugrelt kapó betegek kezelését folytatták még 11,5 hónapig.

A de-eszkalált adagot kapó betegeknél magas thrombocytá reaktivitás (HPR) vizsgálatot végeztek. Ha a HPR eredmény  $\geq 46$  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 klopidozról kezelést 11,5 hónapig. Ezért a felügyelve de-eszkalált kezelési karon lévő betegek vagy prasugrelt (40%) vagy klopidozról (60%) kaptak. Minden beteg kapott továbbra is acetil-szalicilsavat és egy évig utánkövezték őket.

Az elsődleges végpont (a szív-érrendszeri halálozás, a myocardialis infarctus, a stroke, és a BARC kritériumok szerinti  $\geq 2$  fokozatú vérzések összesített incidenciája a 12. hónapban) teljesült, non-inferior volt. 95 betegnél (7%) a felügyelve de-eszkalált csoportból és 118 betegnél (9%) a kontrollcsoportból (non-inferioritási  $p=0,0004$ ) volt esemény. A felügyelt de-eszkaláció 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  $\geq 2$  fokozatú vérzésekre vonatkozó fő másodlagos végpont [5% a de-eszkalált 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 de-eszkalált csoportban, szemben a kontrollcsoportban tapasztalható 11%-kal (137 esemény) ( $p=0,14$ ).

Kettős thrombocytáaggregáció-gátló kezelés akut, minor IS-ban vagy közepes vagy magas kockázatú TIA-ban szenvedő betegeknél

Minor IS vagy közepes vagy nagy kockázatú TIA utáni stroke megelőzéseként klopidozról+ASA kombinációval végzett, kettős thrombocytáaggregáció-gátló kezelés klinikai biztonságossági és hatásossági kimenetelre vonatkozó adatait 2, randomizált, a vizsgáló által szponzorált vizsgálatban (CHANCE és POINT) értékelték.

**CHANCE** (*Clopidogrel in High-risk patients with Acute Non-disabling Cerebrovascular Events; klopidozról kezelés akut, tartós károsodáshoz nem vezető, cerebrovascularis eseményt átélt, magas kockázatú betegeknél*)

Ebbe a randomizált, kettős vak, multicentrikus, placebokontrollos vizsgálatba 5170 olyan kínai beteget vontak be, akik akut TIA-ban (ABCD2 pontszám  $\geq 4$ ) vagy akut, minor stroke-ban (NIHSS  $\leq 3$ ) szenvedtek. Mindkét csoport beteget nyílt módon (a kezelőorvos döntése alapján 75-300 mg) ASA-t kaptak az 1. napon. A klopidozról-ASA kombinációra randomizált betegek 300 mg telítő adag klopidozról kaptak az 1. napon, melyet 75 mg klopidozról követett a 2. naptól a 90. napig, és naponta 75 mg ASA-t kaptak a 2. naptól a 21. napig. Az ASA csoportba randomizált betegek placebo-klopidozról kaptak az 1. naptól a 90. napig és naponta 75 mg ASA-t a 2. naptól a 90. napig.

Az elsődleges hatásossági végpont bármilyen új (ischaemiás vagy vérzéses) stroke esemény előfordulása volt az akut, minor IS vagy magas kockázatú TIA utáni első 90 napon belül. Ez a klopidozról-ASA csoportban 212 betegnél (8,2%) fordult elő, míg az ASA-csoportban 303 betegnél (11,7%), (relatív házard [RH]: 0,68; 95%-os konfidencia intervallum [CI]: 0,570.81;  $P<0,001$ ). IS a



klopidogrél-ASA csoportban 204 betegnél (7,9%) jelentkezett, míg az ASA-csoportban 295 betegnél (11,4%), (RH: 0,67; 95%-os CI: 0,56-0,81; P<0,001). Vértézéses stroke 8 betegnél (0,3%) jelentkezett mindkét csoportban. Közepesen súlyos vagy súlyos vérzés 7 betegnél (0,3%) jelentkezett a klopidogrél-ASA csoportban és 8 betegnél (0,3%) az ASA-csoportban (P=0,73). A bármilyen vérzéses esemény előfordulásának aránya 2,3% volt a klopidogrél-ASA csoportban és 1,6% az ASA-csoportban (RH: 1,41; 95%-os CI: 0,95-2,10; P=0,09).

**POINT** (*Platelet-Oriented Inhibition in New TIA and Minor Ischemic Stroke; Thrombocytia-orientált gátlás újonnan jelentkező TIA és minor ischaemias stroke esetén*)

Ebbe a randomizált, kettős vak, multicentrikus, placebokontrollos vizsgálatba nemzetközi szinten 4881 olyan beteget vontak be, akik akut TIA-ban (ABCD2 pontszám  $\geq 4$ ) vagy akut, minor stroke-ban (NIHSS  $\leq 3$ ) szenvedtek. Mindkét csoport minden beteget nyílt módon (a kezelőorvos döntése alapján 50-325 mg) ASA-t kaptott az 1. naptól a 90. napig. A klopidogrél-csoportba randomizált betegek 600 mg telíté adag klopidogrél kaptak az 1. napon, melyet napi 75 mg klopidogrél követett a 2. naptól a 90. napig. A placebo-csoportba randomizált betegek placebo-klopidogrél kaptak az 1. naptól a 90. napig.

Az elsődleges hatásossági végpont a major ischaemiás események (az IS, a MI, vagy a halál, melynek hátterében vascularis ischaemiás esemény állt) előfordulása volt a 90. napon. Ez a klopidogrél-ASA csoportban 121 betegnél (5,0%) fordult elő, míg az ASA-csoportban 160 betegnél (6,5%), (relatív házárd [RH]: 0,75; 95%-os konfidencia intervallum [CI]: 0,590-0,95; P=0,02). Az IS, ami másodlagos végpont volt, a klopidogrél-ASA csoportban 112 betegnél (4,6%) jelentkezett, míg az ASA-csoportban 155 betegnél (6,3%), (RH: 0,72; 95%-os CI: 0,56-0,92; P=0,01). Major vérzés, ami elsődleges biztonságossági végpont volt, a klopidogrél-ASA csoportban 2432 betegből 23-nál (0,9%), míg az ASA-csoportban 2449 betegből 10-nél (0,4%) jelentkezett (RH: 2,32; 95%-os CI: 1,10-4,87; P=0,02). Minor vérzéses esemény a klopidogrél-ASA csoportban 40 betegnél (1,6%), míg az ASA-csoportban 13 betegnél (0,5%) jelentkezett (RH: 3,12; 95%-os CI: 1,67-5,83; P= < 0,001).

A CHANCE és a POINT vizsgálat időközi elemzése

A kettős thrombocytiaaggregáció-gátló-kezelés 21 napnál hosszabb ideig történő alkalmazása nem járt további előnyökkel a hatásosságra nézve. Az alkalmazott kezeléseknél előforduló major ischaemiás események és major vérzések előfordulásának időbeni megoszlását a rövidtávú kettős thrombocytiaaggregáció-gátló-kezelés hatása miatt elemezték

**1. táblázat – A major ischaemiás események és a major vérzések időbeni megoszlása az egyes kezelési csoportokban a CHANCE és a POINT vizsgálatban**

		Események száma			
A CHANCE és a POINT vizsgálat végpontjai	Kezelési csoport	Összesen	1. hét	2. hét	3. hét
	Major ischaemiás események	ASA (n=5035)	458	330	36
CLP+ASA(n=5016)		328	217	30	14
Különbség		130	113	6	7
major vérzés	ASA (n=5035)	18	4	2	1
	CLP+ASA(n=5016)	30	10	4	2
	Különbség	-12	-6	-2	-1

## *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 klopidogrél- és ASA-kezelés.

Az ACTIVE-A (N=7554) egy multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálat volt, amelyben napi 75 mg klopidogrél + 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 anamnézisében 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 CHADS<sub>2</sub> (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 (vérlemezkesszám < 50 x 10<sup>9</sup>/l), klopidogrél 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 képtelenség, az elesés, valamint a fejsérülés veszélye, illetve speciális vérzési kockázat miatt volt 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 éreredetű halálozás bekövetkeztéig eltelt idő) 832 (22,1%) volt a klopidogrél + ASA kombinációval kezelt csoportban és 924 (24,4%) a placebo + ASA csoportban (11,1%-os relatív kockázatcsökkenés; 95%-os CI: 2,4%-19,1%; p = 0,013). Ennek háttérében elsősorban a stroke előfordulásának nagymértékű csökkenése áll.

A klopidogrél + 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 kockázatcsökkenés; 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 klopidogrél újszülötteknél és csecsemőknél 0,01; 0,1 majd 0,2 mg/kg-os egymást követő dózisokkal, 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 mikromol ADP-indukált thrombocytá aggregáció), amely hasonló volt a napi 75 mg-os adag klopidoegrél szedő felnőtteknél 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 műtétig második szakaszáig 0,2 mg/kg klopidoegrél (n = 467) vagy placebo (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 klopidoegrél-csoportban és 90 [20,5%] a placebo csoportban) (lásd 4.2 pont). A leggyakrabban jelentett mellékhatás a klopidoegrél- 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 klopidoegrél. A hosszú távú követés során nem merült fel új biztonságossági aggály.

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

## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

### Felszívódás

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

### Eloszlás

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

### Biotranszformáció

A klopidoegrél a máj nagymértékben metabolizálja. *In vitro* és *in vivo* a klopidoegrél 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 klopidoegrél először egy 2-oxo-klopidoegrél intermedier metabolitá alakul át. A 2-oxo-klopidoegrél intermedier metabolit ezt követő átalakulása egy aktív metabolitot, a klopidoegrél 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 receptorokhoz, ilyen módon gátolva a vérlemezke-aggregációt.

Az aktív metabolit  $C_{max}$ -értéke 300 mg klopidoegrél 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 klopidoegrél 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 klopidoegrél 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-klopidogréllal intermedier kialakításában érintett. A klopidogréllal aktív metabolit farmakokinetikai és thrombocytáaggregáció-gátló hatása, amint az *ex vivo* thrombocytáaggregációs 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 klopidogréllal farmakokinetikáját és vérlemezkékre gyakorolt hatását. A CYP2C19-et nagyon gyorsan, extenzíven és közepesen metabolizáló csoportok közt az aktívmetabolit-expozíció és az átlagos thrombocytáaggregáció-gátlás (IPA) tekintetében nem volt lényeges különbség. Az extenzíven metabolizálókhoz képest a gyengén metabolizálók esetén 63-71%-kal csökkent az aktívmetabolit-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 aktívmetabolit-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, klopidogréllal kezelt, dinamikus állapotban lévő beteggel végzett 6 vizsgálat meta-analízise során kimutatták, hogy az aktívmetabolit-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 µM ADP) rendre 5,9%-kal és 21,4%-kal csökkent.

A CYP2C19 genotípusnak a klopidogréllal kezelt betegek klinikai eredményeire gyakorolt hatását prospektív, randomizált, kontrollos vizsgálatok során nem értékelték. Számos retrospektív analízis és több publikált kohorszvizsgálat is van azonban, ami ezt a hatását olyan, klopidogréllal 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 kohorszvizsgálatban (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 kohorszvizsgálatban (Simon) a gyorsan metabolizálókhöz képest csak a gyengén metabolizálóknál észleltek emelkedett esemény-rátát.

A CURE, CLARITY, ACTIVE-A és az egyik kohorszvizsgálatban (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.

### Különleges betegcsoportok

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

#### *Vesekárosodás*

A klopidozól 75 mg dózisának ismételt adagolása után súlyos vesebetegségben szenvedő betegekben (kreatinin clearance 5-15 ml/perc) az ADP-vel indukált thrombocytáaggregáció-gátlása kisebb mértékű volt (25%) az egészségesekben megfigyelnél, 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 betegekben az ADP-vel indukált thrombocytáaggregáció 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 májváltozások 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 klopidozól 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 klopidozól 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 klopidozól 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 klopidozól enyhén késleltette az utódok fejlődését. Izotóppal jelzett klopidozóllal végzett specifikus farmakokinetikai vizsgálatokban kimutatták, hogy az eredeti vegyület vagy metabolitjai kiválasztódnak az anyatejbe. Következésképpen közvetlen (enyhe toxicitás) vagy közvetett hatás (ízézés csökkenése) nem zárható ki.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

#### Tablettamag:

Mikrokristályos cellulóz  
Vízmentes kolloid-szilícium-dioxid  
Kroszpovidon (A-típusú)  
Makrogol 6000  
Hidrogénezett ricinusolaj

#### Filmbevonat:

Polivinil-alkohol,  
Titán-dioxid (E171)  
Vörös vas-oxid (E172)  
Sárga vas-oxid (E172)  
Talkum  
Makrogol 3000 (Polietilénglikol)

### **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

3 év

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

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

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

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

7, 14, 28, 56 vagy 84 filmtablettát tartalmazó OPA/Al/PVC-Al a hét napjaival ellátott buborékfólia, kartondobozban.

30 x 1 vagy 50 x 1 filmtablettát tartalmazó adagonként perforált OPA/Al/PVC-Al buborékfólia, kartondobozban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

Nincsenek különleges előírások.

## **7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

Taw Pharma (Ireland) Limited  
104 Lower Baggot Street  
Dublin 2  
Írország

**8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/09/559/001-016

**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 22.

**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 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 gyártók neve és címe

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

TAD Pharma GmbH  
Heinz-Lohmann-Straße 5  
27472 Cuxhaven  
Németország

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**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja az erre a termékre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista) szerinti követelményeknek megfelelően köteles 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**

### **KÜLSŐ DOBOZ**

#### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Clopidogrel Taw Pharma 75 mg filmtabletta  
Klopidogrel

#### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

75 mg klopidogrelt tartalmaz filmtablettánként (hidroklorid formájában).

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Segédanyagként hidrogénezett ricinusolajat is tartalmaz.  
További információkat lásd a betegtájékoztatóban.

#### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

7 db filmtabletta  
14 db filmtabletta  
28 db filmtabletta  
30 db filmtabletta  
30x1 db filmtabletta  
50 db filmtabletta  
50x1 db filmtabletta  
56 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 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**

Felhasználható:

## **9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

A nedvességtől és a fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban 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**

Taw Pharma (Ireland) Limited  
104 Lower Baggot Street  
Dublin 2  
Írország

## **12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

7 db filmtabletta: EU/1/09/559/001  
14 db filmtabletta: EU/1/09/559/002  
28 db filmtabletta: EU/1/09/559/003  
30 db filmtabletta: EU/1/09/559/004  
50 db filmtabletta: EU/1/09/559/005  
56 db filmtabletta: EU/1/09/559/006  
84 db filmtabletta: EU/1/09/559/007  
90 db filmtabletta: EU/1/09/559/008  
100 db filmtabletta: EU/1/09/559/009  
30x1 db filmtabletta: EU/1/09/559/010  
50x1 db filmtabletta: EU/1/09/559/011  
7 db filmtabletta - naptáras buborékfóliában: EU/1/09/559/012  
14 db filmtabletta - naptáras buborékfóliában: EU/1/09/559/013  
28 db filmtabletta - naptáras buborékfóliában: EU/1/09/559/014  
56 db filmtabletta - naptáras buborékfóliában: EU/1/09/559/015  
84 db filmtabletta - naptáras buborékfóliában: EU/1/09/559/016

## **13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

## **14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Clopidogrel Taw Pharma 75 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS (7, 14, 28, 30, 30x1, 50, 50x1, 56, 84, 90 és 100 tablettát tartalmazó dobozok)**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Clopidogrel Taw Pharma 75 mg filmtabletta

klopidogréll

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Taw Pharma (Ireland) Limited

**3. LEJÁRATI IDŐ**

Felh.:

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**NAPTÁRAS BUBORÉKCSOMAGOLÁS (7, 14, 28, 56 és 84 tablettát tartalmazó dobozok)**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Clopidogrel Taw Pharma 75 mg filmdoboz

klopidogréll

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Taw Pharma (Ireland) Limited

**3. LEJÁRATI IDŐ**

Felh.:

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

H  
K  
Sze  
Cs  
P  
Szo  
V

1. hét

2. hét Kizárólag 14, 28, 56 vagy 84 tablettát tartalmazó dobozoknál

3. hét Kizárólag 28; 84, 56 tablettát tartalmazó dobozoknál

4. hét Kizárólag 28; 84, 56 tablettát tartalmazó dobozoknál



## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

### Clopidogrel Taw Pharma 75 mg filmtabletta klopidogrel

**Mielőtt elkezdi 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 Taw Pharma és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Clopidogrel Taw Pharma szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Clopidogrel Taw Pharma-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Clopidogrel Taw Pharma-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### **1. Milyen típusú gyógyszer a Clopidogrel Taw Pharma és milyen betegségek esetén alkalmazható?**

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

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

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

- az artériák elmeszesedtek (az állapotot ateroszklerózisnak is nevezik),
- szívrohama, szélütése volt, vagy ún. perifériás artériás betegsége van, 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 rendelhet (sok gyógyszer tartalmazza ezt a vegyületet, amelyet fájdalom- és lázcsillapításra, valamint a vérrögképződés megakadályozására is használnak).
- a szélütés (sztrók/átmeneti agyi keringési zavaroknak is nevezik) rövid időn belül megszűnő tünetei vagy vérkeringési zavar okozta enyhe szélütés jelentkezett Önnél. Kezelőorvosa az első 24 órában acetilszalicilsavat is rendelhet Önnek.
- 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 Taw Pharma és acetilszalicilsav kombináció. Kezelőorvosának a Clopidogrel Taw Pharma-t és az acetilszalicilsavat együtt kell felírnia Önnek abban az esetben, ha nem szedhet „orális antikoagulánsokat”.

## 2. Tudnivalók a Clopidogrel Taw Pharma szedése előtt

### Ne szedje a Clopidogrel Taw Pharma-t

- ha allergiás (túlérzékeny) a klopidogrelre 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 Taw Pharma szedésének elkezdése előtt keresse fel kezelőorvosát.

### Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Clopidogrel Taw Pharma szedése előtt beszéljen kezelőorvosával ha az alább felsorolt állapotok közül bármelyik vonatkozik Önre, akkor erről tájékoztatnia kell kezelőorvosát a Clopidogrel Taw Pharma bevétele előtt:

- ha vérzés veszélye áll fenn:
  - ami belső vérzés (pl. gyomorfekély) kockázatát jelentő kóros állapot
  - olyan vérképzőszervi betegség, ami belső vérzést idézhet elő (vérzés a szervezet bármelyik szövetében, szervében vagy ízületében)
  - friss, súlyos sérülés
  - friss sebészeti beavatkozás (fogászati is)
  - a következő 7 napban tervezett sebészeti beavatkozás (fogászati is)
- ha az elmúlt 7 napban az egyik agyi verőere elzáródott (vérkeringési zavar okozta szélütés)
- ha vese- vagy májbetegsége van
- ha a betegsége kezelésére alkalmazott bármelyik gyógyszerre allergiája vagy allergiás reakciója volt
- ha korábban jelentkezett már Önnél nem fizikai behatás okozta (nem traumás eredetű) agyi vérzés.

A Clopidogrel Taw Pharma-kezelés alatt:

- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Önnél sebészeti beavatkozást terveznek (beleértve a fogászatit is).
- Azonnal jelezze kezelőorvosának, ha Önnél olyan tünetek jelentkeznének (ez az ún. TTP vagy trombocitopéniás trombotikus purpura), mint a láz és a bőrbevérzés, mely a bőr alatt apró, piros, tűhegynyi 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 Taw Pharma

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 Taw Pharma alkalmazását, és fordítva.

Mindenképpen tájékoztatnia kell kezelőorvosát, ha az alábbi gyógyszereket alkalmazza:

- Olyan gyógyszereket, melyek növelik a vérzés kockázatát, mint például:
  - o szájon át szedhető véralvadásgátló (antikoaguláns), vagyis olyan gyógyszer, amely a vérrögképződést akadályozza,
  - o nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszer, amit az izmok vagy ízületek fájdalmas és/vagy gyulladásos állapotainak kezelésére használnak,
  - o heparin, vagy bármely egyéb injekciós véralvadásgátló gyógyszer,
  - o tiklopidin, a vérlemezkék összecsapódása ellen ható gyógyszer
  - o szelektív szerotonin visszavétel gátló gyógyszerek (a teljesség igénye nélkül például a fluoxetin vagy fluvoxamin), amiket általában a depresszió kezelésére alkalmaznak
  - o rifampicin (súlyos fertőzések kezelésére)
- gyomorpanaszainak kezelésére omeprazolt vagy ezomeprazolt 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 klopidoгрél-kezelés alatt tájékoztassa kezelőorvosát, mielőtt bármilyen opioid gyógyszert ír fel Önnek (súlyos fájdalom kezelésére),
- rozuvasztatin (koleszterinszint csökkentésére).

Ha súlyos mellkasi fájdalma (instabil angina vagy szívroham), enyhe fokú, átmeneti agyi keringési zavara vagy vérkeringési zavar okozta szélütése volt, a Clopidogrel Taw Pharma-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.

### **Clopidogrel Taw Pharma egyidejű alkalmazása étellel és itallal**

A Clopidogrel Taw Pharma étkezéssel vagy étkezéstől függetlenül is bevehető.

### **Terhesség és szoptatás**

Terhesség alatt lehetőleg ne alkalmazza ezt a készítményt.

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

A készítmény alkalmazása alatt a szoptatás nem javasolt.

Ha Ön szoptató anya, vagy szoptatni szeretne, beszéljen kezelőorvosával, mielőtt elkezdené 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 Taw Pharma valószínűleg nem befolyásolja a gépjárművezetéshez vagy a gépekkel történő munkavégzéshez szükséges képességeket.

### **A Clopidogrel Taw Pharma hidrogénezett ricinusolajat is tartalmaz**

Ez gyomorpanaszokat vagy hasmenést okozhat

### 3. Hogyan kell szedni a Clopidogrel Taw Pharma-t?

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

Az ajánlott adag, az olyan betegeknek is, akik úgynevezett „pitvarfibrilláció”-ban (szabálytalan szívverés) szenvednek, egy 75 mg-os Clopidogrel Taw Pharma 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 300 mg vagy 600 mg Clopidogrel Taw Pharma-t (4 vagy 8 darab 75 mg-os tablettát) rendelhet. Ezt követően a javasolt adag egy 75 mg-os tablettát naponta egyszer, a fent leírtak szerint.

Ha a szélütés (sztrók /átmeneti agyi keringési zavaroknak is nevezik) rövid időn belül megszűnő tünetei vagy vérkeringési zavar okozta enyhe szélütés jelentkezett Önnél, kezelőorvosa egyszeri kezdő adagként 300 mg Clopidogrel Taw Pharma-t (4 darab 75 mg-os tablettát) rendelhet. Ezt követően a javasolt adag egy 75 mg-os Clopidogrel Taw Pharma tablettát naponta egyszer és acetilszalicilsav 3 hétig, a fent leírtak szerint. Ezt követően kezelőorvosa vagy csak Clopidogrel Taw Pharma vagy csak acetilszalicilsav-kezelést rendelhet.

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

#### **Ha az előírtnál több Clopidogrel Taw Pharma-t vett be**

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

#### **Ha elfelejtette bevenni a Clopidogrel Taw Pharma-t**

Ha elfelejtette bevenni a Clopidogrel Taw Pharma 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. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott tablettát pótlására.

A 7, 14, 28 és 84 tablettát tartalmazó kiszerelések esetén a buboréksomagolásra nyomtatott naptáron ellenőrizni tudja, mikor vett be utoljára Clopidogrel Taw Pharma tablettát.

#### **Ha idő előtt abbahagyja a Clopidogrel Taw Pharma 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 gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

### 4. Leheteséges 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 jelentkezik. Ezeknek a hátterében bizonyos vérséjtek számának 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, túhegynyi 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 Taw Pharma 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, koponyaűri vérzést, tüdő- vagy ízületi vérzést jelentettek.

### **Ha azt tapasztalja, hogy a Clopidogrel Taw Pharma szedése közben hosszabb ideig tart a vérzés**

Ha megvágja magát vagy megsérül, a szokásosnál kicsit hosszabb ideig tarthat, hogy a vérzés elálljon. Ez a gyógyszer hatásával függ össze, mert az gátolja a vérrögök kialakulását. Kisebb vágások, sérülések esetén, pl. megvágja magát valamivel, akár borotválkozás közben is, ennek általában 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 beteget érinthet):

Hasmenés, hasi fájdalom, emésztési zavar vagy gyomorégés.

Nem gyakori mellékhatások (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

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

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

Forgó jellegű szédülés, a mell megnagyobbodása férfiaknál.

Nagyon ritka mellékhatások (10000 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 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 vizeletvizsgálat eredményeiben.

### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnél 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 Taw Pharma-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

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

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 Taw Pharma

A készítmény hatóanyaga a klopidogrel. Minden filmtabletta 75 mg klopidogrelt (hidroklorid formájában) tartalmaz.

Egyéb összetevők:

- Tabletta mag: mikrokristályos cellulóz, vízments kolloid-szilícium-dioxid, kroszpovidon (A típusú), makrogol 6000, hidrogénezett ricinusolaj (lásd 2. pont "A Clopidogrel Taw Pharma hidrogénezett ricinusolajat is tartalmaz")
- Filmbevonatban: polivinil-alkohol, titán-dioxid (E171), vörös vas-oxid (E172), sárga vas-oxid (E172), talkum és makrogol 3000.

### Milyen a Clopidogrel Taw Pharma külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A filmtabletta rózsaszínű, kerek mindkét oldalán domború felületű.

7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90 és 100 filmtabletta buboréksomagolásban és dobozban. Kartondobozban, naptáras buborékfóliában 7, 14, 28, 56 vagy 84 filmtablettát forgalmaznak. Kartondobozban, adagonként perforált buborékfóliában 30 x 1 vagy 50 x 1 filmtablettát forgalmaznak.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

### A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Taw Pharma (Ireland) Limited  
104 Lower Baggot Street  
Dublin 2  
Írország

### Gyártók:

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

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Németország

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

#### **België/Belgique/Belgien**

Mylan bvba/sprl  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

#### **България**

Майлан ЕООД  
Тел: +359 2 44 55 400

#### **Lietuva**

Mylan Healthcare UAB  
Tel: +370 5 205 1288

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Mylan bvba/sprl  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00  
(Belgique/Belgien)

**Česká republika**

Mylan Healthcare CZ s.r.o.  
Tel: + 420 222 004 400

**Danmark**

Viatrix ApS  
Tlf: +45 28 11 69 32

**Deutschland**

Viatrix Healthcare GmbH  
Tel: + 49 800 0700 800

**Eesti**

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal  
Tel: + 372 6363 052

**Ελλάδα**

Generics Pharma Hellas EΠE  
Τηλ: +30 210 993 6410

**España**

Viatrix Pharmaceuticals, S.L.U.  
Tel: + 34 900 102 712

**France**

Viatrix Santé  
Tél: +33 4 37 25 75 00

**Hrvatska**

Mylan Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 1 23 50 599

**Ireland**

Mylan Ireland Limited  
Tel: +353 1 8711600

**Ísland**

Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Mylan Italia S.r.l.  
Tel: +3902-612 46921

**Κύπρος**

Varnavas Hadjipanayis Ltd  
Τηλ: + 357 2220 7700

**Latvija**

Mylan Healthcare SIA  
Tel: +371 676 055 80

**Magyarország**

Mylan EPD Kft  
Tel: + 36 1 465 2100

**Malta**

V.J. Salomone Pharma Ltd  
Tel: + 356 21 22 01 74

**Nederland**

Mylan B.V  
Tel: + 31 (0) 20 426 3300

**Norge**

Viatrix AS  
Tlf: + 47 66 75 33 00

**Österreich**

Arcana Arzneimittel GmbH  
Tel: +43 1 416 24 18

**Polska**

Mylan Healthcare Sp. z.o.o  
Tel: +48 22 546 64 00

**Portugal**

Mylan, Lda.  
Tel: + 351 21 412 72 56

**România**

BGP Products SRL  
Tel: +40 372 579 000

**Slovenija**

Mylan Healthcare d.o.o.  
Tel: + 386 1 23 63 180

**Slovenská republika**

Viatrix Slovakia sr.o  
Tel: +421 2 32 199 100

**Suomi/Finland**

Viatrix OY  
Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Sverige**

Viatrix AB  
Tel: + 46 (0)8 630 19 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Mylan IRE Healthcare Limited  
Tel: +353 18711600

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: < ÉÉÉÉ. hónap >**

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