

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Clopidogrel Viatris 75 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

75 mg klopidogrel filmtablettánként (bezilát formájában).

Ismert hatású segédanyagok

2,5 mg laktóz filmtablettánként (monohidrát formájában).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Rózsaszín, kerek, mindkét oldalán domború filmtabletta.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Atherothromboticus események másodlagos prevenciója

A klopidogrel javallata:

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

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

A klopidogrel-ASA kombináció indikációja:

- Közepes vagy magas kockázatú TIA-ban (ABCD2 pontszám¹ ≥ 4) vagy minor IS-ban (NIHSS² ≤ 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-klopidogrel kombináció javasolt.

¹ Életkor, vérnyomás, klinikai jellemzők, időtartam és cukorbetegség diagnózisa

² National Institutes of Health Stroke Scale

Részletesebb ismertetést lásd 5.1 pont

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

- Felnőttek és idősek

A klopidogrélt adagja naponta egyszer 75 mg.

Akut coronaria szindrómában szenvedő betegekben:

- ST-eleváció nélküli akut coronaria szindróma (instabil angina vagy non-Q myocardialis infarctus) esetén, a klopidogrélt 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 betegeknek, akiknél percutan coronaria intervenciót fognak végezni (lásd 4.4 pont). A klopidogrélt-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 klopidogrélt-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 klopidogrélt-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 klopidogrélt + 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 betegeknek:

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

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

Ha kimaradt egy adag:

- A szokásos alkalmazás időpontjához képest 12 órán belül: a betegnek azonnal be kell vennie az adagot, és a következő adagot a szokásos időben kell bevennie.
- Több mint 12 óra elteltével: a betegnek a következő adagot a szokásos időpontban kell bevennie, és nem szabad az adagot megkészsereznie.

- Gyermek és serdülők

A klopidogrélt hatásossági aggályokra való tekintettel gyermekeknek nem alkalmazható (lásd 5.1 pont).

- Vesekárosodás

Vesekárosodásban szenvedő betegek esetében kevés terápiás tapasztalat áll rendelkezésre. (lásd 4.4 pont).

- Májkárosodás

A közepesen súlyos májbetegségben szenvedő betegekben történő alkalmazásáról kevés terápiás tapasztalat áll rendelkezésben, náluk haemorrhagiás diathesis fordulhat elő (lásd 4.4 pont).

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

Táplálékkal vagy anélkül is bevehető.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával vagy a 2. pontban vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Súlyos májkárosodás.
- Aktív patológiás vérzés, úgymint gyomorfekély vagy koponyaűri vérzés.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Vérzés és hematológiai betegségek és tünetek

A vérzés és a nemkívánatos haematológiai hatások 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 thrombocyta aggregáció-gátló gyógyszerek esetén, trauma, sebészeti beavatkozás vagy más patológiás állapot miatt bekövetkező fokozott vérzési kockázatnak kitett betegeknek és ASA, heparin, glikoprotein IIb/IIIa blokkoló vagy nemszteroid gyulladásgátló (NSAID-ok) (beleértve a COX-2 gátlókat) vagy szelektív szerotonin-visszavételt gátló (SSRI), illetve erős CYP2C19 induktor vagy egyéb, a vérzés kockázatát fokozó gyógyszerek, mint például a pentoxifillin (lásd 4.5 pont) kezelésben részesülő betegeknek, a klopidoegrél elővigyázatossággal kell alkalmazni. A vérzés, - ideértve az okkult vérzést is - bármely tünetének megfigyelése érdekében a beteget szigorú ellenőrzés alatt kell tartani főleg a kezelés első heteiben és/vagy az invazív kardiológiai beavatkozás vagy műtét után. Klopidoegrél és orális antikoaguláns együttadása nem ajánlott, mivel növelheti a vérzések erősségét (lásd 4.5 pont).

Ha a betegen elektív sebészeti beavatkozást végeznek és a thrombocyta aggregáció-gátlás átmenetileg nem kívánatos, a klopidoegrél alkalmazását 7 nappal a műtét előtt abba kell hagyni. A betegeknek tájékoztatni kell az orvosokat és fogorvosokat a klopidoegrél szedéséről bármely sebészeti beavatkozás tervezése és más új gyógyszer szedésének megkezdése előtt. A klopidoegrél meghosszabbítja a vérzési időt így óvatosan kell alkalmazni vérzésre hajlamosító léziókban (főleg gastrointestinalis és intraocularis).

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

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

Thromboticus thrombocytopeniás purpura (TTP)

Thromboticus thrombocytopeniás purpuráról (TTP) klopidoegrél alkalmazásával kapcsolatban nagyon ritkán, egyes esetekben rövid expozíciót követően, számoltak be. Jellemzője a thrombocytopenia és a microangiopathiás haemolyticus anaemia neurológiai tünetekkel, renális dysfunctióval vagy lázzal. A TTP olyan állapot, mely halálos kimenetelű is lehet, és amelyet azonnal kezelni kell plazmaferézissel.

Szerzett haemophilia

Szerzett haemophilia eseteiről számoltak be klopidoegrél-kezelést követően. A vérzéssel járó vagy anélküli, megnyúlt aktivált parciális thromboplastin idő (aPTT) bizonyítottan izolált eseteiben, szerzett haemophiliára kell gondolni. Azokat a betegeket, akiknél a szerzett haemophiliát egyértelműen diagnosztizálták, szakembernek kell kezelni és gyógyítani, a klopidoegrél 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 thrombocytaaggregáció-gátló kezelést (klopidogrél+ASA) az eseményt követő 24 órán belül el kell kezdeni.
- A rövidtávú, kettős thrombocytaaggregáció-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 thrombocytaaggregáció-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 thrombocytaaggregáció-gátló kezelést alátámasztó adatok olyan betegek esetében, akiknél carotis endarterectomia vagy intravascularis thrombectomy indikált, vagy olyan betegek esetében, akiknél thrombolysis vagy thrombocytaaggregáció-gátló kezelést terveznek. A kettős thrombocytaaggregáció-gátló kezelés ezekben az esetekben nem ajánlott.

Citokrom 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 thrombocyta-funkcióra. Vannak a beteg CYP2C19-genotípusának meghatározására szolgáló vizsgálati módszerek. Vizsgálati módszerek állnak rendelkezésre a CYP2C19 genotípus meghatározására.

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, angioedema 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 óvatosság ajánlott ezen betegek esetében (lásd 4.2 pont).

Májkárosodás

A terápiás tapasztalat korlátozott klopidozról közepesen súlyos májbetegségben szenvedő betegekben történő alkalmazásáról, akikben haemorrhagiás diathesis fordulhat elő. Ezért klopidozról alkalmazása esetén óvatosság ajánlott ebben a betegcsoportban (lásd 4.2 pont).

Segédanyagok

A Clopidogrel Viatrix laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, Lapp laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

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

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

Glikoprotein IIb/IIIa blokkolók: a klopidozról óvatosan kell alkalmazni a glikoprotein IIb/IIIa blokkoló kezelésben részesülő betegeknel a fokozott vérzés kockázata miatt (lásd 4.4 pont).

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

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

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

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

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

Egyéb együttadott gyógyszerek:

CYP2C19 induktorok

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

A rifampicin erős CYP2C19 induktor, ami emelkedett klopidoгрél aktív metabolit szintet és fokozott thrombocytaaggregáció-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 klopidoгрél részben a CYP2C19-en metabolizálódik aktív metabolitjává, ezért az ennek az enzimnek a működését gátló gyógyszerek alkalmazása várhatóan a klopidoгрél aktív metabolitjának alacsonyabb gyógyszer szintjét eredményezi. Ennek az interakciónak bizonytalan a klinikai jelentősége. Óvatosságból 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):

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

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 klopidoгрéllal történő együttadása nem javasolt (lásd 4.4 pont).

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

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

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

Felerősített hatású, antiretrovirális kezelés (boosted anti retroviral therapy, ART): A felerősített hatású, antiretrovirális kezelést (ART) kapó HIV betegeknél a vascularis események kockázata magas.

Szignifikánsan nagyobb thrombocyta-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 klopidoгрél kezelés alatt tapasztalt, az elzáródás megszüntetését követően jelentkező ismételt elzáródással kapcsolatos eseményekkel vagy thromboticus eseményekkel kapcsolatos spontán jelentések érkeztek. Az átlagos thrombocyta gátlás, a klopidoгрél vagy a ritonavir együttes alkalmazásával csökkenhet, ezért a klopidoгрél felerősített hatású ART-vel történő együttes alkalmazását kerülni kell.

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

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

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

CYP2C8 szubsztrát gyógyszerek: Egészséges önkénteseknél kimutatták, hogy a klopidoegréll emeli a repaglinid-expozíciót. In vitro vizsgálatok kimutatták, hogy a repaglinid expozíció emelkedése a klopidoegréll glukuronid metabolitja által okozott CYP2C8 gátlásnak tulajdonítható. Az emelkedett plazmakoncentrációk miatt a klopidoegréll 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 gyógyszerkészítményekkel. Ugyanakkor a klinikai vizsgálatokba beválasztott betegek különféle együttadott gyógyszeres kezelésben részesültek, mely magába foglalta a diuretikumokat, béta- blokkolókat, ACE-inhibitorokat, kalcium-antagonistákat, koleszterinszint-csökkentő gyógyszerkészítményeket, koronária vazodilatátorokat, antidiabetikumokat (inzulint is), antiepileptikumokat és GPIIb/IIIa antagonistákat, bizonyítottan klinikailag szignifikáns nemkívánatos interakció nélkül.

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

Rozuvasztatin: A rozuvasztatin expozíció emelkedését figyelték meg klopidoegréllt szedő betegeknél. A klopidoegréll 300 mg-os dózisa esetén a rozuvasztatin AUC értéke 2-szeresére, C_{max} értéke pedig 1,3-szorosára emelkedett, míg a 75 mg-os dózis ismételt alkalmazásakor a rozuvasztatin AUC értéke 1,4-szeresére emelkedett a C_{max} értéke pedig nem változott.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A klopidoegréll kapcsolatban nincsenek terhességre vonatkozó klinikai adatok.

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).

Szoptatás

Nem ismert, hogy a klopidoegréll kiválasztódik-e az emberi anyatejbe. Állatkísérletek azt mutatták, hogy a klopidoegréll kiválasztódik az anyatejbe. Elővigyázatosságból a szoptatást fel kell függeszteni a Clopidogrel Viatrix -kezelés ideje alatt.

Termékenység

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

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

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

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A klopidozról gyógyszerbiztonsági jellemzőit 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 tolerabilitása a 325 mg/nap ASA-val 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 utáni gyakorlatban, a vérzés volt a leggyakoribb mellékhatás, ezt leggyakrabban a kezelés első hónapjában jelentették.

A CAPRIE-vizsgálatban mind a klopidozréllal, mind az ASA-val kezelt betegekben a vérzések átlagos 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 azokban a betegekben, akik a kezelést több mint öt nappal a műtét előtt befejezték. Azoknál a betegekben, akik a bypass graft műtétet megelőző öt napon belül is folytatták 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 heparin kezelés szempontjából meghatározott 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 táblázatban azokat a mellékhatásokat tüntetjük fel, amelyeket vagy klinikai vizsgálatok során jelentkeztek, vagy spontán módon jelentettek. A gyakoriságok az alábbi megállapodás szerint kerültek meghatározásra: gyakori ($\geq 1/100$ és $< 1/10$ között); nem gyakori ($\geq 1/1000$ és $< 1/100$ között); ritka ($\geq 1/10\ 000$ és $< 1/1000$ között); nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (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	Neutopenia beleértve a súlyos neutropenia-t	Thromboticus thrombocytopeniás purpura (TTP) (lásd 4.4 pont), aplasticus anaemia, pancytopenia, súlyos thrombocytopenia, szerzett haemophilia A, granulocytopenia, anaemia
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek				Klopidogréll 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 szindrómia, ami súlyos hipoglikémiához vezethet, különösen HLA DRA4 altípusos betegek esetében (a japán népesség körében gyakoribb)*
Pszichiátriai kórképek				Hallucinációk, konfúzió

Szervrendszer	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka, nem ismert*
Idegrendszeri betegségek és tünetek		Intracranialis vérzés (néhány esetben halálos kimenetellel jelentettek) fejfájás, paraesthesia, szédülés		Ízérzés zavara, ageusia
Szembetegségek és tünetek		Szemvérzés (kötőhártya, szem, retina)		
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei			forgó jellegű szédülés	
Érbetegségek és tünetek	Haematoma			Súlyos vérzés, műtéti sebek vérzése, vasculitis, hypotensio
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Orrvérzés			Légzőrendszeri vérzés, (vérköpés, tüdővérzés) brochospasmus, interstitialis pneumonitis, 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 (néhány esetben halálos kimenetellel), pancreatitis, colitis (beleértve az ulceratív és lymphocytás colitist), stomatitis
Máj- és epebetegségek illetve tünetek				Akut májelégtelenség, hepatitis, kóros májfunkciós vizsgálati eredmény

Szervrendszer	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka, nem ismert*
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei	Suffusio	Bőrkiütés, viszketés, bőrvérzés (purpura)		Dermatitis bullosa (erythema multiforme, Stevens-Johnson szindróma, toxikus epidermális necrolysis), akut generalizált exanthemás pustulosis (AGEP)), angioödéma, gyógyszer- okozta túlérzékenységi szindróma, eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszer- okozta bőrkiütés (DRESS), exanthematosus vagy exfoliatív bőrkiütés, urticaria, ekcéma és lichen planus
A nemi szervek és az emlő betegségei és tünetek			Gynecomastia	
A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei				Mozgásszervi vérzés (haemarthros), arthritis, arthralgia, myalgia
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		Haematuria		Glomerulonephritis, szérum kreatinin emelkedés
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Vérzés a beavatkozás helyén			Láz
Laboratóriumi vizsgálatok eredményei		Megnyúlt vérzési idő, csökkent neutrofil- és thrombocytaszám		

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

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Klopidogréllal kezeléssel összefüggésben bekövetkező túlادagolás megnyúlt vérzési időhöz, és ezt követően kialakuló vérzéses szövódményekhez vezethet. Amennyiben vérzések lépnek fel, mérlegelés szükséges az alkalmazott kezelési mód megválasztásához.

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

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: thrombocytá aggregáció-gátlók kivéve a heparint, ATC kód: B01AC-04.

Hatásmechanizmus

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

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

Farmakodinámiás hatások

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

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A klopidogréllal biztonságosságát és hatásosságát 7 kettős-vak klinikai vizsgálatban értékelték, melyekbe több mint 100 000 beteget vontak be: a CAPRIE-vizsgálat (a klopidogréllal és az ASA összehasonlítása), és a CURE, CLARITY, COMMIT, CHANCE, POINT és ACTIVE-A-vizsgálatok (a klopidogréllal placebóval történő összehasonlítása), mindkét gyógyszerkészítmény 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), ischaemias stroke (7. nap és 6. hónap között) vagy igazolt perifériás artériás betegség (PAD) formájában nyilvánult meg. A betegeket randomizáltan 75 mg/nap klopidogréllal 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 klopidogréll szignifikánsan csökkentette az új ischaemiás történések előfordulását (myocardialis infarctus, ischaemiás stroke és vascularis halál összesített végpontja) az ASA-val összehasonlítva. Az "intention to treat" analízisben 939 eseményt figyeltek meg a klopidogréll-csoportban és 1020 eseményt az ASA-val kezettekben (relatív rizikó csökkenés (RRR) 8,7%, [95% CI: 0,2-16,4]; $p=0,045$), ami azt jelenti, hogy minden 1000, két évig kezelt beteg esetében további 10 [CI: 0-20] betegben megelőzték az újabb ischaemiás történést. A teljes mortalitás, mint másodlagos végpont analízise nem mutatott szignifikáns különbséget a klopidogréll (5,8%) és az ASA (6,0%) csoport között.

Egy alcsoportok szerinti analízisben (myocardialis infarctus, ischaemiás stroke, és PAD) a legelőnyösebb hatásúnak (statisztikai szignifikancia $p=0,003$) a PAD miatt beválasztott betegek esetén mutatkozott a szer (főleg azokban, akiknek anamnézisében myocardialis infarctus szerepelt) (RRR = 23,7%, CI: 8,9 -36,2) míg a legkevésbé előnyös (nem különbözött szignifikánsan az ASA-tól) stroke-os betegekben (RRR= 7,3%; CI: -5,7 - 18,7) [$p= 0,258$] volt. Azokban a betegekben, akiket kizárólag friss myocardialis infarctus alapján választottak be a vizsgálatba, a klopidogréll 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 klopidogréll alkalmazása kevésbé volt előnyös, mint a ≤ 75 éves betegekben.

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

Akut coronaria szindróma

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

Az elsődleges végpont [cardiovascularis halál, myocardialis infarctus (MI) vagy stroke] a klopidogréll-csoportban 582 (9,3%) míg a placebo-csoportban 719 (11,4%) betegben lépett fel. Ez a klopidogréll-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 transluminális coronaria angioplastica (PTCA) és 10% a coronaria arteria bypass graft (CABG) esetén. Az új cardiovascularis eseményeket (elsődleges végpont) a 0-1 hónapban 22%-os (CI: 8,6, 33,4); az 1.-3. hónapban 32%-os (CI: 12,8, 46,4); a 3-6 hónapban 4%-os (CI: -26,9, 26,7); a 6.-9. hónapban 6%-os (CI: -33,5, 34,3) és a 9.-12. hónapban 14%-os (CI: -31,6, 44,2) relatív kockázatcsökkenéssel előzték meg. Következésképpen, a három hónapot meghaladó kezelés esetén, a klopidogréll + 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 klopidogréll alkalmazása mellett csökkent a thrombolyticus kezelés (RRR=43,3% CI:24,3%, 57,5%) és GPIIb/IIIa inhibitorok alkalmazása iránti igény (RRR=18,2% CI: 6,5%, 28,3%). A kiegészített (co-primary) elsődleges végpont előfordulást (cardiovascularis halál, MI, stroke vagy refrakter ischaemia) 1035 (16,5%) betegben tapasztalták a klopidogréll-csoportban és 1187 betegben (18,8%) a placebo-csoportban. Ez a klopidogréll-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 klopidogréll-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 rizikószintű 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 klopidozról 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-kontrollos, kettős-vak klinikai vizsgálatban, a CLARITY- és COMMIT-vizsgálatokban értékelték.

A CLARITY-vizsgálatban 3491 beteget vizsgáltak, akiknek 12 órán belüli, ST elevációval járó myocardialis infarctusuk volt, és trombolitikus kezelést terveztek náluk. A betegek klopidozróllal (300 mg telítő adag, majd 75 mg/nap, n=1752) vagy placebo (n=1739) kaptak, mindkettő 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 betegeknél, akiknél nem volt angiográfia, az elsődleges végpont a halál vagy az ismételt myocardialis infarctus volt a 8. napig vagy a kórházi elbocsátásig. A betegpopuláció 19,7%-a nő volt és 29,2%-a ≥ 65 éves. Összesen a betegek 99,7%-a részesült fibrinolitikus (fibrin-specifikus: 68,7%, nem fibrin-specifikus: 31,1%), 89,5% heparin, 78,7% béta-blokkoló, 54,7% ACE-gátló és 63% sztatinnal kezelésben.

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

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

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

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

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

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

TOPIC (Timing Of Platelet Inhibition after acute Coronary syndrome – a trombocitagátlás időzítése akut coronaria szindrómát követően)

Ez a randomizált, nyílt vizsgálat percután coronaria intervenciót (PCI-t) igénylő ACS-ben szenvedő betegek részvételével történt. Aszpirinnal és valamely potensebb P2Y12-blokkolóval kezelt, egy hónap elteltével szövődeményeket nem mutató betegeknél áttértek fix dózisu aszpirin és klopidoegrél (deeszkalált kettős trombocitagátló kezelés (DAPT)) alkalmazására, vagy folytatták az addigi gyógyszeres kezelést (változatlan DAPT).

Összességében véve a 646 ST-elevációs miokardiális infarktusos (STEMI) vagy ST-eleváció nélküli miokardiális infarktusos (NSTEMI), illetve instabil anginában szenvedő beteg közül 645 beteget értékelték (deeszkalált DAPT (n = 322); változatlan DAPT (n = 323)). Egy év elteltével utánkötő vizsgálatot végeztek 316 betegen (98,1%) a deeszkalált DAPT-csoportban és 318 betegen (98,5%) a változatlan DAPT-csoportban. Az utánkötő vizsgálat időpontjának átlagos értéke mindkét csoportban 359 nap volt. A vizsgált kohorsz jellemzői a két csoportban hasonlóan alakultak.

Az elsődleges kimenet, a kardiovaszkuláris halál, stroke, sürgős revaszkularizáció és a Bleeding Academic Research Consortium (Vérzéssel foglalkozó, tudományos, kutatási konzorcium, BARC) szerinti 2 értéket elérő vagy meghaladó vérzés tünetegyüttese az ACS után 1 évvel 43 betegnél (13,4%) jelentkezett a deeszkalált DAPT-csoportban, illetve 85 beteg (26,3%) esetében a változatlan DAPT-csoportban ($p < 0,01$). E statisztikailag szignifikáns eltérés hátterében a kevesebb vérzési esemény állt, miközben nem számoltak be eltérésről az ischaemiás végpontokban ($p = 0,36$), illetve a $\text{BARC} \geq 2$ értékű vérzés ritkábban volt tapasztalható a deeszkalált DAPT-csoportban (4,0%) a változatlan DAPT-csoport 14,9%-os értékével összevetve ($p < 0,01$). A kivétel nélkül BARC szerint meghatározott vérzési események 30 betegnél (9,3%) jelentkeztek a deeszkalált DAPT-csoportban és 76 betegnél (23,5%) fordultak elő a változatlan DAPT-csoportban ($p < 0,01$).

TROPICAL-ACS (Testing Responsiveness to Platelet Inhibition on Chronic Antiplatelet Treatment for Acute Coronary Syndromes – a trombocitagátlásra adott válaszok ellenőrzése akut coronaria szindrómára alkalmazott krónikus trombocitagátló kezelés esetében)

Ez a randomizált, nyílt vizsgálat 2610 biomarker-pozitív beteg részvételével történt akut coronaria szindróma (ACS) kezelésére történő, eredményes percután coronaria beavatkozás (IPC) után. A betegeket napi 5 vagy 10 mg prasugrellel (0–14. nap) (n = 1306), vagy napi 5 vagy 10 mg prasugrellel (0–7. nap), majd deeszkalálással napi 75 mg klopidoegréllel (8–14. nap) (n = 1304) végzett kezelésre randomizálták acetilszalicilsav (ASA) alkalmazásával (napi <100 mg) kombinálva. A 14. napon végezték el a trombocita funkciós vizsgálatot (PFT). A csak prasugrellel kezelt betegek 11,5 hónapig továbbra is prasugrelt kaptak.

A deeszkalált betegeken magas trombocita reaktivitási (HPR) vizsgálatot végeztek. Amennyiben a HPR elérte vagy meghaladta a 46 egységet, a betegeket visszaeszkalálták napi 5 vagy 10 mg prasugrellel 11,5 hónapon keresztül végzett kezelésre; ha a HPR legfeljebb 46 értéket mutatott, a

betegeket továbbra is napi 75 mg klopidozgréllal kezelték 11,5 hónapig. Így az irányított deeszkalációs vizsgálati karban prasugrelt (40%) és klopidozgrélt (60%) kapó betegek egyaránt voltak. Minden beteg továbbra is kapott aszpirint egyéves követés mellett.

Az elsődleges végpont (kardiovaszkuláris halál, miokardiális infarktus, stroke és BARC szerinti 2 értéket elérő vagy meghaladó vérzés összesített előfordulása 12 hónap elteltével) elérése non-inferioritást mutatott. Az irányított deeszkalációs csoportban 95 beteg (7%), illetve a kontrollcsoportban 118 beteg (9%) tapasztalt valamilyen eseményt (betegoldali non-inferioritás = 0,0004). Az irányított deeszkalációs csoportban nem jelentkezett az ischaemiás esemény fokozott összesített kockázata (2,5% a deeszkalációs csoportban szemben a kontrollcsoport 3,2%-ával; betegoldali non-inferioritás = 0,0115), sem a BARC szerinti ≥ 2 értékű fő másodlagos végpont (a deeszkalációs csoportban 5% a kontrollcsoport 6%-ával szemben ($p = 0,23$)). Az összes vérzési esemény (1–5. BARC-kategória) összesített előfordulása 9% (114 esemény) volt az irányított deeszkalációs csoportban szemben a kontrollcsoport 11%-ával (137 esemény) ($p = 0,14$).

Kettős thrombocytaaggregáció-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 megelőzésként klopidozgrél+ASA kombinációval végzett, kettős thrombocytaaggregáció-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; klopidozgrél 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 ≥ 4) vagy akut, minor stroke-ban (NIHSS ≤ 3) szenvedtek. Mindkét csoport beteget nyílt módon (a kezelőorvos döntése alapján 75-300 mg) ASA-t kaptak az 1. napon. A klopidozgrél-ASA kombinációra randomizált betegek 300 mg telítő adag klopidozgrélt kaptak az 1. napon, melyet 75 mg klopidozgrél 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-klopidozgrélt 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 klopidozgrél-ASA csoportban 212 betegnél (8,2%) fordult elő, míg az ASA-csoportban 303 betegnél (11,7%), (relatív hazard [RH]: 0,68; 95%-os konfidencia intervallum [CI]: 0,570-0,81; $P < 0,001$). IS a klopidozgrél-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; $P < 0,001$). Vérzéses stroke 8 betegnél (0,3%) jelentkezett mindkét csoportban. Közepesen súlyos vagy súlyos vérzés 7 betegnél (0,3%) jelentkezett a klopidozgrél-ASA csoportban és 8 betegnél (0,3%) az ASA-csoportban ($P = 0,73$). A bármilyen vérzéses esemény előfordulásának aránya 2,3% volt a klopidozgrél-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; Thrombocyta-orientált gátlás újonnan jelentkező TIA és minor ischaemiás stroke esetén*)

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

Az elsődleges hatásossági végpont a major ischaemiás események (az IS, a MI, vagy a halál, melynek háttérében vascularis ischaemiás esemény állt) előfordulása volt a 90. napon. Ez a klopidoegrél-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 klopidoegrél-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 klopidoegrél-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 klopidoegrél-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 thrombocytaaggregáció-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 thrombocytaaggregáció-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				
		Összesen	1. hét	2. hét	3. hét	
A CHANCE és a POINT vizsgálat végpontjai	Kezelési csoport					
	Major ischaemiás események	ASA (n=5035)	458	330	36	21
		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 klopidoegrél- és ASA-kezelés.

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

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

dokumentált perifériás érbetegség. Az átlagos CHADS₂ (a pitvarfibrilláló betegeknél a stroke kockázatát jelző) pontszám 2,0 volt (tartomány: 0-6).

A betegek elsődleges kizárási kritériuma, az utóbbi hat hónapban előforduló pepticus fekélybetegség, korábbi intracerebrális vérzés, jelentős thrombocytopenia (vérlemezkeszám < 50 x 10⁹/l), klopidozról 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 képesség, 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 klopidozról + ASA kombinációval kezelt csoportban és 924 (24,4%) a placebo + ASA csoportban (11,1%-os relatív kockázatsökkenés; 95%-os CI: 2,4%-19,1%; p = 0,013). Ennek hátterében elsősorban a stroke előfordulásának nagymértékű csökkenése áll. A klopidozról + ASA kezelésben részesülő betegek között 296-nál (7,8%), a placebo + ASA kezelést kapó betegek között 408-nál (10,8%) következett be stroke (28,4%-os relatív kockázatsökkenés; 95%-os CI: 16,8%-38,3%; p = 0,00001).

Gyermekek és serdülők

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

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

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

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A 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 plazma proteinekhez (98% ill. 94%). In vitro a kötődés nem telítő, széles koncentrációhatárokon belül.

Biotranszformáció

A klopidoegrélt 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 karboxilsavszármazék (85%-a keringő metabolitoknak) az eredménye, míg a másikat több citokróm P450 mediálja. A klopidoegrél először egy 2-oxo-klopidoegrél intermedier metabolittá 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 adását követően kétszerese a négy napon át alkalmazott 75 mg-os fenntartó dózisénak. A C_{max} 30-60 perccel az alkalmazást követően alakul ki.

Elimináció

^{14}C -jelzett klopidoegrél per os alkalmazása után 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-klopidoegrél intermedier kialakításában érintett. A klopidoegrél aktív metabolit farmakokinetikai és thrombocyta-aggregáció gátló hatása, amint az *ex vivo* thrombocyta-aggregációs vizsgálatokban mérhető volt, függ a CYP2C19 genotípustól.

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

Egy keresztezett elrendezésű, 40 egészséges személyen akik közül 10-10 fő a négy CYP2C19 metabolizáló csoportba tartozott (nagyon gyorsan, extenzíven, közepesen és gyengén metabolizáló csoport) végzett klinikai vizsgálatban a 300 mg-os telítő dózist követő 75 mg/nap-os, illetve a 600 mg-os telítő dózist követő 150 mg/nap-os adag 5 napon át történő adása mellett (dinamikus egyensúlyi állapotban) értékelték a klopidoegrél farmakokinetikáját és vérlemezkékre gyakorolt hatását. A CYP2C19-et nagyon gyorsan, extenzíven és közepesen metabolizáló csoportok közt az aktív metabolit-expozíció és az átlagos thrombocyta-aggregáció gátlás (IPA) tekintetében nem volt lényeges különbség. Az extenzíven metabolizálókhoz képest a gyengén metabolizálók esetén 63-71 %-kal csökkent az aktív metabolit-expozíció. A 300 mg/75 mg adagolási módot követően, a gyengén metabolizálók esetén az átlagos IPA-ban kifejezett (5 μ M ADP) thrombocyta-gátló hatás 24 %-kal (24 óra) és 37 %-kal (5. nap) csökkent, míg az extenzíven metabolizálók esetén az IPA 39 %-kal (24 óra) és 58 %-kal (5. nap) és a közepesen metabolizálóknál 37 %-kal (24 óra) és 60 %-kal (5. nap) csökkent. A 600 mg/150 mg terápiás

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

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

A CYP2C19 genotípusnak a klopidoegrél-vel kezelt betegek klinikai eredményeire gyakorolt hatását prospektív, randomizált, kontrollós vizsgálatok során nem értékelték. Számos retrospektív analízis és több publikált kohorsz-vizsgálat is van azonban, ami ezt a hatását olyan, klopidoegrél-vel 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 TRITONTIMI 38 és 3 kohorsz vizsgálatban (Collet, Sibbing, Giusti) a közepesen vagy gyengén metabolizálókból álló, kombinált csoportban magasabb volt a kardiovaszkuláris események (halál, myocardialis infarctus és stroke) vagy a stent-trombózis aránya, mint a gyorsan metabolizálóknál.

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

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

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

Speciális betegcsoportok

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

Vesekárosodás

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

Májkárosodás

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

Rassz

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

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Patkányban és majomban végzett nem klinikai jellegű vizsgálatokban a leggyakrabban megfigyelt hatások a májelváltozások voltak. Ezek az adatok a 75 mg/nap humán adagot legalább 25-szörösével meghaladó dózisok esetén fordultak elő, a máj metabolizáló enzimjeire gyakorolt hatás következményeiként. A klopidogrél 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 klopidogrél 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 klopidogrél 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 klopidogrél enyhén késleltette az utódok fejlődését. Izotóppal jelzett klopidogréllel 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

Mag:

hidroxipropilcellulóz (E463)
mannit (E421)
kroszpovidon (A típus)
citromsav, monohidrát
makrogol 6000
mikrokristályos cellulóz
sztearinsav
talkum

Filmbevonat:

hipromellóz (E464)
laktóz-monohidrát
triacetin (E1518)
titán-dioxid (E171)
vörös vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

PVC/PE/PVDC/Alu buboréksomagolásban legfeljebb 25°C-on tárolandó.
Alu/Alu buboréksomagolásban ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Fehér PVC/PE/PVDC-alumínium buborékfólia
7, 14, 28, 30, 30x1 (egységadagos), 50, 50x1 (egységadagos), 56, 84, 90, illetve 100 filmtablettát tartalmazó doboz.

PA/ALL/PVC-alumínium fóliából készült buboréksomagolás.
7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90 vagy 100 filmtablettát tartalmazó doboz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

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

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Viatrix Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Írország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/09/568/001 7 db filmtabletta PVC/PE/PVDC/Alu buboréksomagolásban dobozonként
EU/1/09/568/002 14 db filmtabletta PVC/PE/PVDC/Alu buboréksomagolásban dobozonként
EU/1/09/568/003 28 db filmtabletta PVC/PE/PVDC/Alu buboréksomagolásban dobozonként
EU/1/09/568/004 30 db filmtabletta PVC/PE/PVDC/Alu buboréksomagolásban dobozonként
EU/1/09/568/005 50 db filmtabletta PVC/PE/PVDC/Alu buboréksomagolásban dobozonként
EU/1/09/568/006 56 db filmtabletta PVC/PE/PVDC/Alu buboréksomagolásban dobozonként
EU/1/09/568/007 84 db filmtabletta PVC/PE/PVDC/Alu buboréksomagolásban dobozonként
EU/1/09/568/008 90 db filmtabletta PVC/PE/PVDC/Alu buboréksomagolásban dobozonként
EU/1/09/568/009 100 db filmtabletta PVC/PE/PVDC/Alu buboréksomagolásban dobozonként
EU/1/09/568/010 7 db filmtabletta PA/ALL/PVC/Alu buboréksomagolásban dobozonként
EU/1/09/568/011 14 db filmtabletta PA/ALL/PVC/Alu buboréksomagolásban dobozonként
EU/1/09/568/012 28 db filmtabletta PA/ALL/PVC/Alu buboréksomagolásban dobozonként
EU/1/09/568/013 30 db filmtabletta PA/ALL/PVC/Alu buboréksomagolásban dobozonként
EU/1/09/568/014 50 db filmtabletta PA/ALL/PVC/Alu buboréksomagolásban dobozonként
EU/1/09/568/015 56 db filmtabletta PA/ALL/PVC/Alu buboréksomagolásban dobozonként
EU/1/09/568/016 84 db filmtabletta PA/ALL/PVC/Alu buboréksomagolásban dobozonként
EU/1/09/568/017 90 db filmtabletta PA/ALL/PVC/Alu buboréksomagolásban dobozonként
EU/1/09/568/018 100 db filmtabletta PA/ALL/PVC/Alu buboréksomagolásban dobozonként
EU/1/09/568/019 30 x 1 db filmtabletta PVC/PE/PVDC/Alu buboréksomagolásban dobozonként
EU/1/09/568/020 50 x 1 db filmtabletta PVC/PE/PVDC/Alu buboréksomagolásban dobozonként

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2009. október 16.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2014. 09.18

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

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion
15351 Pallini Attiki
Görögország

Pharmathen International S.A
Industrial Park Sapes
Rodopi Prefecture, Block No 5
Rodopi 69300
Görögország

A gyógyszer nyomtatott betegtájékoztatóján fel kell tüntetni az adott gyártási tétel felszabadításáért felelős gyártó nevét és címét.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

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

A forgalomba hozatali engedély jogosultja az erre a termékre vonatkozó PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia- időpontok listája (EURD lista) 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

Kartondoboz PVC/PE/PVDC/alumínium buborékfóliához

1. A GYÓGYSZER NEVE

Clopidogrel Viatris 75 mg filmdoboz
Klopidogrel

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

75 mg klopidogrelt tartalmaz (bezilát formájában) filmdobozként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt is tartalmaz. További információkat lásd a betegtájékoztatóban.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

7 db filmdoboz
14 db filmdoboz
28 db filmdoboz
30 db filmdoboz
50 db filmdoboz
56 db filmdoboz
84 db filmdoboz
90 db filmdoboz
100 db filmdoboz
30 x 1 db filmdoboz
50 x 1 db filmdoboz

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

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

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

Legfeljebb 25°C-on 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**

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/09/568/001-009
EU/1/09/568/019-020

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 Viartis 75 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC: {szám}
SN: {szám}
NN: {szám}

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**KARTONDOBOZ PA/ALL/PVC/ALUMÍNIUM BUBORÉKFÓLIÁHOZ****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Clopidogrel Viatris 75 mg filmdoboz
Klopidogrel

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

75 mg klopidogrelt tartalmaz (bezilát formájában) filmdobozként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt is tartalmaz. További információkat lásd a betegtájékoztatóban.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

7 db filmdoboz
14 db filmdoboz
28 db filmdoboz
30 db filmdoboz
50 db filmdoboz
56 db filmdoboz
84 db filmdoboz
90 db filmdoboz
100 db filmdoboz

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

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

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

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/09/568/010-018

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 Viartis 75 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC: {szám}
SN: {szám}
NN: {szám}

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A SZALAGFÓLIÁN FELTÜNTETENDŐ ADATOK
BUBORÉKCSOMAGOLÁSOK

1. A GYÓGYSZER NEVE

Clopidogrel Viatris 75 mg filmtabletta
Klopidogrel

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Viatris Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Clopidogrel Viatris 75 mg filmtabletta klopidogrél

Mielőtt elkezdené 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. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Clopidogrel Viatris 75 mg filmtabletta és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Clopidogrel Viatris 75 mg filmtabletta szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Clopidogrel Viatris 75 mg filmtablettát?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Clopidogrel Viatris 75 mg filmtablettát tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Clopidogrel Viatris 75 mg filmtabletta és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Clopidogrel Viatris klopidogrél tartalmaz és a vérlemezkék ellen ható gyógyszerek csoportjába tartozik. A vérlemezkék a vérben található nagyon apró alakos elemek, melyek a vérárvadásakor összetapadnak. A vérlemezke ellen ható gyógyszerek, az összetapadást megakadályozva, csökkentik a vérrögképződés lehetőségét (ezt a folyamatot trombózisnak nevezik).

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

A Clopidogrel Viatris 75 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 (sztent) 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 zavarnak 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 meglévő további növekedését. Kezelőorvosának tájékoztatnia kell Önt, hogy ennek az állapotnak a kezelésében az „orális antikoagulánsok” hatékonyabbak, mint az acetilszalicilsav vagy a Clopidogrel Viatris és

acetilszalicilsav kombináció. Kezelőorvosának a Clopidogrel Viatrist és az acetilszalicilsavat együtt kell felírnia Önnek abban az esetben, ha nem szedhet „orális antikoagulánsokat”.

2. Tudnivalók a Clopidogrel Viatris 75 mg filtabletta szedése előtt

Ne szedje a Clopidogrel Viatris 75 mg filtablettát:

- ha allergiás (túlérzékeny) a klopidozrére vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére;
- ha olyan betegsége van, ami jelenleg vérzést okoz, (pl. a gyomorfekély vagy agyvérzés)
- ha súlyos májbetegségben szenved.

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

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Ha az alább felsorolt állapotok közül bármelyik vonatkozik Önre, akkor erről tájékoztatnia kell kezelőorvosát a Clopidogrel Viatris szedésének megkezdése előtt:

- ha Önnél vérzésveszély áll fenn:
 - ami belső vérzés (pl. gyomorfekély) kockázatát jelentő kóros állapot
 - vérképzőszervi zavar, amely belső vérzés kockázatával jár (vérzés a szervezet bármelyik szövetében, szervében vagy ízületében)
 - friss, súlyos sérülés
 - friss sebészeti beavatkozás (fogászati is)
 - a következő hét napban tervezett sebészeti beavatkozás (fogászati is)
- ha az elmúlt 7 napban az egyik agyi artériájában elzáródás volt (érelzáródás 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 Viatris-kezelés alatt:

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

Gyermekek és serdülők

Ne adja ezt a gyógyszert gyermekeknek, mert nem hat.

Egyéb gyógyszerek és a Clopidogrel Viatris

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

Kifejezetten tájékoztassa orvosát, ha Ön az alábbiak közül valamilyen gyógyszert szed:

- 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 gyulladással 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) fertőzések 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 fájdalom (instabil angina vagy szívroham), enyhe fokú, átmeneti agyi keringési zavara vagy vérkeringési zavar okozta szélütése volt, a Clopidogrel Viatrist acetilszalicilsavval együtt rendelik. Ezt a vegyületet több fájdalom-, és lázcsillapító gyógyszer is tartalmazza. Alkalmankénti acetilszalicilsav bevétele (ha 24 óra alatt nem több mint 1000 mg) általában nem okoz gondot, de a más okból történő, tartós szedését meg kell beszélni a kezelőorvosával.

A Clopidogrel Viatris egyidejű alkalmazása étellel és itallal

A Clopidogrel Viatris étellel együtt vagy anélkül is bevehető.

Terhesség és szoptatás

Terhesség alatt lehetőleg ne alkalmazza ezt a gyógyszert.

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

A készítmény alkalmazása alatt a szoptatás nem javasolt.

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

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

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Clopidogrel Viatris 75 mg filmtabletta valószínűleg nem befolyásolja a gépjárművezetéshez vagy a gépekkel történő munkavégzéshez szükséges képességeket.

A Clopidogrel Viatris 75 mg filmtabletta laktózt tartalmaz

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra (pl. laktóz) érzékeny, keresse fel kezelőorvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

3. Hogyan kell szedni a Clopidogrel Viatris 75 mg filmtablettát

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

A javasolt napi adag, ideértve a pitvarremegésben (a szívritmuszavar egy fajtája) szenvedő betegeket is, egy 75 mg-os Clopidogrel Viatris tablettát, 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 Viatrist (4 vagy 8 darab 75 mg-os tablettát) rendelhet. Ezt követően a javasolt napi adag egy 75 mg-os Clopidogrel Viatris tablettát, a fent leírt módon.

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

A Clopidogrel Viatrist a kezelőorvosa által előírt ideig kell szednie.

Ha az előírtnál több Clopidogrel Viatris 75 mg filmtablettát vett be

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

Ha elfelejtette bevenni a Clopidogrel Viatris 75 mg filmtablettát

Ha elfelejtette bevenni a Clopidogrel Viatris adagját, 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 a következő egyszeres adagot a szokásos időpontban vegye be. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott tablettát pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Clopidogrel Viatris 75 mg filmtablettát szedését

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

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

4. Lehetséges mellékhatások

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

Azonnal keresse fel kezelőorvosát, ha:

- láz, fertőzés tünetei vagy nagyfokú fáradtság jelentkeznek. Ezeknek a háttérben bizonyos vérszámok ritkán előforduló csökkenése állhat;
- májműködés zavarára utaló tünetek jelentkeznek, mint például a bőr és/vagy a szem sárgás elszíneződése (sárgaság), vérzés, mely a bőr alatt apró, piros, tühegynyi pontokként jelenik meg és/vagy zavartság (lásd 2. pont „Figyelmeztetések és óvintézkedések”);
- szájüregi duzzanat vagy bőrelváltozások, mint például kiütések, viszketés, hólyagos bőrelváltozások. Ezek allergiás reakciók tünetei lehetnek.

A Clopidogrel Viatris 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 bevérzését, koponyaűri vérzést, tüdő- vagy ízületi vérzést jelentettek.

Ha azt tapasztalja, hogy a Clopidogrel Viatris szedése közben hosszabb ideig tart a vérzés

Ha megvágja magát, vagy megsérül, a szokásosnál hosszabb ideig tarthat a vérzés elállítása. Ez összefüggésben van a gyógyszer hatásával, mely megakadályozza a vérrögök kialakulását. Kisebb vágásoknak, sérüléseknek, pl. megvágja magát valamivel, akár borotválkozás közben is, általában nincs különösebb jelentősége. Ugyanakkor, ha vérzése miatt aggódik, azonnal keresse fel kezelőorvosát (lásd „Figyelmeztetések és óvintézkedések” című 2. pontot).

Az egyéb mellékhatások közé tartoznak:

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

Hasmenés, hasi fájdalom, emésztési zavar vagy gyomorégés

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

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

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

Forgó jellegű szédülés, megnagyobbodott emlők férfiaknál.

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

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

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

Mellkasi és hasi fájdalommal járó túlérzékenységi reakciók, tartós, alacsony vércukorszinttel kapcsolatos tünetek.

Emellett kezelőorvosa eltéréseket észlelhet a vér és vizeletvizsgálati eredményeiben.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban 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 Viatris 75 mg filmtablettát tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

Kérjük, a tárolási körülményekre vonatkozóan olvassa el a dobozon feltüntetett információkat.

Ha a Clopidogrel Viatris PVC/PE/PVDC/Alu buboréksomagolásba csomagolt, legfeljebb 25°C-on tárolandó.

Ha a Clopidogrel Viatris Alu/Alu buboréksomagolásba csomagolt, nem igényel különleges tárolást.

Ne alkalmazza a gyógyszert, ha a bomlás látható jeleit észleli.

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 Viatris 75 mg filmtabletta

A készítmény hatóanyaga a klopidoгрél. Minden filmtabletta 75 mg klopidoгрélt (bezilát formájában) tartalmaz.

Egyéb összetevők (lásd 2. pont „A Clopidogrel Viatris 75 mg filmtabletta laktózt tartalmaz”):

Tablettamag: hidroxipropilcellulóz (E463), mannit (E421), kroszpovidon (A típus), citromsav monohidrát, mikrokristályos cellulóz, makrogol 6000, sztearinsav, talcum

Tablettabevonat: laktóz-monohidrát (tejcukor), hipromellóz (E464), triacetin (E1518), vörös vas-oxid (E172), titán-dioxid (E171).

Milyen a Clopidogrel Viatris 75 mg filmtabletta külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Clopidogrel Viatris 75 mg filmtabletta rózsaszín, kerek és mindkét oldalán domború felületű.

- Kartondobozban, PVC/PE/PVDC-alumínium buborékfóliában 7, 14, 28, 30, 30x1 (egységadagos), 50, 50x1 (egységadagos), 56, 84, 90 vagy 100 filmtablettát forgalmaznak, vagy
- Kartondobozban, PA/ALL/PVC-alumínium buborékfóliában 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90 vagy 100 filmtablettát forgalmaznak.

Nem feltétlenül mindegyik kiserelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártók:

Forgalomba hozatali engedély jogosultja:

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Írország

Gyártók:

Pharmathen S.A.
6 Dervenakion
15351 Pallini Attiki
Görögország

Pharmathen International S.A
Industrial Park Sapes
Rodopi Prefecture, Block No 5
Rodopi 69300
Görögország

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

Česká republika

Viatrix 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 ΕΠΕ
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: + 39 02 612 46921

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel: + 36 1 465 2100

Malta

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

Nederland

Mylan BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Norge

Viatrix AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

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 s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatrix Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: +357 2220 7700

Sverige

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

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

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.