

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

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Grepid 75 mg filmtabletta

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

75 mg klopidozról filmtablettánként (bezilát formájában).

Ismert hatású segédanyagok:

2,47 mg laktóz filmtablettánként (monohidrát formájában).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Rózsaszín, kerek, bikonvex filmtabletta.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

*Atherothromboticus események másodlagos prevenciója*

A klopidozról javallta:

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

*Atherothromboticus és thromboemboliás események prevenciója pitvarfibrilláció fennállása esetén.*

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

Részletesebb ismertetést lásd 5.1 pont

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

#### Adagolás

- Felnőttek és idősek

A klopidozról egyszeri napi adagja 75 mg.

Akut coronaria szindrómában szenvedő betegekben:

- ST-eleváció nélküli akut coronaria szindróma (instabil angina vagy non-Q myocardialis infarctus), a klopidozól kezelést egyszeri 300 mg telíté adaggal kell kezdeni és 75 mg napi egyszeri adaggal kell folytatni (napi 75-325 mg acetilszalicilsavval [ASA] kombinálva). Tekintettel arra, hogy az ASA magasabb adagjai nagyobb vérzési kockázattal jártak, nem ajánlott a 100 mg napi ASA dózist meghaladni. A kezelés optimális időtartamát még nem állapították meg pontosan. A klinikai vizsgálati adatok a 12 hónapon át történő adagolást támasztják alá, melynek során a legkedvezőbb hatást a 3. hónapban észlelték (lásd 5.1 pont).
- ST-elevációval járó akut myocardialis infarctus: a klopidozól-kezelést 300 mg telíté adaggal kell kezdeni és 75 mg napi egyszeri adaggal kell folytatni, ASA-val kombinálva, trombolitikummal, vagy anélkül. 75 év feletti betegeknek a klopidozól-kezelést telíté adag nélkül kell elkezdeni. A kombinált kezelést a tünetek megjelenése után a lehető legkorábban el kell kezdeni, és legalább 4 hétig kell folytatni. A klopidozól + ASA kombináció 4 héten túli alkalmazásának előnyét ilyen feltételek mellett nem vizsgálták (lásd 5.1 pont)

Pitvarfibrillációban szenvedő betegeknél a klopidozólt napi egyszeri 75 mg-os dózisban kell adni. A klopidozóllal 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 megkétszereznie.
- Gyermekek és serdülők  
A klopidozól hatásossági aggályokra való tekintettel gyermekeknél nem alkalmazható (lásd 5.1 pont).
  - Vesekárosodás  
A terápiás tapasztalat vesekárosodásban szenvedő betegeknél korlátozott (lásd 4.4 pont).
  - Májkárosodás  
A terápiás tapasztalat korlátozott klopidozól közepesen súlyos májbetegségben szenvedő betegeknél történő alkalmazásáról, akikben 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 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Súlyos májkárosodás.
- Aktív patológiás vérzés, úgymint gyomorfekély vagy koponyaűri vérzés.

#### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

*Vérzés és hematológiai betegségek és tünetek*

A vérzés és a hematológiai mellékhatások nemkívánatos 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 betegeknél és ASA,

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

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

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

#### *Thromboticus thrombocytopeniás purpura (TTP)*

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

#### *Szerzett haemophilia*

Szerzett haemophilia eseteiről számoltak be klopidozról kezelést követően.

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

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

#### *Friss ischaemiás stroke*

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

#### *Citokróm P450 2C19 (CYP2C19)*

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

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

#### *CYP2C8-szubsztrátok*

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

#### *Tienopiridinek közötti keresztreakciók*

Vizsgálni kell a betegek tienopiridinekkel (mint a klopidozról, tiklopidin, prazugrél) szembeni túlérzékenységre vonatkozó anamnézist, mivel beszámoltak tienopiridinek közötti allergiás kereszt-reaktivitásról (lásd 4.8 pont). A tienopiridinek olyan közepesen súlyos vagy súlyos allergiás reakciókat okozhatnak, mint a bőrkiütés, angiooedema vagy haematológiai keresztreakciók, mint például a thrombocytopenia és neutropenia. Azoknál a betegeknél, akiknél korábban allergiás reakció

és/vagy hematológiai reakció alakult ki egy tienopiridinre, nagyobb lehet egy másik tienopiridinre adott ugyanolyan vagy másmilyen reakció kialakulásának a kockázata. A tienopiridinekre ismert allergiás betegeknél a túlérzékenyég jeleinek figyelése javasolt.

#### *Vesekárosodás*

A terápiás tapasztalat vesekárosodásban szenvedő betegeknél korlátozott. Ezért klopidoгрél alkalmazása esetén óvatosság ajánlott ezen betegek esetében (lásd 4.2 pont).

#### *Májkárosodás*

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

#### *Segédanyagok*

A Grepid laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktázhányban 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:* klopidoгрél és orális antikoagulánsok együttadása nem ajánlott, mivel növelheti a vérzések erősségét (lásd 4.4 pont). Bár a napi 75 mg-os dózisban alkalmazott klopidoгрél a hosszútávú warfarin-kezelésben részesülő betegeknél nem módosította az S-warfarin farmakokinetikáját vagy a Nemzetközi Normalizált Rátát (INR), de a hemosztázisra gyakorolt, egymástól független hatásuk következtében a klopidoгрél és a warfarin együttes alkalmazása növeli a vérzéses szövödmények kialakulásának kockázatát.

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

*Acetilszalícilsav (ASA):* az ASA nem változtatja meg az ADP-indukálta thrombocytá aggregáció klopidoгрél által közvetített gátlását, azonban a klopidoгрél fokozta az ASA kollagén indukálta thrombocytá aggregációra kifejtett hatását. Mindamellet egy napig együttesen adott napi kétszer 500 mg ASA nem növelte szignifikánsan a klopidoгрél által meghosszabbított vérzési időt.

Farmakodinámiás interakció lehetséges az ASA és a klopidoгрél között, ami a vérzések fokozott kockázatához vezet. Ezért együttadásuk során fokozott elővigyázatosság szükséges. (lásd 4.4 pont). Ugyanakkor, egy évig együtt adagoltak klopidoгрélt és ASA-t (lásd 5.1 pont).

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

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

*Nem szteroid gyulladásgátlók (NSAID-ok):* egészséges önkéntesekkel végzett klinikai vizsgálatban klopidoгрél 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 klopidogrélt 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 thrombocytá aktivációra és növelik a vérzés kockázatát, az SSRI-k és a klopidogrélt egyidejű alkalmazása óvatosságot igényel.

*Egyéb együttadott gyógyszerek:*

Tekintettel arra, hogy a klopidogrélt részben a CYP2C19-en metabolizálódik aktív metabolitjává, ezért az ennek az enzimnek a működését gátló gyógyszerek alkalmazása várhatóan a klopidogrélt aktív metabolitjának alacsonyabb gyógyszer szintjét eredményezi. Ennek az interakciónak bizonytalan a klinikai jelentősége. Óvatosságból az erős vagy közepesen erős CYP2C19-inhibitorok együttes alkalmazását kerülni kell (lásd 4.4 és 5.2 pont).

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

*Proton-pumpa gátlók (PPI/proton pump inhibitors):*

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

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 klopidogréllal történő együttadása nem javasolt (lásd 4.4 pont).

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

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

Nincs bizonyíték arra vonatkozóan, hogy egyéb savcsökkentők, mint pl. H<sub>2</sub>-gátlók vagy antacidumok befolyásolnák a klopidogrélt thrombocytá-aggregáció gátló hatását.

*Egyéb gyógyszerek:*

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

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

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

CYP2C8-szubsztrát gyógyszerek: Egészséges önkénteseknél kimutatták, hogy a klopidogrélt emeli a repaglinid-expozíciót. *In vitro* vizsgálatok kimutatták, hogy a repaglinid-expozíció emelkedése a klopidogrélt glukuronid metabolitja által okozott CYP2C8-gátlásnak tulajdonítható. Az emelkedett plazmakoncentrációk miatt a klopidogrélt óvatosan alkalmazható olyan gyógyszerekkel, melyek

elsődlegesen CYP2C8 metabolizmus útján választódnak ki (például repaglinid, paklitaxel) (lásd 4.4 pont).

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

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

##### *Terhesség*

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

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

##### *Szoptatás*

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

##### *Termékenység*

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

#### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

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

#### **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

##### *A biztonságossági profil összefoglalása*

A klopidoegrél biztonságosságát több mint 44 000, a klinikai vizsgálatokban részt vett betegen vizsgálták, közülük 12000-et egy évig vagy annál tovább kezeltek. A CAPRIE-vizsgálatban a 75 mg/nap klopidoegrél és 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 után a vérzés volt a leggyakoribb mellékhatás, ezt leggyakrabban a kezelés első hónapjában jelentették.

A CAPRIE-vizsgálatban mind a klopidoegréllel, mind az ASA-val kezelt betegekben a vérzések átlagos előfordulási gyakorisága 9,3% volt. A súlyos esetek előfordulási gyakorisága hasonló volt a klopidoegrél és az ASA esetében.

A CURE-vizsgálatban, a coronária arteria bypass graft műtétet követő 7 napon belül a klopidoegrél plusz ASA-kezelés mellett nem volt több súlyos vérzés azokban a betegekben, akik a kezelést több mint öt nappal a műtét előtt befejezték. Azokban a betegekben, akik a bypass graft műtétet megelőző öt napon belül is folytatták a kezelést, az esemény előfordulási aránya 9,6% volt a klopidoegrél plusz ASA és 6,3% a placebo plusz ASA csoportban.

A CLARITY-vizsgálatban a klopidogrél 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 vérzékes szövődmények kialakulásának aránya a klopidogrél + ASA--csoportban nagyobbak bizonyult, mint a placebo + ASA-csoportban (6,7 % versus 4,3%). A jelentős vérzékes események a legtöbb esetben mindkét csoportban extracraniális eredetűek voltak (5,3% a klopidogrél + ASA csoportban; 3,5% a placebo + ASA-csoportban), és főként a tápcsatornából származtak (3,5% vs. 1,8%). Több volt az intracraniális vérzés a klopidogrél + 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 klopidogrél + ASA csoportban illetve 0,7% a placebo + ASA-csoportban) valamint a vérzékes 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				Klopidogréllal szemben jelentkező túlérzékenységi reakció során előforduló Kounis szindróma (allergiás eredetű vasospasticus angina / allergiás eredetű myocardialis infarctus) *
Immunrendszeri betegségek és tünetek				Szérumbetegség, anafilaktoid reakciók, tienopiridinek (mint a tiklopidin, a prasugrel) közötti kereszt-reaktív gyógyszer túlérzékenység (lásd 4.4 pont)*, inzulin autoimmun szindróma, ami súlyos hypoglicaemiához vezethet, különösen HLA DRA4 altípusú betegeknel (gyakoribb a japán populációban)*
Pszichiátriai kórképek				Hallucinációk, konfúzió
Idegrendszeri betegségek és tünetek		Intracranialis vérzés (néhány esetet 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	

Szervrendszer	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka, nem ismert*
Érbetegségek és tünetek	Haematoma,			Súlyos vérzés, műtéti sebek vérzése, vasculitis, hypotensio
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Orrvérzés			Légzőrendszeri vérzés,(vérköpés, tüdővérzés) brochospasmus, interstitialis pneumonia, 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
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei	Bőrvérzés	Bőrkiütés, viszketés, bőrvérzés (purpura)		Dermatitis bullosa (erythema multiforme, Stevens-Johnson szindróma, toxikus epidermális necrolysis, akut generalizált exanthematosus pustulosis (AGEP)), angioödéma, gyógyszer- okozta túlérzékenységi szindróma, eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszer- okozta bőrkiütés (DRESS), eythematosus vagy exfoliatív bőrkiütés, urticaria, ekcéma és lichen planus,
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek 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

Szervrendszer	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka, nem ismert*
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók:	Vérzés a beavatkozás helyén			Láz
Laboratóriumi vizsgálatok eredményei		Megnyúlt vérzési idő, csökkent neutrofil- és thrombocytaszám		

\*A klopidoгрéllal kapcsolatos, „nem ismert” gyakoriságú információ.

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

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

## 4.9 Túladagolás

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

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

## 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Antitrombotikus szerek, thrombocytá aggregáció-gátlók kivéve a heparint, ATC: B01A C04.

#### *Hatásmechanizmus*

A klopidoгрéllal egy prodrug, melynek egyik metabolitja a thrombocytá-aggregációt gátolja. A klopidoгрéllal a CYP450 enzimeknek kell lebontaniuk ahhoz, hogy a thrombocytá-aggregációt gátló aktív metabolit alakuljon ki. A klopidoгрéllal aktív metabolitja szelektíven gátolja az adozin-difoszfát (ADP) kötődését a thrombocytá P2Y<sub>12</sub>-receptorához, és az ezt követő – ADP-közvetített – glikoprotein GPIIb/IIIa-komplex aktiválódást, ilyen módon gátolva a thrombocytá-aggregációt. Az irreverzibilis kötődésnek köszönhetően, a klopidoгрéllal-hatásnak kitett vérlemezkéken fennmaradó élettartamukra (kb. 7-10 nap) a hatás megmarad, így a normális thrombocytá-működés a thrombocytá turnover-nek megfelelő ütemben áll helyre. Az ADP-n kívül, egyéb agonisták által okozott thrombocytá-aggregáció is gátolható a kibocsátott ADP thrombocytá-aktivációt fokozó hatásának gátlásával.

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

#### *Farmakodinámiás hatások*

Napi 75 mg adagok ismételt adagolása az első naptól kezdve lényegesen gátolta az ADP-indukálta thrombocytá aggregációt; ez a hatás fokozatosan növekedett és a 3-7. nap között alakult ki az

egyensúlyi állapot. Ebben az egyensúlyi állapotban az átlag gátlási szint 75 mg napi adag mellett 40% és 60% között volt. Fokozatosan, általában 5 nappal a kezelés megszakítása után állt vissza az alapértékre a thrombocyta aggregáció és a vérzési idő.

### *Klinikai hatásosság és biztonságosság*

A klopidoгрél biztonságosságát és hatásosságát 5 kettős-vak klinikai vizsgálatban értékelték, melyekbe több mint 88 000 beteget vontak be: a CAPRIE-vizsgálat (a klopidoгрél és az ASA összehasonlítása), és a CURE-, CLARITY-, COMMIT- és ACTIVE-Avizsgálatok (a klopidoгрél 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), ischaemiás stroke (7. nap és 6. hónap között) vagy igazolt perifériás artériás betegség (PAD) formájában nyilvánult meg. A betegeket randomizáltan 75 mg/nap klopidoгрéllal vagy 325 mg/nap ASA-val kezelték és 1-3 éven át figyelték meg. A myocardialis infarctus alcsoportban a legtöbb beteg az akut myocardialis infarctust követő néhány napon ASA-t kapott.

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

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

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

### *Akut coronaria szindróma*

A CURE-vizsgálatban 12 562 ST-elevációval nem járó, akut coronaria szindrómás (instabil angina és non-Q myocardialis infarctus) beteget vizsgáltak, akiket az akut mellkasi fájdalom vagy az ischaemiának megfelelő klinikai tünetek jelentkezése után 24 órán belül választottak be a vizsgálatba. Azok a betegek feleltek meg a 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 klopidoгрéllal (300 mg telítődózis, majd 75 mg/nap,  $n=6259$ ) vagy placebóval ( $n=6303$ ), és mindkét csoportot ASA (75-325 mg/nap) és más standard terápiával kombinálva kezelték. A betegek kezelése 1 évig tartott. A CURE-ban 823 (6,6%) beteg kapott GPIIb/IIIa receptor antagonistát is. A betegek több mint 90%-a részesült heparin kezelésben, és az együttadott heparin nem befolyásolta szignifikáns mértékben a klopidoгрél és placebo csoport között a vérzések relatív előfordulási arányát.

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

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

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

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

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

A klopidozról biztonságosságát és hatásosságát ST- elevációval járó akut myocardialis infarctusban szenvedő betegekben, 2 randomizált, placebo-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 placebót ( $n=1739$ ) kaptak, mindkettőt ASA-val (150-325 mg telítő adag, majd 75-162 mg/nap), fibrinolitikus szerrel, és amikor az helyes volt, heparinnal kombinálva. A betegek követése 30 napig tartott. Az elsődleges összetett végpont egy, az infarctussal összefüggésben elzárt arteria képének megjelenése az elbocsátás előtti angiogramon, vagy halál, vagy a coronarográfia előtti ismételt myocardialis infarctus volt. Azoknál a betegekben, akiknél nem volt angiográfia, az elsődleges végpont a halál vagy az ismételt myocardialis infarctus volt a 8. napig vagy a kórházi elbocsátásig. A betegpopuláció 19,7%-a nő volt és 29,2%-a  $\geq 65$  éves. Összesen a betegek 99,7%-a részesült fibrinolitikus (fibrin-specifikus: 68,7%, nem fibrin-specifikus: 31,1%), 89,5 % heparin, 78,7% béta-blokkoló, 54,7% ACE-gátló és 63% sztatín kezelésben.

A klopidoгрél-csoport betegeinek 15%-a és a placebo-csoport betegeinek 21,7%-a érte el az elsődleges végpontot, ami a klopidoгрél javára 6,7% abszolút csökkenést és a valószínűség 36%-os csökkenését (95% CI: 24, 47%;  $p < 0,001$ ) jelenti, főként az infarctus következtében elzárt 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  $2 \times 2$  faktoriális COMMIT-vizsgálatban 45 852 beteget vizsgáltak, akiknél 24 órán belül EKG eltérésekkel (úgy mint ST eleváció, ST depresszió vagy balszárblokk) igazolt myocardialis infarctusra utaló tünetek jelentkeztek. A betegek klopidoгрélt (75 mg/nap,  $n=22\ 961$ ) vagy placebót ( $n=22\ 891$ ) kaptak, ASA-val (162 mg/nap) kombinálva 28 napig vagy a kórházi elbocsátásig. Az együttes elsődleges (co-primary) végpont a bármely okból bekövetkezett halál és az ismételt fellépő infarctus, stroke és halál első előfordulása volt. A betegpopuláció 27,8%-a nő volt, 58,8%-a  $\geq 65$  év ( $26\% \geq 70$  év) és 54,5% részesült fibrinolitikus kezelésben.

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

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

Egy erősebb P2Y<sub>12</sub> receptorgátlóról klopidoгрélre való váltást értékelték acetil-szalicilsav mellett, az ACS akut fázisában, két randomizált, vizsgáló által szponzorált (investigator-sponsored study, ISS) – TOPIC és a TOPIC-ACS – vizsgálatban, a kezelés kimenetelére vonatkozó adatokkal együtt.

Az erősebb P2Y<sub>12</sub> gátló, ticagrelor és prasugrel adta klinikai előny, a pivotális vizsgálataikban a visszatérő ischaemiás események [köztük az akut és szubakut stent-trombózis (ST), a myocardialis infarctus, és a sürgős revascularisatio] szignifikáns csökkentésével függ össze. Bár az ischaemiás előny konzisztens volt az első évben, az ACS utáni visszatérő ischaemiás események újbóli előfordulásának nagyobb mértékű csökkenését figyelték meg a kezelés kezdetét követő napokban. Ezzel ellentétben, a post hoc elemzések az erősebb P2Y<sub>12</sub> gátlókkal kapcsolatos vérzési kockázat statisztikailag szignifikáns emelkedését mutatták, elsősorban a fenntartó fázisban, az ACS-t követő első hónapban. A TOPIC és TOPIC-ACS vizsgálatokat úgy tervezték, hogy azt vizsgálják, hogyan csökkenthetők a vérzési események a hatásosság fenntartása mellett.

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

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

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

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

BARC kritériumok szerinti  $\geq 2$  fokozatú vérzések gyakorisága csökkent a deeszkalált DAPT csoportban (4,0%) a változatlan DAPT csoportban észlelt 14,9%-hoz képest ( $p < 0,01$ ). BARC kritériumok szerinti vérzési események 30 betegnél (9,3 %) jelentkeztek a deeszkalált DAPT csoportban és 76 betegnél (23,5%) a változatlan DAPT csoportban ( $p < 0,01$ ).

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

Ebbe a randomizált, nyílt vizsgálatba 2 610 biomarker pozitív, sikeres PCI-n átesett, ACS-ben szenvedő beteget vontak be. A betegek ASA-val kombinációban ( $< 100$  mg/nap), randomizáltan vagy 5 vagy 10 mg/nap prasugrelt (0-14 napig) ( $n=1309$ ), vagy 5 vagy 10 mg/nap prasugrelt (0-7 napig) majd 75 mg/napra deeszkalált adag klopidozgrél (8-14 napig) ( $n=1 309$ ) kaptak. A 14. napon thrombocyta-funkciós vizsgálatot végeztek. A csak prasugrelt kapó betegek kezelését folytatták még 11,5 hónapig.

A deeszkalált adagot kapó betegeknél magas thrombocyta reaktivitás (HPR) vizsgálatot végeztek. Ha a HRP eredmény  $\geq 46$  egység volt, a betegeket visszaállították 5 vagy 10 mg/nap prasugrelre 11,5 hónapig, ha a HRP eredmény  $< 46$  egység volt, a betegek folytatták a 75mg/nap klopidozgrél kezelést 11,5 hónapig. Ezért a felügyelve deeszkalált kezelési karon lévő betegek vagy prasugrelt (40%) vagy klopidozgrél (60%) kaptak. Minden beteg kapott továbbra is acetyl-szalicilsavat és egy évig utánkövezték őket.

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

### *Pitvarfibrilláció*

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

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

Az ACTIVE-A ( $N=7554$ ) egy multicentrikus, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálat volt, amelyben napi 75 mg klopidozgrél + 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 keringéscsökkenés (TIA) vagy nem központi idegrendszeri szisztémás embolia; 45 %-nál kisebb balkamrai ejekciós frakcióval járó balkamra diszfunkció, valamint dokumentált perifériás érbetegség. Az átlagos CHADS<sub>2</sub> (a pitvarfibrilláló betegeknél a stroke kockázatát jelző) pontszám 2,0 volt (tartomány: 0-6).

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

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

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

Azon betegek száma, akiknél bekövetkezett az elsődleges végpont (az első stroke, myocardiális infarctus, nem központi idegrendszeri szisztémás embolia vagy éreredetű halálozás bekövetkeztéig eltelt idő) 832 (22,1%) volt a klopidoegrél + ASA kombinációval kezelt csoportban és 924 (24,4%) a placebo + ASA csoportban (11,1%-os relatív kockázatsökkenés; 95%-os CI: 2,4%-19,1%; p = 0,013). Ennek háttérében elsősorban a stroke előfordulásának nagymértékű csökkenése áll.

A klopidoegrél + 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 klopidoegrélt újszülötteknél és csecsemőknél 0,01; 0,1 majd 0,2 mg/kg-os egymást követő dózisokkal, és csak újszülötteknél a 0,15 mg/kg-os dózissal értékelték. A 0,2 mg/kg adag 49,3%-os átlagos százalékos gátlást ért el (5 μM ADP-indukált thrombocytá aggregáció), amely hasonló volt a napi 75 mg-os adag Grepid-ot szedő felnőtteknél észlelthez.

Egy randomizált, kettős-vak, párhuzamos csoportos vizsgálatban (CLARINET), 906, veleszületett cianotikus szívbetegségben szenvedő gyermekgyógyászati beteg (újszülöttet és csecsemőt), akiknél palliatív szisztémás-pulmonális arteriális shuntöt készítettek, úgy randomizáltak, hogy a műtétig második szakaszáig 0,2 mg/kg klopidoegrélt (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 klopidoegrél-csoportban és 90 [20,5%] a placebo-csoportban) (lásd 4.2 pont). A leggyakrabban jelentett mellékhatás a klopidoegrél- és a placebo-csoportban egyaránt a vérzés volt, azonban nem volt szignifikáns különbség a csoportok között a vérzési arány tekintetében. Ennek a vizsgálatnak a hosszú távú biztonságossági követése során 26 beteg, akiknél még egyéves korukban sem távolították el a shuntöt, 18 hónapos koráig kapott klopidoegrélt. A hosszú távú követés során nem merült fel új biztonságossági aggály.

A CLARINET- és PICOLO-vizsgálatokat a klopidoegrél elkészített oldatával végezték. A felnőtteken végzett relatív biohasznosulási vizsgálatok során a klopidoegrél elkészített oldata hasonló mértékben, fő



keringő (inaktív) metabolitja kissé magasabb arányban szívódott fel a jóváhagyott tablettával összehasonlítva.

## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

### Felszívódás

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

### Eloszlás

In vitro a klopidozról 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 klopidozról a máj nagymértékben metabolizálja. *In vitro* és *in vivo* a klopidozról két fő anyagcsere úton metabolizálódik, az egyik egy észterázok mediálta hidrolízis, ennek egy inaktív karboxilsav-származék (85%-a keringő metabolitoknak) az eredménye, míg a másikat több citokróm P450 mediálja. A klopidozról először egy 2-oxo-klopidozról intermedier metabolittá alakul át. A 2-oxo-klopidozról intermedier metabolit ezt követő átalakulása egy aktív metabolitot, a klopidozról tiol-származékát eredményezi. Az aktív metabolit elsősorban a CYP2C19 izoenzim által keletkezik, számos további CYP izoenzim, köztük a CYP3A4, CYP1A2 és CYP2B6 közreműködésével. Az *in vitro* izolált aktív tiol-származék gyorsan és irreverzibilisen kötődik a vérlemezke receptorokhoz, ilyen módon gátolva a vérlemezke-aggregációt.

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

### Elimináció

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

### Farmakogenetika

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

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

Egy keresztezett elrendezésű, 40 egészséges személyen, akik közül 10-10 fő a négy CYP2C19-metabolizáló csoportba tartozott (nagyon gyorsan, extenzíven, közepesen és gyengén metabolizáló csoport) végzett klinikai vizsgálatban a 300 mg-os telítő dózist követő 75 mg/nap-os, illetve a 600 mg-os telítő dózist követő 150 mg/nap-os adag 5 napon át történő adása mellett (dinamikus egyensúlyi állapotban) értékelték a klopidozról farmakokinetikáját és vérlemezkékre gyakorolt hatását. A CYP2C19-et nagyon gyorsan, extenzíven és közepesen metabolizáló csoportok közt az aktív metabolit-expozíció és az átlagos thrombocytá-aggregáció gátlás (IPA) tekintetében nem

volt lényeges különbség. Az extenzíven metabolizálókhoz képest a gyengén metabolizálók esetén 63-71%-kal csökkent az aktív metabolit-expozíció. A 300 mg/75 mg adagolási módot követően, a gyengén metabolizálók esetén az átlagos IPA-ban kifejezett (5 µM ADP) thrombocytá-gátló hatás 24%-kal (24 óra) és 37%-kal (5. nap) csökkent, míg az extenzíven metabolizálók esetén az IPA 39%-kal (24 óra) és 58%-kal (5. nap) és a közepesen metabolizálóknál 37%-kal (24 óra) és 60%-kal (5. nap) csökkent. A 600 mg/150 mg terápiás protokollban részesülő gyengén metabolizáló egyének esetén nagyobb aktív metabolit-expozíció volt megfigyelhető, mint a 300 mg/75 mg terápiás protokollban részesülő gyengén metabolizáló csoport esetén. Továbbá, az IPA 32% (24 óra) és 61% (5. nap) volt, ami nagyobb volt, mint a 300 mg/75 mg terápiás protokollban részesülő, gyengén metabolizáló egyének esetén, és hasonló volt a 300 mg/75 mg terápiás protokollban részesülő, egyéb CYP2C19 metabolizáló csoportok esetén. A klinikai végpontvizsgálatok során ezen betegcsoportok számára nem állapítottak meg megfelelő adagolási rendet.

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

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

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

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

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

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

### Speciális betegcsoportok

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

#### *Vesekárosodás*

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

#### *Májkárosodás*

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

#### *Rassz*

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

### 5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Patkányban és majomban végzett nem klinikai jellegű vizsgálatokban a leggyakrabban megfigyelt hatások a májelváltozások voltak. Ezek az adatok a 75 mg/nap humán adagot legalább 25-szörösével meghaladó dózisok esetén fordultak elő, a máj metabolizáló enzimjeire gyakorolt hatás következményeiként. A klopidozról terápiai 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 klopidozról 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 klopidozról 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 klopidozról enyhén késleltette az utódok fejlődését. Izotóppal jelzett klopidozréllal végzett specifikus farmakokinetikai vizsgálatokban kimutatták, hogy az eredeti vegyület vagy metabolitjai kiválasztódnak az anyatejbe. Következésképpen közvetlen (enyhe toxicitás) vagy közvetett hatás (ízérzés csökkenése) nem zárható ki.

## 6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

### 6.1 Segédanyagok felsorolása

#### *Tablettamag*

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

#### *Filmbevonat*

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

### 6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

### 6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

#### **6.4 Különleges tárolási előírások**

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

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

Fehér PVC/PE/PVDC-alumínium buborékfólia vagy PA/ALL/PVC-alumínium buborékfólia.  
10, 14, 28, 30, 50, 84, 90, illetve 100 filmtablettát tartalmazó doboz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

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

Nincsenek különleges előírások.

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

Pharmathen S.A.  
6 Dervenakion  
15351 Pallini Attiki  
Görögország

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

EU/1/09/535/001	14	filmtablettát tartalmazó doboz	buborékfólia (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/09/535/002	28	filmtablettát tartalmazó doboz	buborékfólia (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/09/535/003	30	filmtablettát tartalmazó doboz	buborékfólia (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/09/535/004	50	filmtablettát tartalmazó doboz	buborékfólia (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/09/535/005	84	filmtablettát tartalmazó doboz	buborékfólia (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/09/535/006	90	filmtablettát tartalmazó doboz	buborékfólia (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/09/535/007	100	filmtablettát tartalmazó doboz	buborékfólia (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/09/535/008	14	filmtablettát tartalmazó doboz	buborékfólia (alu/alu)
EU/1/09/535/009	28	filmtablettát tartalmazó doboz	buborékfólia (alu/alu)
EU/1/09/535/010	30	filmtablettát tartalmazó doboz	buborékfólia (alu/alu)
EU/1/09/535/011	50	filmtablettát tartalmazó doboz	buborékfólia (alu/alu)
EU/1/09/535/012	84	filmtablettát tartalmazó doboz	buborékfólia (alu/alu)
EU/1/09/535/013	90	filmtablettát tartalmazó doboz	buborékfólia (alu/alu)
EU/1/09/535/014	100	filmtablettát tartalmazó doboz	buborékfólia (alu/alu)
EU/1/09/535/015	10	filmtablettát tartalmazó doboz	buborékfólia (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/09/535/016	28	filmtablettát tartalmazó doboz	buborékfólia (PVC/PE/PVDC/alu), naptári napok

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

Az engedély első kiadásának dátuma 2009. július 28.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2014. április 11.

### **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 GYÁRTÓK**
- 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 GYÁRTÓK**

### 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

Orifarm Generics A/S  
Energivej 15  
5260 Odense S,  
Dánia

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. FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja az erre a termékre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referenciaidőpontok 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**

### **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**Kartondoboz 10, 14, 28, 30, 50, 84, 90 vagy 100 filmtablettát tartalmazó buborékfóliához**

#### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Grepid 75 mg filmtabletta  
klopidogrél

#### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

75 mg klopidogrél (bezilát formájában) filmtablettánként.

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Laktózt is tartalmaz. További információkat lásd a betegtájékoztatóban.

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

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

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

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

#### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, 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

PVC/PE/PVDC/Alu buborécsomagolásban legfeljebb 25°C-on tárolandó.

Vagy

Alu/Alu buborécsomagolásban ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

## 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

Pharmathen S.A.  
6 Dervenakion  
15351 Pallini Attiki  
Görögország

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

EU/1/09/535/001-12

## 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

Grepid 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**

**10, 14, 28, 30, 50, 84, 90 vagy 100 filmtablettát tartalmazó buboréksomagolás**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Grepid 75 mg filmtabletta  
klopidogrél

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

Pharmathen S.A.

**3. LEJÁRATI IDŐ**

Felh.:

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

Naptári napok:

H  
K  
Sze  
Cs  
P  
Szo  
V

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

### Grepid 75 mg filmtabletta klopidogrél

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

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

#### - **A betegtájékoztató tartalma**

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

### **1. Milyen típusú gyógyszer a Grepid és milyen betegségek esetén alkalmazható**

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

A Grepid-et felnőttek szedik, alkalmazásának célja a vérrögképződés (trombusok) megakadályozása az elmeszesedett erekben (artériákban), ez a folyamat az ateroszklerózis, mely ateroszklerotikus eseményekhez vezethet (úgy mint a szélütés, szívroham vagy halál).

Grepid-et 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 rendel (sok gyógyszer tartalmazza ezt a vegyületet, amelyet fájdalom- és lázcsillapításra, valamint a vérrögképződés megakadályozására is használnak).
- szívritmuszavara van, amelyet „pitvarfibrilláció”-nak neveznek, és nem szedhet „orális antikoaguláns” néven ismert gyógyszereket (K-vitamin-antagonisták), amelyek megelőzik az új vérrögök képződését, és megakadályozzák a már meglévőket további növekedését. Kezelőorvosának tájékoztatnia kell Önt, hogy ennek az állapotnak a kezelésében az „orális antikoagulánsok” hatékonyabbak, mint az acetilszalicilsav vagy a Grepid és acetilszalicilsav kombináció. Kezelőorvosának a Grepidet és az acetilszalicilsavat együtt kell felírnia Önnek abban az esetben, ha nem szedhet „orális antikoagulánsokat”.

### **2. Tudnivalók a Grepid szedése előtt**

**Ne szedje a Grepid-et:**

- ha allergiás a klopidoгрélre vagy a gyógyszer (6.pontban felsorolt) egyéb összetevőjére
- ha olyan betegsége van, ami jelenleg vérzést okoz, mint pl. a gyomorfekély vagy koponyaűri vérzés
- ha súlyos májbetegsége van.

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

### **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

Ha az alább felsorolt állapotok közül bármelyik vonatkozik Önre, akkor erről tájékoztatnia kell kezelőorvosát a Grepid bevétele előtt:

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

A Grepid-kezelés alatt:

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

### **Gyermekek és serdülők**

Ne adja ezt a gyógyszert gyermekeknek, mert nem hat..

### **Egyéb gyógyszerek és a Grepid**

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 Grepid alkalmazását, és fordítva.

Mindenképpen tájékoztatnia kell kezelőorvosát, ha az alábbi gyógyszereket alkalmazza:

- olyan gyógyszereket, melyek növelik a vérzés kockázatát, mint például:
  - o szájon át szedett véralvadásgátló (antikoaguláns), vagyis olyan gyógyszer, amely a vérrögzképződést akadályozza,
  - o nem-szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszer, amit az izmok vagy ízületek fájdalmas és/vagy gyulladásos állapotainak kezelésére használnak

- heparin, vagy bármely egyéb injekciós véralvadásgátló gyógyszer,
- tiklopidin, a vérlemezkék összecsapódása ellen ható gyógyszer
- szelektív szerotonin visszavétel gátló gyógyszerek (a teljesség igénye nélkül például a fluoxetin vagy fluvoxamin), amiket általában a depresszió kezelésére alkalmaznak
- gyomorpanaszainak kezelésére omeprazolt, vagy ezomeprazolt szed,
- flukonazolt vagy, vorikonazolt, kap, gombás fertőzések kezelésére
- karbamazepint vagy oxkarbazepint kap az epilepszia bizonyos formájának a kezelésére,
- efavirenzet kap HIV (emberi immunhiány-előidéző vírus) fertőzések kezelésére
- moklobemidet, a depresszió kezelésére használatos gyógyszert kap
- cukorbetegség kezelésére repaglinidet szed,
- daganatos betegség kezelésére paklitaxel kezelést kap.

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

### **Terhesség és szoptatás**

Terhesség alatt lehetőleg ne alkalmazza ezt a készítményt.

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

A készítmény alkalmazása alatt a szoptatás nem javasolt.

Ha Ön szoptató anya, vagy szoptatni szeretne, beszélje kezelőorvosával, mielőtt elkezdené szedni ezt a gyógyszert.

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

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre:**

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

### **A Grepid laktózt tartalmaz**

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

## **3. Hogyan kell szedni a Grepid-et**

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

Az ajánlott adag, az olyan betegeknek is, akik úgynevezett „pitvarfibrilláció”-ban (szabálytalan szívverés) szenvednek, egy 75 mg-os Grepid tabletta naponta egyszer, amelyet szájon át, étkezés közben vagy attól függetlenül, minden nap ugyanabban az időpontban kell bevenni.

Ha súlyos mellkasi fájdalom volt (instabil angina vagy szívroham), kezelőorvosa kezdő adagként 300 mg Grepid adagot (4 darab 75 mg-os tabletta) rendelhet  
A javasolt adag egy 75 mg-os Grepid tabletta naponta egyszer, a fent leírtak szerint.

A Grepid-ot a kezelőorvosa által előírt ideig kell szednie.

### **Ha az előírtnál több Grepid-et vett be:**



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

#### **Ha elfelejtette bevenni a Grepid-et**

Ha elfelejtette bevenni a Grepid tablettát, de eszébe jutott a szokásos bevételi időponthoz számított 12 órán belül, akkor rögtön vegye be gyógyszerét. Ezután a következő tabletta bevétele a másnapi szokásos időpontban történjen.

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

#### **Ha idő előtt abbahagyja a Grepid 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 jelentkezik. Ezeknek a háttérben bizonyos véresejtek számának ritkán előforduló csökkenése állhat.
- májműködés zavarára utaló tünetek jelentkeznek, mint például a bőr és/vagy a szem sárgás elszíneződése (sárgaság), akár együttjárnak a bőr alatt apró, piros, tühegynyi pontokként megjelenő vérzéssel és/vagy zavartsággal, akár nem (lásd 2. pont „Figyelmeztetések és óvintézkedések”);
- Szájüregi duzzanat vagy bőrelváltozások, mint például kiütések, viszketés, hólyagos bőrelváltozások. Ezek allergiás reakciók tünetei lehetnek.

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

#### **Ha azt tapasztalja, hogy a Grepid szedése közben hosszabb ideig tart a vérzés**

Ha megvágja magát, vagy megsérül, a szokásosnál kicsit hosszabb ideig tarthat, hogy a vérzés elálljon. Ez a gyógyszer hatásával függ össze, mert az gátolja a vérrögök kialakulását. Kisebb vágások, sérüléseknek esetén, pl. megvágja magát valamivel, akár borotválkozás közben is, ennek nincs különösebb jelentősége. Ugyanakkor, ha vérzése miatt aggódik, azonnal keresse fel kezelőorvosát (lásd „Figyelmeztetések és óvintézkedések”).

#### **Az egyéb mellékhatások közé tartoznak:**

Gyakori mellékhatások (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet):  
Hasmenés, hasi fájdalom, emésztési zavar vagy gyomorégés.

Nem gyakori mellékhatások (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet):  
Fejfájás, gyomorfekély, hányás, hányinger, székrekedés, fokozott gázképződés a gyomorban és a belekben, bőrkiütés, viszketés, szédülés, bizsergés és zsibbadás-érzés

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

Forgó jellegű szédülés, a mell megnagyobbodása férfiaknál.

Nagyon ritka mellékhatások (10000 betegből legfeljebb 1-et érinthet): sárgaság, erős hasi fájdalom hátfájással, vagy anélkül, láz, esetenként köhögéssel járó nehézlégzés, testszerte jelentkező allergiás reakciók (például, általános melegség érzés, hirtelen kialakuló, akár ájuláshoz is vezető rossz közérzettel), szájüregi duzzanat, hólyagos bőrelváltozások, túlérzékenységi reakció a bőrön, szájnyalvákahártya gyulladás (sztomatitisz), vérnyomáscsökkenés, zavartság, hallucinációk, ízületi fájdalom, izomfájdalom, az ízézés megváltozása vagy az ízézés elvesztése.

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

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

Emellett kezelőorvosa eltéréseket észlelhet a vér és vizeletvizsgálati eredményeiben.

### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található [elérhetőségeken keresztül](#). A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell a Grepid-et tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

A tárolási körülményekre vonatkozóan olvassa el a dobozon feltüntetett információkat. Ha a Grepid PVC/PE/PVDC/Alu buborékcsomagolásba csomagolt, legfeljebb 25°C-on tárolandó.

Ha a Grepid Alu/Alu buborékcsomagolásba 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, hogyan tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz a Grepid?**

- A készítmény hatóanyaga a klopidozról. Minden filmtabletta 75 mg klopidozról (bezilát formájában) tartalmaz.
- Egyéb összetevők (lásd 2.pont „A Grepid laktózt tartalmaz”):  
*Tablettamag:* mikrokristályos cellulóz, hidroxipropilcellulóz (E463), mannit (E421), kroszpozidon (A típus), citromsav monohidrát, makrogol 6000, sztearinsav, talkum  
*Bevonat:* hipromellóz (E464), vörös vas-oxid (E172), laktóz-monohidrát, triacetin (E1518), titán-dioxid (E171)

### **Milyen a Grepid külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

A Grepid filmtabletta rózsaszín, kerek és mindkét oldalán domború felületű.

Kartondobozban, PVC/PE/PVDC-alumínium buborékfóliában vagy PA/ALL/PVC-alumínium buborékfóliában, 10, 14, 28, 30, 50, 84, 90 és 100 filmtablettát forgalmaznak.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártók**

#### **Forgalomba hozatali engedély jogosultja:**

Pharmathen S.A.  
6 Dervenakion  
15351 Pallini Attiki  
Görögország

#### **Gyártó:**

Pharmathen S.A.,  
6 Dervenakion  
15351 Pallini Attiki  
Görögország  
vagy  
Pharmathen International S.A  
Industrial Park Sapes,  
Rodopi Prefecture, Block No 5,  
Rodopi 69300,  
Görögország  
vagy  
Orifarm Generics A/S  
Energivej 15  
5260 Odense S,  
Dánia

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

#### **België/Belgique/Belgien**

Pharmathen S.A.  
Tél/Tel: +30 210 66 04 300

#### **Lietuva**

SIA ELVIM  
Tel: +371 67808450

#### **България**

Pharmathen S.A.  
Тел.: +30 210 66 04 300

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Pharmathen S.A.  
Tel: +30 210 66 04 300

#### **Česká republika**

Pharmathen S.A.  
Puh/Tel: +30 210 66 04 300

#### **Magyarország**

Pharmathen S.A.  
Tel.: +30 210 66 04 300

#### **Danmark**

Orifarm Generics A/S  
Tlf: +45 63 95 27 00

#### **Malta**

Pharmathen S.A.  
Tel: +30 210 66 04 300

#### **Deutschland**

Glenmark Arzneimittel GmbH  
Tel: +49 8142 44392 0

#### **Nederland**

Glenmark Pharmaceuticals B.V.  
Tel: +31 (0)20 561 6127

**Eesti (Estonia)**

Pharmathen S.A.  
Tel: +30 210 66 04 300

**Ελλάδα**

INNOVIS PHARMA AEBE  
Τηλ: +30 210 6664805-806

**España**

Pharmathen S.A.  
Tel: +30 210 66 04 300

**France**

Pharmathen S.A.  
Tél: +30 210 66 04 300

**Hrvatska**

Pharmathen S.A.  
Tel: + 30 210 66 04 300

**Ireland**

Pinewood Healthcare  
Tel: + 353 52 6186000

**Ísland**

Alvogen ehf.  
Sími: +354 522 2900

**Italia**

Pharmathen S.A.  
Tel: +30 210 66 04 300

**Κύπρος**

The Star Medicines Importers Co. Ltd  
Τηλ: +357 25371056

**Latvija**

SIA ELVIM  
Tel: +371 67808450

**Norge**

Orifarm Generics AS  
Tlf: + 47 21 69 69 10

**Österreich**

Pharmathen S.A.  
Tel: +30 210 66 04 300

**Polska**

Symphar Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 822 93 06

**Portugal**

Pharmathen S.A.  
Tel: +30 210 66 04 300

**România**

Neola Pharma SRL  
Tel: +40-(0)21-233 17 81

**Slovenija**

Pharmathen S.A.  
Tel: +30 210 66 04 300

**Slovenská republika**

Valeant Slovakia s.r.o.  
Tel: + 421 2 6920 3921

**Suomi/Finland**

Pharmathen S.A.  
Puh/Tel: +30 210 66 04 300

**Sverige**

Orifarm Generics AB  
Tel: +46 40 680 02 60

**United Kingdom**

Kent Pharmaceuticals Ltd  
Tel: +44 (0) 1233 506500

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

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