

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Clopidogrel BMS 75 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

75 mg klopidozrel filmtablettánként (hidrogén-szulfát formájában).
Segédanyagok: 3 mg laktóz és 3,3 mg hidrogénezett ricinusolaj tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Rózsaszín, kerek, egyik oldalán „75”, másik oldalán „1171” mélynyomású jelzéssel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A klopidozrel felnőtteknél az atherothrombotikus események prevenciójára javallt:

- 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 koronária szindrómában szenvedő betegekben:
 - ST-eleváció nélküli akut koronária szindrómában (instabil angina vagy non-Q myocardiális infarctus), beleértve a perkután koronária 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.

Részletesebb ismertetést lásd 5.1 pont

4.2 Adagolás és alkalmazás

- Felnőttek és idősek

A klopidozrel egyszeri napi adagja 75 mg, étkezés közben, vagy attól függetlenül bevéve.

Akut koronária szindrómában szenvedő betegekben:

- ST-eleváció nélküli akut koronária szindróma (instabil angina vagy non-Q myocardiális infarctus), a klopidozrel kezelést egyszeri 300 mg telítő adaggal kell kezdeni és 75 mg napi egyszeri adaggal kell folytatni (napi 75-325 mg acetilszalicilsavval [ASA] kombinálva). Tekintettel arra, hogy az ASA magasabb adagai nagyobb vérzési kockázattal jártak, nem ajánlott a 100 mg napi ASA dózist meghaladni. A kezelés optimális időtartamát még nem állapították meg pontosan. A klinikai vizsgálati adatok a 12 hónapon át történő adagolást támasztják alá, melynek során a legkedvezőbb hatást a 3. hónapban észlelték (lásd 5.1 pont).

- ST-elevációval járó akut myocardialis infarctus: a klopidoгрél-kezelést 300 mg telítő adaggal kell kezdeni és 75 mg napi egyszeri adaggal kell folytatni, ASA-val kombinálva, trombolitikummal vagy anélkül. 75 év feletti betegeknek a klopidoгрél-kezelést telítő adag nélkül kell elkezdni. A kombinált kezelést a tünetek megjelenése után a lehető legkorábban el kell kezdeni, és legalább 4 hétig kell folytatni. A klopidoгрél + ASA kombináció 4 héten túli alkalmazásának előnyét ilyen feltételek mellett nem vizsgálták (lásd 5.1 pont)
- Farmakogenetika
A gyenge CYP2C19 metabolizáló állapotot összefüggésbe hozzák a klopidoгрél-kezelésre adott csökkent terápiás válasszal. Az optimális adagolási módot gyengén metabolizálók esetén még nem határozták meg (lásd 5.2 pont).
- Gyermekgyógyászati betegek
A klopidoгрél hatásosságát és biztonságosságát gyermekeknél és serdülőknél még nem állapították meg.
- Vesekárosodás
A terápiás tapasztalat vesekárosodásban szenvedő betegeknél korlátozott (lásd 4.4 pont).
- Májkárosodás
A terápiás tapasztalat korlátozott klopidoгрél közepesen súlyos májbetegségben szenvedő betegeknél történő alkalmazásáról, akikben haemorrhagiás diathesis fordulhat elő (lásd 4.4 pont).

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Súlyos májkárosodás.
- Aktív patológiás vérzés, úgymint gyomorfekély vagy koponyaűri vérzés.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A vérzés és a haematológiai 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 nemszteroid gyulladásgátló (NSAID-ek), beleértve a COX-2 gátlókat kezelésben részesülő betegeknél, a klopidoгрélt elővigyázatossággal kell alkalmazni. A vérzés, - ideértve az okkult vérzést is - bármely tüneteinek megfigyelése érdekében a beteget szigorú ellenőrzés alatt kell tartani főleg a kezelés első heteiben és/vagy az invazív kardiológiai beavatkozás vagy műtét után. Klopidoгрél 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 klopidoгрél alkalmazását 7 nappal a műtét előtt abba kell hagyni. A betegeknél tájékoztatni kell az orvosokat és fogorvosokat a klopidoгрél szedéséről bármely sebészeti beavatkozás tervezése és más új gyógyszer szedésének megkezdése előtt. A klopidoгрél 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 klopidoгрél szedése esetén (önmagában vagy ASA-val kombinálva) és hogy bármilyen szokatlan vérzésről (hely és időtartam) be kell számolniuk orvosuknak.

Thromboticus thrombocytopeniás purpuráról (TTP) klopidoгрél 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.

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

Farmakogenetika: Irodalmi adatok alapján a genetikailag csökkent CYP2C19 működésű betegekben alacsonyabb a klopidoegrél aktív metabolitjának szisztémás expozíciója, mely csökkent thrombocytá-aggregáció gátló hatást eredményez; ez összehasonlítva a normális CYP2C19 működésű betegek esetén tapasztalttal általában a myocardialis infarctus-t követően jelentkező kardiovaszkuláris események nagyobb gyakoriságát eredményezi (lásd 5.2 pont).

Tekintettel arra, hogy a klopidoegrél részben a CYP2C19-en metabolizálódik aktív metabolitjává, azon gyógyszerek, melyek gátolják ezen enzim működését, várhatóan a klopidoegrél aktív metabolitjának csökkent szintjét és így csökkent klinikai hatékonyságát eredményezik. Kerülendő a CYP2C19-gátló gyógyszerek együttes alkalmazása (lásd 4.5 pontban a CYP2C19 gátlók listáját, lásd szintén 5.2 pont). Bár a proton pumpa-gátlók osztályában a CYP2C19-gátlással kapcsolatosan különböző bizonyítékok állnak rendelkezésre; klinikai vizsgálatok eredményei arra utalnak, hogy feltehetően az osztály valamennyi tagjával felléphet hasonló interakció, ennek megfelelően a proton pumpa-gátlókkal történő együttes alkalmazás kerülendő kivéve, ha az feltétlenül szükséges. Nincs bizonyíték arra vonatkozóan, hogy egyéb savcsökkentők mint pl. H₂-gátlók vagy antacidumok befolyásolják a klopidoegrél thrombocytá-aggregáció gátló hatását.

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

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

Az Clopidogrel BMS laktózt tartalmaz. Ritkán előfordul, örökletes galaktóz intoleranciában, Lapp laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

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

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Orális antikoagulánsok: klopidoegrél és orális antikoagulánsok együttese nem ajánlott, mivel növelheti a vérzések erősségét (lásd 4.4 pont).

Glikoprotein IIb/IIIa blokkolók: klopidoegrélt elővigyázatossággal kell alkalmazni trauma, sebészeti beavatkozás vagy más patológiás állapot miatt glikoprotein IIb/IIIa blokkoló kezelésben részesülő betegeknél a fokozott vérzés kockázata miatt (lásd 4.4 pont).

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

Heparin: egészséges önkéntesekkel végzett klinikai vizsgálatban a klopidoegrél nem tette szükségessé a heparin adagjának megváltoztatását és nem befolyásolta a heparin koagulációra gyakorolt hatását. Heparin együttes adagolása nem változtatta meg a klopidoegrél thrombocytá aggregáció-gátló hatását. Farmakodinámiás interakció lehetséges a heparin és a klopidoegrél 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).

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

Egyéb együttdadott gyógyszerek:

Tekintettel arra, hogy a klopidoгрél részben a CYP2C19-en metabolizálódik aktív metabolitjává, azon gyógyszerek, melyek gátolják ezen enzim működését, várhatóan a klopidoгрél aktív metabolitjának csökkent szintjét és így csökkent klinikai hatékonyságát eredményezik. Kerülendő a CYP2C19-gátló gyógyszerek együttes alkalmazása (lásd 4.4 és 5.2 pont).

A CYP2C19 gátlók közé tartoznak az omeprazol, ezomeprazol, fluvoxamin, fluoxetin, moklobemid, vorikonazol, flukonazol, tiklopidin, ciprofloxacín, cimetidin, karbamazepin, oxkarbazepin, kloramfenikol.

Proton pumpa-gátlók:

Bár a proton pumpa-gátlók osztályában a CYP2C19-gátlással kapcsolatosan különböző bizonyítékok állnak rendelkezésre; klinikai vizsgálatok eredményei arra utalnak, hogy feltehetően az osztály valamennyi tagjával felléphet hasonló interakció, ennek megfelelően a proton pumpa-gátlókkal történő együttes alkalmazás kerülendő kivéve, ha az feltétlenül szükséges. Nincs bizonyíték arra vonatkozóan, hogy egyéb savcsökkentők mint pl. H₂-gátlók vagy antacidumok befolyásolnák a klopidoгрél thrombocytá-aggregáció gátló hatását.

Számos más klinikai vizsgálatot végeztek klopidoгрéllal és egyéb együttdadott gyógyszerkészítményekkel a lehetséges farmakodinámiás és farmakokinetikai kölcsönhatások vizsgálatára. Nem figyeltek meg klinikailag szignifikáns farmakodinámiás kölcsönhatást, amikor klopidoгрélt együtt adagoltak atenolollal, nifedipinnel illetve atenolollal és nifedipinnel együttesen. Továbbá a klopidoгрél farmakodinámiás hatását nem befolyásolta szignifikánsan fenobarbitál, cimetidin, vagy ösztrogén együttdadása.

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

Humán máj mikroszómán végzett vizsgálatok adatai szerint klopidoгрél karboxilsav metabolitja gátolta a citokróm P₄₅₀ 2C9 aktivitását. Ez növelheti egyes gyógyszerkészítmények, mint pl. a fenitoin, a tolbutamid és a NSAID-ok plazmaszintjét, mivel ezeket a citokróm P₄₅₀ 2C9 metabolizálja. A CAPRIE-vizsgálat adatai szerint fenitoin és tolbutamid biztonságosan adható együtt klopidoгрéllal.

A fent leírt specifikus gyógyszerkölcsönhatásokon kívül, nem végeztek interakciós vizsgálatokat egyéb, az atherothrombotikus betegségben szenvedő betegek által szedett szokásos gyógyszerkészítményekkel. Ugyanakkor a klinikai vizsgálatokba bevásztott betegek különféle együttdadott gyógyszeres kezelésben részesültek, mely magába foglalta a diuretikumokat, béta-blokkolókat, ACE-inhibitorokat, kalcium-antagonistákat, koleszterinszint-csökkentő gyógyszerkészítményeket, koronária vazodilatátorokat, antidiabetikumokat (inzulint is), antiepileptikumokat, GPIIb/IIIa antagonistákat, bizonyítottan klinikailag szignifikáns nemkívánatos interakció nélkül.

4.6 Terhesség és szoptatás

A klopidoгрéllal 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).

Nem ismert, hogy a klopidozról kiválasztódik-e az emberi anyatejbe. Állatkísérletek azt mutatták, hogy a klopidozról kiválasztódik az anyatejbe. Elővigyázatosságból a szoptatást fel kell függeszteni az Klopidozról BMS-kezelés ideje alatt.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

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

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A klopidozról gyógyszerbiztonsági jellemzőit több mint 42 000, a klinikai vizsgálatokban részt vett betegen vizsgálták, közülük 9000-et egy évig vagy annál tovább kezeltek. A CAPRIE-, CURE-, CLARITY- és COMMIT-vizsgálatokban észlelt, klinikailag jelentős mellékhatások az alábbiakban kerülnek tárgyalásra. A CAPRIE-vizsgálatban a 75 mg/nap klopidozról tolerabilitása a 325 mg/nap ASA-val összességében hasonló volt, függetlenül a betegek korától, nemétől és rasszbeli hovatartozásától. A klinikai vizsgálatok tapasztalatai mellett mellékhatásokat spontán is jelentettek.

Mind a klinikai vizsgálatok során, mind a forgalomba hozatal utáni gyakorlatban, a vérzés volt a leggyakoribb mellékhatás, ezt leggyakrabban a kezelés első hónapjában jelentették.

A CAPRIE-vizsgálatban mind a klopidozróllal, mind az ASA-val kezelt betegekben a vérzések átlagos előfordulási gyakorisága 9,3% volt. A súlyos esetek előfordulási gyakorisága 1,4% volt a klopidozról és 1,6% az ASA esetében.

A CURE-vizsgálatban, a súlyos vérzések előfordulási aránya az ASA dózistól függött mind a klopidozról + ASA (<100mg: 2,6%; 100-200 mg: 3,5%; >200 mg: 4,9%) mind a placebo + ASA (<100mg: 2,0%; 100-200 mg: 2,3%; >200 mg: 4,0%) csoportban.

A vérzések kockázata (életveszélyes, súlyos, enyhe, egyéb vérzés) a vizsgálat ideje alatt csökkent: 0-1 hónap (klopidozról: 9,6%; placebo: 6,6%), 1-3 hónap (klopidozról: 4,5%; placebo: 2,3%), 3-6 hónap (klopidozról: 3,8%; placebo: 1,6%), 6-9 hónap (klopidozról: 3,2%; placebo: 1,5%), 9-12 hónap (klopidozról: 1,9%; placebo: 1,0%).

A koronária arteria bypass graft műtétet követő 7 napon belül a klopidozról + ASA-kezelés mellett nem volt több súlyos vérzés azokban a betegekben, akik a kezelést több mint öt nappal a műtét előtt befejezték (4,4% klopidozról + ASA vs. 5,3% placebo + ASA). Azokban a betegekben, akik a bypass graft műtétet megelőző öt napon belül is folytatták a kezelést, az esemény előfordulási aránya 9,6% volt a klopidozról + ASA és 6,3% a placebo + ASA csoportban.

A CLARITY-vizsgálatban a klopidozról + ASA csoportban a vérzések általános növekedését (17,4%) észlelték a placebo + ASA (12,9%) csoporthoz viszonyítva. A súlyos vérzések előfordulási gyakorisága hasonló volt a csoportok között (1,3% a klopidozról + ASA vs. 1,1% a placebo + ASA csoportokat illetően). 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 (0,6% a klopidozról + ASA vs. 0,5% a placebo + ASA csoportban).

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). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Szervrendszer	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek:		Thrombocytopenia, leukopenia, eosinophilia	Neutopenia beleértve a súlyos neutropenia-t	Thromboticus thrombocytopeniás purpura (TTP) (lásd 4.4 pont), aplasticus anaemia, pancytopenia, súlyos thrombocytopenia, granulocytopenia, anaemia
Immunrendszeri betegségek és tünetek				Szérumbetegség, anafilaktoid reakciók
Pszichiátriai kórképek				Hallucinációk, konfúzió
Idegrendszeri betegségek és tünetek		Intracranialis vérzés (néhány esetet halálos kimenetellel jelentettek) fejfájás, paraesthesia, szédülés,		Ízézés zavara
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
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
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei	Bőrvérzés	Bőrkiütés, viszketés, bőrvérzés (purpura)		Dermatitis bullosa (erythema multiforme, Stevens-Johnson szindróma, toxikus epidermális necrolysis), angioödéma, erythematous kiütés, urticaria, ekcéma és lichen planus.
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		

4.9 Túladagolás

Klopidogréll 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 klopidogréll farmakológiai hatásával szembeni antidotumot eddig nem találtak. Ha a megnyúlt vérzési idő gyors ellensúlyozására van szükség, ebben az esetben a thrombocytranszfúzió visszafordíthatja a klopidogréll hatásait.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

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

A klopidogréll egy prodrug, melynek egyik aktív metabolitja a thrombocyta- aggregációt gátolja. A thrombocyta-aggregáció-gátlásért felelős aktív metabolit kialakulása a klopidogréll CYP450 enzimek révén zajló metabolizmus által valósul meg. A klopidogréll aktív metabolitja szelektíven gátolja az adenosin-difoszfát (ADP) kötődését a thrombocyta P2Y₁₂ receptorához, és az ezt követő ADP-mediálta glycoprotein GPIIb/IIIa komplex aktiválódást, ilyen módon gátolva a thrombocyta-aggregációt. Az irreverzibilis kötődésnek köszönhetően, a klopidogréll-hatásnak kitett vérlemezkéken fennmaradó élettartamukra a hatás megmarad (kb 7-10 nap), így a normális thrombocyta-működés a thrombocyta turn-over-nek megfelelő ütemben áll helyre. Az ADP-től eltérő vérlemezke-agonisták okozta thrombocyta-aggregáció is gátolható a kibocsátott ADP aktiválás- 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 thrombocyta-gátlás.

Napi 75 mg adagok ismételt adagolása az első naptól kezdve lényegesen gátolta az ADP-indukálta thrombocyta 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.

A klopidoгрél biztonságosságát és hatásosságát 4 kettős-vak klinikai vizsgálatban értékelték, melyekbe több mint 80 000 beteget vontak be: a CAPRIE-vizsgálat, a klopidoгрél és az ASA összehasonlítása, és a CURE-, CLARITY- és COMMIT- vizsgálatok, 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), ischaemias 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 vascularis halál összesített végpontja) az ASA-val összehasonlítva. Az "intention to treat" analízisben 939 eseményt figyeltek meg a klopidoгрél csoportban és 1020 eseményt az ASA-val kezeltékben (relatív rizikó csökkenés (RRR) 8,7 %, [95 % CI: 0,2-16,4]; $p=0,045$), ami azt jelenti, hogy minden 1000, két évig kezelt beteg esetében további 10 [CI: 0-20] betegben megelőzték az újabb ischaemiás történést. A teljes mortalitás, mint másodlagos végpont analízise nem mutatott szignifikáns különbséget a klopidoгрél (5,8 %) és az ASA (6,0 %) csoport között.

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

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

Akut koronária szindróma

A CURE-vizsgálatban 12 562 ST-elevációval nem járó, akut koronária 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 bevásárlás 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 klopidoegrél és placebo csoport között a vérzések relatív előfordulási arányát.

Az elsődleges végpont [cardiovascularis halál, myocardialis infarctus (MI) vagy stroke] a klopidoegrél csoportban 582 (9,3%) míg a placebo csoportban 719 (11,4%) betegben lépett fel. Ez a klopidoegrél 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 klopidoegrél + ASA csoportban megfigyelt előny tovább nem növekedett, ugyanakkor a vérzés kockázata változatlanul fennállt (lásd 4.4, Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvatossági intézkedések).

A CURE-vizsgálatban klopidoegrél 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 klopidoegrél csoportban és 1187 betegben (18,8%) a placebo csoportban. Ez a klopidoegrél 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 klopidoegrél 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 klopidoegrélre 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 klopidoegrél 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 klopidoegréllel tapasztalt előny nem függött az egyéb, akut vagy hosszú távú, cardiovascularis terápiától (mint heparin/LMWH, GPIIb/IIIa antagonisták, lipidcsökkentő gyógyszerkészítmények, béta-blokkolók és ACE-gátlók). A klopidoegrél hatékonysága az alkalmazott ASA dózistól (75-325 mg/nap) függetlenül megnyilvánult.

A klopidoegrél 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 klopidoegrél (300 mg telítő adag, majd 75 mg/nap, $n=1752$) vagy placebót ($n=1739$) kaptak, mindkettő ASA-val (150-325 mg telítő adag, majd 75-162 mg/nap), fibrinolitikus szerrel, és amikor az helyes volt, heparinnal kombinálva. A betegek követése 30 napig tartott. Az elsődleges összetett végpont egy, az infarctussal összefüggésben elzárt arteria kávének 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 napon vagy a kórházi elbocsátás előtt. A betegpopuláció 19,7%-a nő volt és 29,2%-a ≥ 65 éves.

Összesen a betegek 99,7%-a részesült fibrinolitikus (fibrin-specifikus: 68,7%, nem fibrin-specifikus: 31,1%), 89,5 % heparin, 78,7% béta-blokkoló, 54,7% ACE-gátló és 63% sztatín kezelésben.

A klopidozról csoport betegeinek 15%-a és a placebo-csoport betegeinek 21,7%-a érte el az elsődleges végpontot, ami a klopidozról 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 x 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 klopidozról (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 ≥ 65 év ($26\% \geq 70$ 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.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

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

Megoszlás

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 koncentrációtartományokon belül.

Metabolizmus

A klopidozról a máj nagymértékben metabolizálja. In vitro és in vivo a klopidozról két fő anyagcsere úton metabolizálódik, az egyik egy észterázok mediálta hidrolízis, ennek egy inaktív karboxilsav-származék (85%-a keringő metabolitoknak) az eredménye, míg a másikat számos citokróm P450 mediálja. A klopidozról először egy 2-oxo-klopidozról intermediér metabolitá alakul át. A 2-oxo-klopidozról intermediér metabolit ezt követő átalakulása egy aktív metabolitot, a klopidozról tiol származékát eredményezi. In vitro ezt az anyagcsere utat a CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 és CYP2B6 izoenzimek mediálják. Az in vitro izolált aktív tiol származék gyorsan és irreverzibilisen kötődik a vérlemezke receptorához, ilyen módon gátolva a vérlemezke-aggregációt.

Elimináció

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

Farmakogenetika

Néhány polimorf CYP450 enzim aktiválja a klopidozról. A CYP2C19 mind az aktív metabolit, mind a 2-oxo-klopidozról kialakításában érintett. A klopidozról aktív metabolit farmakokinetikai és thrombocyta-aggregáció gátló hatása, amint azt ex vivo thrombocyta-aggregációs vizsgálatokban

mérhető volt függ a CYP2C19 genotípustól. A CYP2C19*1 allél kizárólag funkcionális metabolizmusért felelős, míg a CYP2C19*2 és CYP2C19*3 allélek csökkent metabolizmust eredményeznek. Fehérekben 85%, ázsiai típusokban 99%-ban, a CYP2C19*2 és CYP2C19*3 allélek felelősek a csökkent funkcióért. További csökkent metabolizmussal összefüggésbe hozható allélek a CYP2C19*4, *5, *6, *7 és *8, azonban ezek a normál populációban nem olyan gyakoriak. A gyakori CYP2C19 fenotípusokra vonatkozó közzétett gyakoriságok az alábbi táblázatban találhatók:

CYP2C19 fenotípus és genotípus gyakoriságok

	Gyakoriság (%)		
	Fehér (n=1356)	Fekete (n=966)	Kínai (n=573)
Nagymértékű metabolizmus: CYP2C19*1/*1	74	66	38
Közepes mértékű metabolizmus CYP2C19*1/*2 vagy *1/*3	26	29	50
Kismértékű metabolizmus CYP2C19*2/*2, *2/*3 vagy *3/*3	2	4	14

Ezidáig a CYP2C19 genotípus hatását a klopidozról aktív metabolitjának farmakokinetikájára 7 vizsgálatból származó 227 alany adataiból értékelték. 30-50%-kal csökkent az aktív metabolit C_{max} és AUC értéke közepesen és gyengén metabolizáló csökkent CYP2C19 metabolizmusú betegekben 300 vagy 600 mg telítő adagok és 75 mg fenntartó adagok alkalmazásakor. Az alacsonyabb aktív metabolit expozíció kisebb mértékű thrombocytá-gátlást vagy emelkedett reziduális vérlemezke reaktivitást eredményez. Ezidáig a klopidozrelle kapcsolatosan csökkent thrombocytá-aggregáció gátló hatást 21 vizsgálatban 4520 beteg részvétele mellett írtak le közepesen és gyengén metabolizáló típusoknál. Az eltérő genotípusú csoportok esetén tapasztalható relatív különbségek a thrombocytá-aggregáció gátló hatásban a különböző vizsgálatoktól függően változtak, függően attól, hogy milyen módszerrel vizsgálták a választ, de ez jellemzően nagyobb, mint 30%. Az összefüggést a CYP2C19 genotípus és a klopidozrel- kezelés kimenetele között 2 post hoc klinikai vizsgálat (a CLARITY vizsgálat [n=465] és a TRITON-TIMI 38 [1477]) és 5 kohorsz vizsgálat (össz n= 6489) alapján értékelték. A CLARITY és egy kohorsz vizsgálatban (n=765; Trenk) a kardiovaszkuláris események aránya nem különbözött eltérő genotípusok esetén. A TRITON-TIMI 38 és 3 kohorsz vizsgálatban (n=3516; Collet, Sibbing, Giusti) károsodott metabolikus állapotú betegek (közepesen, vagy gyengén metabolizálók) esetén magasabb volt a kardiovaszkuláris események (halál, myocardialis infarctus és stroke) vagy a stent-trombózis előfordulási gyakorisága, mint az erősen metabolizálóké. Az ötödik kohorsz vizsgálatban (n=2208; Simon) emelkedett előfordulási gyakoriságot csak a gyengén metabolizálókban észleltek.

A farmakogenetikai vizsgálat segítségével meghatározható a CYP2C19 aktivitásbeli variabilitás.

Lehetséges, hogy egyéb CYP450 enzimek esetén is előfordulnak olyan genetikai változatok, melyek hatással lehetnek az aktív klopidozról metabolit kialakulására.

Speciális betegcsoportok

A klopidozról aktív metabolitjának farmakokinetikája nem ismert ezekben a betegcsoportokban.

Veseelégtelenség

A klopidozról 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 klopidozról 75 mg napi adagját szedőkével, ezen felül a klinikai tolerancia jó volt valamennyi beteg esetén.

Májelégtelenség

A klopidozról 75 mg dózisának 10 napon át folyó ismételt adagolása után súlyos májelégtelenségben szenvedő betegekben, az ADP-vel indukált thrombocytá-aggregáció hasonló volt az egészségesekben megfigyelttel. Az átlagos vérzési idő meghosszabbodás hasonló volt a két csoportban.

Rassz

A gyengén és közepesen metabolizáló CYP2C19 típusok kialakulásáért felelős CYP2C19 allélek prevalenciája eltérő a rassztól/etnikumtól függően (lásd Farmakogenetika). Korlátozott irodalmi adat áll rendelkezésre ázsiai populációkról, mely alapján megítélhető lehetne a CYP genotípusok klinikai hatásai a klinikai kimenetel eseményeire.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Patkányban és majomban végzett nem klinikai jellegű vizsgálatokban a leggyakrabban megfigyelt hatások a májelhváltozások voltak. Ezek az adatok a 75 mg/nap humán adagot legalább 25-szörösével meghaladó dózisok esetén fordultak elő, a máj metabolizáló enzimjeire gyakorolt hatás következményeként. A klopidoegrél 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 hánys).

Karcinogenitásra utaló jelet nem figyeltek meg amikor klopidoegrél 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 klopidoegrél 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 klopidoegrél enyhén késleltette az utódok fejlődését. Izotóppal jelzett klopidoegréllel 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

Mag:

mannit (E421)

makrogol 6000

mikrokristályos cellulóz

hidrogénezett ricinusolaj

kismértékben szubsztituált hidroxipropilcellulóz

Bevonat:

hipromellóz (E464)

laktóz

triacetin (E1518)

titán-dioxid (E171)

vörös vas-oxid (E172)

Fényesítő anyag:

karnauba viasz

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

PVC/PVDC/Alu buborékfóliában legfeljebb 30°C-on tárolandó.

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

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

7, 14, 28, 30, 84, 90 és 100 filmtablettát tartalmazó PVC/PVDC/Alumínium buborékfólia vagy alumínium buborékfólia, kartondobozban.

50 × 1 filmtablettát tartalmazó adagonként perforált PVC/PVDC/alumínium buborékfólia vagy alumínium buborékfólia, kartondobozban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Egyesült Királyság

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/08/464/001 - 14 filmtabletta PVC/PVDC/Alu buborékfóliában dobozonként
EU/1/08/464/002 - 14 filmtabletta Alu/Alu buborékfóliában dobozonként
EU/1/08/464/003 - 28 filmtabletta PVC/PVDC/Alu buborékfóliában dobozonként
EU/1/08/464/004 - 28 filmtabletta Alu/Alu buborékfóliában dobozonként
EU/1/08/464/005 - 30 filmtabletta PVC/PVDC/Alu buborékfóliában dobozonként
EU/1/08/464/006 - 30 filmtabletta Alu/Alu buborékfóliában dobozonként
EU/1/08/464/007 - 50 x 1 filmtabletta PVC/PVDC/Alu buborékfóliában dobozonként
EU/1/08/464/008 - 50 x 1 filmtabletta Alu/Alu buborékfóliában dobozonként
EU/1/08/464/009 - 84 filmtabletta PVC/PVDC/Alu buborékfóliában dobozonként
EU/1/08/464/010 - 84 filmtabletta Alu/Alu buborékfóliában dobozonként
EU/1/08/464/011 - 90 filmtabletta PVC/PVDC/Alu buborékfóliában dobozonként
EU/1/08/464/012 - 90 filmtabletta Alu/Alu buborékfóliában dobozonként
EU/1/08/464/013 - 100 filmtabletta PVC/PVDC/Alu buborékfóliában dobozonként
EU/1/08/464/014 - 100 filmtabletta Alu/Alu buborékfóliában dobozonként
EU/1/08/464/018 – 7 filmtabletta PVC/PVDC/Alu buborékfóliában dobozonként
EU/1/08/464/019 – 7 filmtabletta Alu/Alu buborékfóliában dobozonként

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

Az engedély első kiadásának dátuma: 2008. július 16.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Clopidogrel BMS 300 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI összetétel

300 mg klopidozrel filmtablettánként (hidrogén-szulfát formájában).

Segédanyagok: 12 mg laktóz és 13,2 mg hidrogénezett ricinusolaj tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Rózsaszín, ovális, egyik oldalán „300”, másik oldalán „1332” mélynyomású jelzéssel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A klopidozrel felnőtteknél az atherothrombotikus események prevenciójára javallt:

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

Részletesebb ismertetést lásd 5.1 pont

4.2 Adagolás és alkalmazás

- Felnőttek és idősek

Ez a 300 mg klopidozrelt tartalmazó tablettát telítő adagként alkalmazandó akut koronária szindrómában szenvedő betegekben:

- ST-eleváció nélküli akut koronária szindróma (instabil angina vagy non-Q myocardialis infarctus): a klopidozrelt kezelést egyszeri 300 mg telítő adaggal kell kezdeni és 75 mg napi egyszeri adaggal kell folytatni (napi 75-325 mg acetilszalicilsavval [ASA] kombinálva). Tekintettel arra, hogy az ASA magasabb adagjai nagyobb vérzési kockázattal jártak, nem ajánlott a 100 mg napi ASA dózist meghaladni. A kezelés optimális időtartamát még nem állapították meg pontosan. A klinikai vizsgálati adatok a 12 hónapon át történő adagolást támasztják alá, melynek során a legkedvezőbb hatást a 3. hónapban észlelték (lásd 5.1 pont).

- ST-elevációval járó akut myocardialis infarctus: a klopidoгрél-kezelést 300 mg telítő adaggal kell kezdeni és 75 mg napi egyszeri adaggal kell folytatni, ASA-val kombinálva, trombolitikummal vagy anélkül. 75 év feletti betegeknek a klopidoгрél-kezelést telítő adag nélkül kell elkezdni. A kombinált kezelést a tünetek megjelenése után a lehető legkorábban el kell kezdeni, és legalább 4 hétig kell folytatni. A klopidoгрél + ASA kombináció 4 héten túli alkalmazásának előnyét ilyen feltételek mellett nem vizsgálták (lásd 5.1 pont)

Fenntartó adagként a klopidoгрél napi egyszeri, 75 mg-os adagját kell alkalmazni, étkezés közben vagy attól függetlenül bevéve. Ehhez az adagoláshoz a 75 mg tartalmú tabletták állnak rendelkezésre.

- **Farmakogenetika**
A CYP2C19 gyengén metabolizáló állapotot összefüggésbe hozzák a klopidoгрél-kezelésre adott csökkent terápiás válasszal. Az optimális adagolási módot gyengén metabolizálók esetén még nem határozták meg (lásd 5.2 pont).
- **Gyermekegyógyászati betegek**
A klopidoгрél hatásosságát és biztonságosságát gyermekeknél és serdülőknél még nem állapították meg.
- **Vesekárosodás**
A terápiás tapasztalat vesekárosodásban szenvedő betegeknél korlátozott (lásd 4.4 pont).
- **Májkárosodás**
A terápiás tapasztalat korlátozott klopidoгрél közepesen súlyos májbetegségben szenvedő betegeknél történő alkalmazásáról, akikben haemorrhagiás diathesis fordulhat elő (lásd 4.4 pont).

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Súlyos májkárosodás.
- Aktív patológiás vérzés, úgymint gyomorfekély vagy koponyaűri vérzés.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A vérzés és a haematológiai 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-ek), beleértve a COX-2 gátlókat kezelésben részesülő betegeknél, a klopidoгрélt 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. Klopidoгрél és orális antikoaguláns együttadása nem ajánlott, mivel növelheti a vérzések erősségét (lásd 4.5 pont).

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

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

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

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

Farmakogenetika: Irodalmi adatok alapján a genetikailag csökkent CYP2C19 működésű betegekben alacsonyabb a klopidoegrél aktív metabolitjának szisztémás expozíciója, mely csökkent thrombocyta-aggregáció gátló hatást eredményez; ez összehasonlítva a normális CYP2C19 működésű betegek esetén tapasztalttal általában a myocardialis infarctus-t követően jelentkező kardiovaszkuláris események nagyobb gyakoriságát eredményezi (lásd 5.2 pont).

Tekintettel arra, hogy a klopidoegrél részben a CYP2C19-en metabolizálódik aktív metabolitjává, azon gyógyszerek, melyek gátolják ezen enzim működését, várhatóan a klopidoegrél aktív metabolitjának csökkent szintjét és így csökkent klinikai hatékonyságát eredményezik. Kerülendő a CYP2C19-gátló gyógyszerek együttes alkalmazása (lásd 4.5 pontban a CYP2C19 gátlók listáját, lásd szintén 5.2 pont). Bár a proton pumpa-gátlók osztályában a CYP2C19-gátlással kapcsolatosan különböző bizonyítékok állnak rendelkezésre; klinikai vizsgálatok eredményei arra utalnak, hogy feltehetően az osztály valamennyi tagjával fellephet hasonló interakció, ennek megfelelően a proton pumpa-gátlókkal történő együttes alkalmazás kerülendő kivéve, ha az feltétlenül szükséges. Nincs bizonyíték arra vonatkozóan, hogy egyéb savcsökkentők mint pl. H2-gátlók vagy antacidumok befolyásolnák a klopidoegrél thrombocyta-aggregáció gátló hatását.

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

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

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

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

4.5 Gyógyszerköcsönhatások és egyéb interakciók

Orális antikoagulánsok: klopidoegrél és orális antikoagulánsok együttadása nem ajánlott, mivel növelheti a vérzések erősségét (lásd 4.4 pont).

Glikoprotein IIb/IIIa blokkolók: klopidoegrél elővigyázatossággal kell alkalmazni trauma, sebészeti beavatkozás vagy más patológiás állapot miatt glikoprotein IIb/IIIa blokkoló kezelésben részesülő betegeknél a fokozott vérzés kockázata miatt (lásd 4.4 pont).

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

NSAID: egészséges önkéntesekkel végzett klinikai vizsgálatban klopidoгрél és naproxén együttes adagolása 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 klopidoгрélt óvatosan kell együtt adni (lásd 4.4 pont).

Egyéb együttadott gyógyszerek:

Tekintettel arra, hogy a klopidoгрél részben a CYP2C19-en metabolizálódik aktív metabolitjává, azon gyógyszerek, melyek gátolják ezen enzim működését, várhatóan a klopidoгрél aktív metabolitjának csökkent szintjét és így csökkent klinikai hatékonyságát eredményezik. Kerülendő a CYP2C19-gátló gyógyszerek együttes alkalmazása (lásd 4.4 és 5.2 pont).

A CYP2C19 gátlók közé tartoznak az omeprazol, ezomeprazol, fluvoxamin, fluoxetin, moklobemid, vorikonazol, flukonazol, tiklopidin, ciprofloxacín, cimetidin, karbamazepin, oxkarbazepin, kloramfenikol.

Proton pumpa-gátlók:

Bár a proton pumpa-gátlók osztályában a CYP2C19-gátlással kapcsolatosan különböző bizonyítékok állnak rendelkezésre; klinikai vizsgálatok eredményei arra utalnak, hogy feltehetően az osztály valamennyi tagjával felléphet hasonló interakció, ennek megfelelően a proton pumpa-gátlókkal történő együttes alkalmazás kerülendő kivéve, ha az feltétlenül szükséges. Nincs bizonyíték arra vonatkozóan, hogy egyéb savcsökkentők mint pl. H₂-gátlók vagy antacidumok befolyásolnák a klopidoгрél thrombocyta-aggregáció gátló hatását.

Számos más klinikai vizsgálatot végeztek klopidoгрéllal és egyéb együttadott gyógyszerkészítményekkel a lehetséges farmakodinámiai és farmakokinetikai kölcsönhatások vizsgálatára. Nem figyeltek meg klinikailag szignifikáns farmakodinámiai kölcsönhatást, amikor klopidoгрélt együtt adagoltak atenolollal, nifedipinnel illetve atenolollal és nifedipinnel együttesen. Továbbá a klopidoгрél farmakodinámiai hatását nem befolyásolta szignifikánsan fenobarbitál, cimetidin, vagy ösztrogén együttes adagolása.

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

Humán máj mikroszómán végzett vizsgálatok adatai szerint klopidoгрél karboxilsav metabolitja gátolta a citokróm P₄₅₀ 2C9 aktivitását. Ez növelheti egyes gyógyszerkészítmények, mint pl. a fenitoin, a tolbutamid és a NSAID-ok plazmaszintjét, mivel ezeket a citokróm P₄₅₀ 2C9 metabolizálja. A CAPRIE-vizsgálat adatai szerint fenitoin és tolbutamid biztonságosan adható együtt klopidoгрéllal.

A fent leírt specifikus gyógyszerkölcsönhatásokon kívül, nem végeztek interakciós vizsgálatokat egyéb, az atherothrombotikus 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, GPIIb/IIIa antagonistákat, bizonyítottan klinikailag szignifikáns nemkívánatos interakció nélkül.

4.6 Terhesség és szoptatás

A klopidoegréllel 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).

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

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

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

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A klopidoegrél gyógyszerbiztonsági jellemzőit több mint 42 000, a klinikai vizsgálatokban részt vett betegen vizsgálták, közülük 9000-et egy évig vagy annál tovább kezeltek. A CAPRIE-, CURE-, CLARITY- és COMMIT-vizsgálatokban észlelt, klinikailag jelentős mellékhatások az alábbiakban kerülnek tárgyalásra. A CAPRIE-vizsgálatban a 75 mg/nap klopidoegrél tolerabilitása a 325 mg/nap ASA-val összességében hasonló volt, függetlenül a betegek korától, nemétől és rasszbeli hovatartozásától. A klinikai vizsgálatok tapasztalatai mellett mellékhatásokat spontán is jelentettek.

Mind a klinikai vizsgálatok során, mind a forgalomba hozatal utáni gyakorlatban, 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 1,4% volt a klopidoegrél és 1,6% az ASA esetében.

A CURE-vizsgálatban, a súlyos vérzések előfordulási aránya az ASA dózistól függött mind a klopidoegrél + ASA (<100mg: 2,6%; 100-200 mg: 3,5%; >200 mg: 4,9%) mind a placebo + ASA (<100mg: 2,0%; 100-200 mg: 2,3%; >200 mg: 4,0%) csoportban.

A vérzések kockázata (életveszélyes, súlyos, enyhe, egyéb vérzés) a vizsgálat ideje alatt csökkent: 0-1 hónap (klopidoegrél: 9,6%; placebo: 6,6%), 1-3 hónap (klopidoegrél: 4,5%; placebo: 2,3%), 3-6 hónap (klopidoegrél: 3,8%; placebo: 1,6%), 6-9 hónap (klopidoegrél: 3,2%; placebo: 1,5%), 9-12 hónap (klopidoegrél: 1,9%; placebo: 1,0%).

A koronária arteria bypass graft műtétet követő 7 napon belül a klopidoegrél + ASA-kezelés mellett nem volt több súlyos vérzés azokban a betegekben, akik a kezelést több mint öt nappal a műtét előtt befejezték (4,4% klopidoegrél + ASA vs. 5,3% placebo + ASA). 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 + ASA és 6,3% a placebo + ASA csoportban.

A CLARITY-vizsgálatban a klopidoegrél + ASA csoportban a vérzések általános növekedését (17,4%) észlelték a placebo + ASA (12,9%) csoporthoz viszonyítva. A súlyos vérzések előfordulási gyakorisága hasonló volt a csoportok között (1,3% a klopidoegrél + ASA vs. 1,1% a placebo + ASA csoportokat illetően). 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 (0,6% a klopidozról + ASA vs. 0,5% a placebo + ASA csoportban).

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 ($< 1/10\,000$). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Szervrendszer	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek:		Thrombocytopenia, leukopenia, eosinophilia	Neutopenia beleértve a súlyos neutropenia-t	Thromboticus thrombocytopeniás purpura (TTP) (lásd 4.4 pont), aplasticus anaemia, pancytopenia, súlyos thrombocytopenia, granulocytopenia, anaemia
Immunrendszeri betegségek és tünetek				Szérumbetegség, anafilaktoid reakciók
Pszichiátriai kórképek				Hallucinációk, konfúzió
Idegrendszeri betegségek és tünetek		Intracranialis vérzés (néhány esetet halálos kimenetellel jelentettek) fejfájás, paraesthesia, szédülés,		Ízérzés zavara
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

Szervrendszer	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka
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), angioödéma, erythematous kiütés, urticaria, ekcéma és lichen planus,
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		

4.9 Túladagolás

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

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

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

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

A klopidoegrél egy prodrug, melynek egyik aktív metabolitja a thrombocyta- aggregációt gátolja. A thrombocyta-aggregáció-gátlásért felelős aktív metabolit kialakulása a klopidoegrél CYP450 enzimek révén zajló metabolizmus által valósul meg. A klopidoegrél aktív metabolitja szelektíven gátolja az adenozin-difoszfát (ADP) kötődését a thrombocyta P2Y₁₂ receptorához, és az ezt követő ADP-mediálta glycoprotein GPIIb/IIIa komplex aktiválódást, ilyen módon gátolva a thrombocyta-aggregációt. Az irreverzibilis kötődésnek köszönhetően, a klopidoegrél-hatásnak kitett vérlemezkéken fennmaradó élettartamukra a hatás megmarad (kb 7-10 nap), így a normális thrombocyta-működés a thrombocyta turn-over-nek megfelelő ütemben áll helyre. Az ADP-től eltérő vérlemezke-agonisták okozta thrombocyta-aggregáció is gátolható a kibocsátott ADP aktiválás- 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 thrombocyta-gátlás.

Napi 75 mg adagok ismételt adagolása az első naptól kezdve lényegesen gátolta az ADP-indukálta thrombocyta 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.

A klopidoegrél biztonságosságát és hatásosságát 4 kettős-vak klinikai vizsgálatban értékelték, melyekbe több mint 80 000 beteget vontak be: a CAPRIE-vizsgálat, a klopidoegrél és az ASA-összehasonlítása, és a CURE-, CLARITY- és COMMIT- vizsgálatok, a klopidoegrél placebóval történő összehasonlítása, mindkét gyógyszerkészítmény ASA-val és más standard terápiákkal kombinálva.

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

A CAPRIE-vizsgálatban 19 185 beteg vett részt, akiknek atherothrombosisa friss myocardiális infarctus (<35 nap), ischaemias stroke (7. nap és 6. hónap között) vagy igazolt perifériás artériás betegség (PAD) formájában nyilvánult meg. A betegeket randomizáltan 75 mg/nap klopidoegréllal vagy 325 mg/nap ASA-val kezelték és 1-3 éven át figyelték meg. A myocardiális infarctus alcsoportban a legtöbb beteg az akut myocardiális infarctust követő néhány napon ASA-t kapott.

A klopidoegrél szignifikánsan csökkentette az új ischaemiás történések előfordulását (myocardiális infarctus, ischaemiás stroke és vascularis halál összesített végpontja) az ASA-val összehasonlítva. Az "intention to treat" analízisben 939 eseményt figyeltek meg a klopidoegrél 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 klopidoegrél (5,8 %) és az ASA (6,0 %) csoport között.

Egy alcsoportok szerinti analízisben (myocardiális 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 myocardiális 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 myocardiális infarctus alapján választottak be a vizsgálatba, a klopidoegrél 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 klopidoegrél 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 koronária szindróma

A CURE-vizsgálatban 12 562 ST-elevációval nem járó, akut koronária 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 klopidozonnal (300 mg telítődózis, majd 75 mg/nap, n=6259) vagy placeboval (n=6303), és mindkét csoportot ASA (75-325 mg/nap) és más standard terápiával kombinálva kezelték. A betegek kezelése 1 évig tartott. A CURE-ban 823 (6,6%) beteg kapott GPIIb/IIIa receptor antagonistát is. A betegek több mint 90%-a részesült heparin kezelésben, és az együttadott heparin nem befolyásolta szignifikáns mértékben a klopidozonnal és placebo csoport között a vérzések relatív előfordulási arányát.

Az elsődleges végpont [cardiovascularis halál, myocardialis infarctus (MI) vagy stroke] a klopidozonnal csoportban 582 (9,3%) míg a placebo csoportban 719 (11,4%) betegben lépett fel. Ez a klopidozonnal 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 klopidozonnal + ASA csoportban megfigyelt előny tovább nem növekedett, ugyanakkor a vérzés kockázata változatlanul fennállt (lásd 4.4, Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvatossági intézkedések).

A CURE-vizsgálatban klopidozonnal 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 klopidozonnal csoportban és 1187 betegben (18,8%) a placebo csoportban. Ez a klopidozonnal 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 klopidozonnal 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, alacsonyított 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 klopidozonnal 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 klopidozonnal 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 klopidozonnal 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 klopidozonnal hatékonysága az alkalmazott ASA dózisától (75-325 mg/nap) függetlenül megnyilvánult.

A klopidoгрél biztonságosságát és hatásosságát ST- elevációval járó akut myocardialis infarctusban szenvedő betegekben, 2 randomizált, placebo-kontrollos, kettős-vak klinikai vizsgálatban, a CLARITY- és COMMIT-vizsgálatokban értékelték.

A CLARITY-vizsgálatban 3491 beteget vizsgáltak, akiknek 12 órán belüli, ST elevációval járó myocardialis infarctusuk volt, és trombolitikus kezelést terveztek náluk. A betegek klopidoгрélt (300 mg telítő adag, majd 75 mg/nap, n=1752) vagy placebót (n=1739) kaptak, mindkettő ASA-val (150-325 mg telítő adag, majd 75-162 mg/nap), fibrinolitikus szerrel, és amikor az helyes volt, heparinnal kombinálva. A betegek követése 30 napig tartott. Az elsődleges összetett végpont egy, az infarctussal összefüggésben elzárt arteria képeének megjelenése az elbocsátás előtti angiogramon, vagy halál, vagy a coronarográfia előtti ismételt myocardialis infarctus volt. Azoknál a betegeknél, akiknél nem volt angiográfia, az elsődleges végpont a halál vagy az ismételt myocardialis infarctus volt a 8 napon vagy a kórházi elbocsátás előtt. A betegpopuláció 19,7%-a nő volt és 29,2%-a ≥ 65 éves. Összesen a betegek 99,7%-a részesült fibrinolitikus (fibrin-specifikus: 68,7%, nem fibrin-specifikus: 31,1%), 89,5 % heparin, 78,7% béta-blokkoló, 54,7% ACE-gátló és 63% sztatín kezelésben.

A klopidoгрél csoport betegeinek 15%-a és a placebo-csoport betegeinek 21,7%-a érte el az elsődleges végpontot, ami a klopidoгрél javára 6,7% abszolút csökkenést és a valószínűség 36%-os csökkenését (95% CI: 24, 47%; $p < 0,001$) jelenti, főként az infarctus következtében elzárt 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 x 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 ≥ 65 év (26% ≥ 70 év) és 54,5% részesült fibrinolitikus kezelésben.

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

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

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

Megoszlás

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

Metabolizmus

A klopidoгрélt a máj nagymértékben metabolizálja. In vitro és in vivo a klopidoгрél 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 számos citokróm P450 mediálja. A klopidoгрél először egy 2-oxo-klopidoгрél intermedier metabolitá alakul át. A 2-oxo-klopidoгрél intermedier metabolit ezt követő átalakulása egy aktív metabolitot, a klopidoгрél tiol származékát eredményezi. In vitro ezt az anyagcsere utat a CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 és CYP2B6

izoenzyme mediálják. Az in vitro izolált aktív tiol származék gyorsan és irreverzibilisen kötődik a vérlemezke receptorához, ilyen módon gátolva a vérlemezke-aggregációt.

Elimináció

¹⁴C-jelzett klopidoegrél per os alkalmazása után kb. 50% ürül a vizelettel és kb. 46% a széklettel az adagolást követő 120 órán belül. Egyszeri 75 mg klopidoegrélt adagolva a félélet idő kb 6 óra. A fő keringő metabolit (inaktív) eliminációs felezési ideje egyszeri és ismételt adagolás után 8 óra volt.

Farmakogenetika

Néhány polimorf CYP450 enzim aktiválja a klopidoegrélt. A CYP2C19 mind az aktív metabolit, mind a 2-oxo-klopidoegrél kialakításában érintett. A klopidoegrél aktív metabolit farmakokinetikai és thrombocyta-aggregáció gátló hatása, amint azt ex vivo thrombocyta-aggregációs vizsgálatokban mérhető volt függ a CYP2C19 genotípustól. A CYP2C19*1 allél kizárólag funkcionális metabolizmusért felelős, míg a CYP2C19*2 és CYP2C19*3 allélek csökkent metabolizmust eredményeznek. Fehérekben 85%, ázsiai típusokban 99%-ban, a CYP2C19*2 és CYP2C19*3 allélek felelősek a csökkent funkcióért. További csökkent metabolizmussal összefüggésbe hozható allélek a CYP2C19*4, *5, *6, *7 és *8, azonban ezek a normál populációban nem olyan gyakoriak. A gyakori CYP2C19 fenotípusokra vonatkozó közzétett gyakoriságok az alábbi táblázatban találhatók:

CYP2C19 fenotípus és genotípus gyakoriságok

	Gyakoriság (%)		
	Fehér (n=1356)	Fekete (n=966)	Kínai (n=573)
Nagymértékű metabolizmus: CYP2C19*1/*1	74	66	38
Közepes mértékű metabolizmus CYP2C19*1/*2 vagy *1/*3	26	29	50
Kismértékű metabolizmus CYP2C19*2/*2, *2/*3 vagy *3/*3	2	4	14

Ezidáig a CYP2C19 genotípus hatását a klopidoegrél aktív metabolitjának farmakokinetikájára 7 vizsgálatból származó 227 alany adataiból értékelték. 30-50%-kal csökkent az aktív metabolit C_{max} és AUC értéke közepesen és gyengén metabolizáló csökkent CYP2C19 metabolizmusú betegekben 300 vagy 600 mg telítő adagok és 75 mg fenntartó adagok alkalmazásakor. Az alacsonyabb aktív metabolit expozíció kisebb mértékű thrombocyta-gátlást vagy emelkedett reziduális vérlemezke reaktivitást eredményez. Ezidáig a klopidoegréllel kapcsolatosan csökkent thrombocyta-aggregáció gátló hatást 21 vizsgálatban 4520 beteg részvétele mellett írtak le közepes és gyengén metabolizáló típusoknál. Az eltérő genotípusú csoportok esetén tapasztalható relatív különbségek a thrombocyta-aggregáció gátló hatásban a különböző vizsgálatoktól függően változtak, függően attól, hogy milyen módszerrel vizsgálták a választ, de ez jellemzően nagyobb, mint 30%. Az összefüggést a CYP2C19 genotípus és a klopidoegrél- kezelés kimenetele között 2 post hoc klinikai vizsgálat (a CLARITY vizsgálat [n=465] és a TRITON-TIMI 38 [1477]) és 5 kohorsz vizsgálat (össz n= 6489) alapján értékelték. A CLARITY és egy kohorsz vizsgálatban (n=765; Trenk) a kardiovaszkuláris események aránya nem különbözött eltérő genotípusok esetén. A TRITON-TIMI 38 és 3 kohorsz vizsgálatban (n=3516; Collet, Sibbing, Giusti) károsodott metabolikus állapotú betegek (közepesen, vagy gyengén metabolizálók) esetén magasabb volt a kardiovaszkuláris események (halál, myocardialis infarctus és stroke) vagy a stent-trombózis előfordulási gyakorisága, mint az erősen metabolizálóké. Az ötödik kohorsz vizsgálatban (n=2208; Simon) emelkedett előfordulási gyakoriságot csak a gyengén metabolizálókban észleltek.

A farmakogenetikai vizsgálat segítségével meghatározható a CYP2C19 aktivitásbeli variabilitás.

Lehetséges, hogy egyéb CYP450 enzimek esetén is előfordulnak olyan genetikai változatok, melyek hatással lehetnek az aktív klopidoegrél metabolit kialakulására.

Speciális betegcsoportok

A klopidoгрél aktív metabolitjának farmakokinetikája nem ismert ezekben a betegcsoportokban.

Vesekárosodás

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

Májkárosodás

A klopidoгрél 75 mg dózisának 10 napon át folyó ismételt adagolása után súlyos májkárosodásban szenvedő betegekben, az ADP-vel indukált thrombocyta-aggregáció hasonló volt az egészségesekben megfigyelttel. Az átlagos vérzési idő meghosszabbodás hasonló volt a két csoportban.

Rassz

A gyengén és közepesen metabolizáló CYP2C19 típusok kialakulásáért felelős CYP2C19 allélek prevalenciája eltérő a rassztól/etnikumtól függően (lásd Farmakogenetika). Korlátozott irodalmi adat áll rendelkezésre ázsiai populációkról, mely alapján megítélhető lehetne a CYP genotípusok klinikai hatásai a klinikai kimenetel eseményeire.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Patkányban és majomban végzett nem klinikai jellegű vizsgálatokban a leggyakrabban megfigyelt hatások a májváltozások voltak. Ezek az adatok a 75 mg/nap humán adagot legalább 25-szörösével meghaladó dózisok esetén fordultak elő, a máj metabolizáló enzimjeire gyakorolt hatás következményeiként. A klopidoгрél 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).

Karcinogenításra utaló jelet nem figyeltek meg, amikor klopidoгрélt 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 klopidoгрélt 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 klopidoгрél enyhén késleltette az utódok fejlődését. Izotóppal jelzett klopidoгрéllal 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

Mag:
mannit (E421)
makrogol 6000
mikrokristályos cellulóz
hidrogénezett ricinusolaj
kismértékben szubsztituált hidroxipropilcellulóz

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

Fényesítő anyag:
karnauba viasz

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

4 × 1, 30 × 1 és 100 × 1 filmtabletta adagonként perforált alumínium buborékfóliát tartalmazó kartondobozban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Egyesült Királyság

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/08/464/015 4 × 1 filmtabletta adagonként perforált alumínium buborékfóliában, dobozban
EU/1/08/464/016 30 × 1 filmtabletta adagonként perforált alumínium buborékfóliában, dobozban
EU/1/08/464/017 100 × 1 filmtabletta adagonként perforált alumínium buborékfóliában, dobozban

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

Az engedély első kiadásának dátuma: 2008. július 16.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÁSI ENGEDÉLY JOGOSULTJA(I)**
- B. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT
FELTÉTELEK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÁSI ENGEDÉLY JOGOSULTJA(I)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

Clopidogrel BMS 75 mg filmtabletta

Sanofi Winthrop Industrie,
1, rue de la Vierge, Ambarès & Lagrave,
F-33565 Carbon Blanc cedex,
Franciaország

Sanofi Winthrop Industrie,
6, Boulevard de l'Europe,
F-21800 Quétigny,
Franciaország

Sanofi Synthelabo Limited,
Edgefield Avenue, Fawdon,
Newcastle upon Tyne NE3 3TT – UK,
Egyesült Királyság

Clopidogrel BMS 300 mg filmtabletta

Sanofi Winthrop Industrie,
1, rue de la Vierge, Ambarès & Lagrave,
F-33565 Carbon Blanc cedex,
Franciaország

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

B. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT FELTÉTELEK

- **A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁRA NÉZVE KÖTELEZŐ FORGALMAZÁSI ÉS RENDELHETŐSÉGI FELTÉTELEK ILLETVE KORLÁTOZÁSOK**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

- **FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK, TEKINTETTEL A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÁSOS HASZNÁLATÁRA**

Nem alkalmazható.

- **EGYÉB FELTÉTELEK**

Farmakovigilancia rendszer

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának biztosítania kell, hogy a farmakovigilancia rendszer, melyet a forgalomba hozatali engedély iránti kérelem 1.8.1 moduljában a 2007. szeptember 25-én kiadott 2.0 verzióban bemutatnak, életbe lépett és működik, mielőtt és mialatt a készítmény forgalomban van.

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

külső doboz

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Clopidogrel BMS 75 mg filmdoboz
Klopidogrel

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

75 mg klopidogrel (hidrogén-szulfát formájában) tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

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

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

28 db filmdoboz
30 db filmdoboz
50x1 db filmdoboz
84 db filmdoboz
90 db filmdoboz
100 db filmdoboz
14 db filmdoboz
7 db filmdoboz

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

Szájon át történő alkalmazás.
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 { hónap / év }

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó (PVC/PVDC/Alu buborékfóliában)

Vagy Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást (Alu/Alu buborékfóliában)

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

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Egyesült Királyság

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/08/464/001 14 tabletta
EU/1/08/464/002 14 tabletta
EU/1/08/464/003 28 tabletta
EU/1/08/464/004 28 tabletta
EU/1/08/464/005 30 tabletta
EU/1/08/464/006 30 tabletta
EU/1/08/464/007 50 x 1 tabletta
EU/1/08/464/008 50 x 1 tabletta
EU/1/08/464/009 84 tabletta
EU/1/08/464/010 84 tabletta
EU/1/08/464/011 90 tabletta
EU/1/08/464/012 90 tabletta
EU/1/08/464/013 100 tabletta
EU/1/08/464/014 100 tabletta
EU/1/08/464/018 7 tabletta
EU/1/08/464/019 7 tabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.: {szám}

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Clopidogrel BMS 75 mg

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A BUBORÉKFÓLIÁN FELTÜNTETENDŐ ADATOK
(7, 14, 28 és 84 tablettát tartalmazó dobozok)

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Clopidogrel BMS 75 mg filmtabletta
Klopidogrel

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.: {hónap/év}

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.: {szám}

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Naptári napok:

H
K
Sze
Cs
P
Szo
V

1. hét

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

3. hét Kizárólag 28; 84 tablettát tartalmazó dobozoknál

4. hét Kizárólag 28; 84 tablettát tartalmazó dobozoknál

**A BUBORÉKFÓLIÁN VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ
ADATOK**
(30, 50 x 1, 90 és 100 tablettát tartalmazó dobozok)

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Clopidogrel BMS 75 mg filmtabletta
Klopidogrel

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.: {hónap/év}

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.: {szám}

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Clopidogrel BMS 300 mg filmtabletta
Klopidogrel

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

300 mg klopidogrel (hidrogén-szulfát formájában) tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

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

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

4 × 1 db filmtabletta
30 × 1 db filmtabletta
100 × 1 db filmtabletta

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

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható { hónap / év }

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**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Egyesült Királyság

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/08/464/015 4 × 1 filmtabletta
EU/1/08/464/016 30 × 1 filmtabletta
EU/1/08/464/017 100 × 1 filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.: {szám}

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Clopidogrel BMS 300 mg

A BUBORÉKFÓLIÁN FELTÜNTETENDŐ ADATOK
4 × 1, 30 × 1, 100 × 1 tablettát tartalmazó buborékfólia

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Clopidogrel BMS 300 mg filmtabletta
Klopidogréll

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.: {hónap/év}

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.: {szám}

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA

Clopidogrel BMS 75 mg filmdoboz klopidogrel

Mielőtt elkezdené szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Clopidogrel BMS és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Clopidogrel BMS szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Clopidogrel BMS-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Clopidogrel BMS-t tárolni?
6. További információk

1. MILYEN TÍPUSÚ GYÓGYSZER AZ CLOPIDOGREL BMS ÉS MILYEN BETEGSÉGEK ESETÉN ALKALMAZHATÓ?

Az Clopidogrel BMS a vérlemezkék ellen ható gyógyszerek csoportjába tartozik. A vérlemezkék a vérben található nagyon apró részecskék, melyek a vérárvadaskor összetapadnak, és kisebbek, mint a vörös- vagy fehérvérsejtek. A vérlemezke ellen ható gyógyszerek, az összetapadást megakadályozva, csökkentik a vérrögképződés lehetőségét (ezt a folyamatot trombózisnak nevezik).

Az Clopidogrel BMS alkalmazásának célja a vérrögképződés (trombusok) megakadályozása az elmeszesedett erekben (artériákban), ez a folyamat az atherotrombózis, mely atherotrombotikus eseményekhez vezethet (úgy mint a szélütés, szívroham vagy halál).

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

- az artériák elmeszesedtek (az állapotot atheroszklerózisnak 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, orvosa 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).

2. TUDNIVALÓK AZ CLOPIDOGREL BMS SZEDÉSE ELŐTT

Ne szedje az Clopidogrel BMS-t:

- ha allergiás (túlérzékeny) a klopidogrelre vagy az Clopidogrel BMS egyéb összetevőjére;
- ha olyan betegsége van, ami jelenleg vérzést okoz, mint pl. a gyomorfekély vagy vérzés az agyban;
- ha súlyos májbetegsége van;

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

Az Clopidogrel BMS fokozott elővigyázatossággal alkalmazható:

Ha az alább felsorolt állapotok közül bármelyik vonatkozik Önre, akkor erről tájékoztatnia kell orvosát az Clopidogrel BMS 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 elzáródása volt az egyik agyi artériájában (oxigénhiánnyal összefüggő szélütés) az elmúlt 7 napban
- ha más típusú gyógyszerkészítményt szed (lásd "A kezelés ideje alatt alkalmazott egyéb gyógyszerek").
- ha vese- vagy májbetegsége van

Az Clopidogrel BMS-kezelés alatt:

- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha sebészeti beavatkozást terveznek (beleértve a fogászatit is) Önnél.
- Azonnal jelezze kezelőorvosának, ha Önnél olyan tünetek jelentkeznek, mint a láz és a bőrvérzés, mely a bőr alatt apró, piros, tühegynyi pontokként jelentkeznek, megmagyarázhatatlan, különleges fáradtsággal, zavartsággal és a bőr vagy szemek sárgás elszíneződésével (sárgaság), - vagy ezen tünetek nélkül is, - megjelenhet (lásd „LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK” 4. pont).
- Ha megvágja magát vagy megsérül, a szokásosnál kicsit hosszabb ideig tarthat a vérzés elállítása. Ez összefüggésben van a gyógyszer hatásával, mely gátolja a vérrögök kialakulását. Kisebb vágások, sérülések esetén, pl. megvágja magát valamivel, akár borotválkozás közben is, ennek nincs különösebb jelentősége. Ugyanakkor, ha bármilyen kétsége támad, azonnal keresse fel kezelőorvosát (lásd „LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK” 4. pont).
- Kezelőorvosa vérvizsgálatot rendelhet el.
- Kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét, ha a „LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK” 4. pontban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, vagy ha bármely mellékhatás súlyossá válik.

Az Clopidogrel BMS nem alkalmazható gyermekek vagy serdülők esetén.

A kezelés ideje alatt alkalmazott egyéb gyógyszerek

Néhány egyéb gyógyszer befolyásolhatja az Clopidogrel BMS használatát és fordítva. Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vénák nélkül kapható készítményeket is.

Szájon át szedett véralvadásgátló készítmény szedése (vérrögképződést csökkentő gyógyszerkészítmény) Clopidogrel BMS-sel együtt nem ajánlott.

Mindenképpen tájékoztatnia kell orvosát, ha nemszteroid gyulladáscsökkentő gyógyszert szed, amit az izmok vagy ízületek fájdalmas és/vagy gyulladással állapotainak kezelésére használnak, vagy ha heparint, vagy egyéb véralvadásgátló gyógyszerkészítménnyel történő, vagy ha gyomorpanaszainak kezelésére ún. proton pumpa gátló (pl. omeprazol) kezelésben részesül.

Ha súlyos mellkasi fájdalom volt (instabil angina vagy szívroham), az Clopidogrel BMS-t acetilszalicilsavval együtt rendelik. Ezt a vegyületet több fájdalom-, és lázcsillapító gyógyszer is

tartalmazza. Alkalmankénti acetilszalicilsav bevétele (ha 24 óra alatt nem több mint 1000 mg) általában nem okoz gondot, de a más okból történő, tartós szedését meg kell beszélni a kezelőorvosával.

Az Clopidogrel BMS egyidejű alkalmazása bizonyos ételekkel vagy italokkal

Az Clopidogrel BMS étellel együtt vagy anélkül is bevehető.

Terhesség és szoptatás

Nem ajánlott terhesség idején vagy szoptatás alatt ezt a gyógyszert szedni.

Ha Ön terhes vagy fennáll a terhesség gyanúja, tájékoztassa orvosát vagy gyógyszerészét, az Clopidogrel BMS szedésének megkezdése előtt. Amennyiben az Clopidogrel BMS szedése során terhes lesz, azonnal keresse fel orvosát, mivel nem ajánlott terhesség idején az Clopidogrel BMS-t szedni.

Ha Ön szoptató anya, beszélje meg kezelőorvosával a szoptatás lehetőségeit

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

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre:

Az Clopidogrel BMS valószínűleg nem befolyásolja a gépjárművezetéshez vagy a gépekkel történő munkavégzéshez szükséges képességeket.

Fontos információk az Clopidogrel BMS egyes összetevőiről

Az Clopidogrel BMS laktózt tartalmaz.

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

Az Clopidogrel BMS hidrogénezett ricinusolajat is tartalmaz, mely gyomorpanaszokat és hasmenést okozhat.

3. HOGYAN KELL SZEDNI AZ CLOPIDOGREL BMS-T

Az Clopidogrel BMS-t mindig az orvos által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Ha súlyos mellkasi fájdalma volt (instabil angina vagy szívroham), kezelőorvosa kezdő adagként 300 mg Clopidogrel BMS adagot (egy darab 300 mg-os vagy 4 darab 75 mg-os tabletta) rendelhet. Ezt követően a szokásos napi adag egy 75 mg-os Clopidogrel BMS tabletta, amelyet szájon át, étkezés közben vagy attól függetlenül, minden nap ugyanabban az időpontban kell bevenni.

Az Clopidogrel BMS-t a kezelőorvosa által előírt ideig kell szednie.

Ha az előírtnál több Clopidogrel BMS-t vett be:

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

Ha elfelejtette bevenni az Clopidogrel BMS-t:

Ha elfelejtette bevenni az Clopidogrel BMS 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 vegyen be egyszeri adagot. Nem szabad dupla adagot bevenni, az elfelejtett tabletta pótlására.

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

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Ha idő előtt abbahagyja az Clopidogrel BMS szedését

A kezelést nem szabad megszakítani. A kezelés megszakítása előtt keresse fel kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Ha bármilyen további kérdése van a készítmény alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

4. LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK

Mint minden gyógyszer, az Clopidogrel BMS is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Azonnal keresse fel kezelőorvosát, ha:

- láz, fertőzés tünetei vagy nagyfokú fáradtság jelentkezik. Ezeknek a hátterében a vérben található sejtek ritkán előforduló csökkenése állhat.
- májműködés zavarára utaló tünetek jelentkeznek, mint például a bőr és/vagy a szem sárgás elszíneződése (sárgaság), akár együttjárnak vérzéssel - mely a bőr alatt apró, piros, tühegnyi pontokként jelenik meg - akár nem, és/vagy zavartsággal (lásd „Az Clopidogrel BMS fokozott elővigyázatossággal alkalmazható” 2. pontot) jár.
- Szájüregi duzzanat vagy bőrelváltozások, mint például kiütések, viszketés, hólyos bőrelváltozások. Ezek allergiás reakciók tünetei lehetnek.

Az Clopidogrel BMS szedése során jelentkező leggyakoribb mellékhatás (100 beteg közül 1-10 betegnél fordult elő) 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 az Clopidogrel BMS 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 „Az Clopidogrel BMS fokozott elővigyázatossággal alkalmazható” 2. pontot).

Az Clopidogrel BMS szedésekor jelentett egyéb mellékhatások a következők:

Gyakori mellékhatások (100 beteg közül 1-10 betegnél fordult elő): hasmenés, hasi fájdalom, emésztési zavar vagy gyomorégés.

Nem gyakori mellékhatások (1000 beteg közül 1-10 betegnél fordult elő): fejfájás, gyomorfekély, hányás, hányinger, székrekedés, fokozott gázképződés a gyomorban és a belekben, bőrkiütés, viszketés, szédülés, bizsergés és zsibbadás-érzés.

Ritka mellékhatások (10 000 beteg közül 1-10 betegnél fordult elő): forgó jellegű szédülés

Nagyon ritka mellékhatások (10 000 beteg közül kevesebb, mint 1 betegnél fordult elő): sárgaság, súlyos hasi fájdalom hátfájással, vagy anélkül, láz, esetenként köhögéssel jelentkező légzési nehézségek, testszerte jelentkező allergiás reakció, szájüregi duzzanat hólyagos bőrelváltozások, túlérzékenységi reakció a bőrön, a száj nyálkahártyájának gyulladása (sztomatitisz), vérnyomáscsökkenés, zavartság, hallucinációk, ízületi fájdalom, izomfájdalom, ízérzés változása.

Emellett kezelőorvosa eltéréseket észlelhet a vér és vizeletvizsgálati eredményeiben.

Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

5. HOGYAN KELL AZ CLOPIDOGREL BMS-T TÁROLNI?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buborékfólián feltüntetett lejáratí idő után ne szedje az Clopidogrel BMS-t.

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

Ha az Clopidogrel BMS PVC/PVDC/Alu buborékfóliába csomagolt, legfeljebb 30°C-on tárolandó.

Ha az Clopidogrel BMS Alu/Alu buborékfóliába csomagolt, nem igényel különleges tárolást.

Ne alkalmazza az Clopidogrel BMS-t, ha a bomlás látható jeleit észleli.

A gyógyszereket nem szabad a szennyvízzel vagy a háztartási hulladékkal együtt megsemmisíteni. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy szükségtelenné vált gyógyszereit miként semmisítse meg. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

Mit tartalmaz az Clopidogrel BMS

A készítmény hatóanyaga a klopidoqrél. Minden tabletta 75 mg klopidoqrél-t (hidrogén-szulfát formájában) tartalmaz.

Egyéb összetevők: mannit (E421), hidrogénezett ricinusolaj, mikrokristályos cellulóz, makrogol 6000 és kismértékben szubsztituált hidroxí-propilcellulóz a tabletta magban, laktóz (tejcukor), hipromellóz (E464), triacetin (E1518), vörös vas-oxid (E172), titán-dioxid (E171) és karnauba viasz a bevonatban.

Milyen a készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás

Az Clopidogrel BMS 75 mg filmtabletta rózsaszín, kerek, egyik oldalán „75”, másik oldalán „1171” mélynyomású jelzéssel ellátott filmbevonatú tabletta.

Az Clopidogrel BMS artondobozban, PVC/PVDC/alumínium buborékfóliában vagy alumínium buborékfóliában, 7, 14, 28, 30, 84, 90 és 100 filmtablettát vagy adagonként perforált PVC/PVDC/alumínium buborékfóliában vagy alumínium buborékfóliában 50 × 1 filmtablettaként kerül forgalomba. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 3DH
Egyesült Királyság

Gyártók:

Sanofi Winthrop Industrie
1, Rue de la Vierge, Ambarès & Lagrave, F-33565 Carbon Blanc cedex, Franciaország
és/vagy
Sanofi-Synthelabo Limited,
Edgefield Avenue, Fawdon
Newcastle Upon Tyne, Tyne & Wear NE3 3TT-UK, Egyesült Királyság
és/vagy
Sanofi Winthrop Industrie
6, Boulevard de l'Europe, F-21800 Quétigny, Franciaország

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

Belgique/België/Belgien

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

България

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.
Tel.: + 359 800 12 400

Česká republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: +420 221 016 111

Danmark

BRISTOL-MYERS SQUIBB DENMARK
Tlf: + 45 45 93 05 06

Deutschland

BRISTOL-MYERS SQUIBB GMBH & CO. KGAA
Tel: + 49 89 121 42-0

Eesti

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT
Tel: +372 6827 400

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300

España

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00

France

BRISTOL-MYERS SQUIBB SARL
Tél: + 33 (0)810 410 500

Ireland

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS
LTD
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Ísland

VISTOR HF
Sími: + 354 535 7000

Italia

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Luxembourg/Luxemburg

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Magyarország

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.
Tel.: + 36 1 301 9700

Malta

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Nederland

BRISTOL-MYERS SQUIBB BV
Tel: + 31 34 857 42 22

Norge

BRISTOL-MYERS SQUIBB NORWAY LTD
Tlf: + 47 67 55 53 50

Österreich

BRISTOL-MYERS SQUIBB GESMBH
Tel: + 43 1 60 14 30

Polska

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.
Tel.: + 48 22 5796666

Portugal

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA
PORTUGUESA, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

România

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.
Tel: + 40 (0)21 260 10 46

Slovenija

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 386 1 236 47 00

Slovenská republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 421 2 59298411

Suomi/Finland

OY BRISTOL-MYERS SQUIBB (FINLAND) AB
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Κύπρος

ΑΚΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ & ΥΙΟΣ Ε.Π.Ε.
Τηλ: + 357 22 677038

Sverige

BRISTOL-MYERS SQUIBB AB
Tel: + 46 8 704 71 00

Latvija

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 371 750 21 85

United Kingdom

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS
LTD
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Lietuva

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: +370 5 2790 762

A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma {dátum}

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

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA

Clopidogrel BMS 300 mg filmtabletta klopidogrel

Mielőtt elkezdené szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Clopidogrel BMS és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Clopidogrel BMS szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Clopidogrel BMS-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Clopidogrel BMS-t tárolni?
6. További információk

1. MILYEN TÍPUSÚ GYÓGYSZER AZ CLOPIDOGREL BMS ÉS MILYEN BETEGSÉGEK ESETÉN ALKALMAZHATÓ?

Az Clopidogrel BMS a vérlemezkék ellen ható gyógyszerek csoportjába tartozik. A vérlemezkék a vérben található nagyon apró részecskék, melyek a véralvadáskor összetapadnak, és kisebbek, mint a vörös- vagy fehérvérsejtek. A vérlemezke ellen ható gyógyszerek, az összetapadást megakadályozva, csökkentik a vérrögképződés lehetőségét (ezt a folyamatot trombózisnak nevezik).

Az Clopidogrel BMS alkalmazásának célja a vérrögképződés (trombusok) megakadályozása az elmeszesedett erekben (artériákban), ez a folyamat az atherotrombózis, mely atherotrombotikus eseményekhez vezethet (úgy mint a szélütés, szívroham vagy halál).

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

- az artériák elmeszesedtek (az állapotot atheroszklerózisnak is nevezik),
- szívroham, 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, orvosa 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).

2. TUDNIVALÓK AZ CLOPIDOGREL BMS SZEDÉSE ELŐTT

Ne szedje az Clopidogrel BMS-t:

- ha allergiás (túlérzékeny) a klopidogrelre vagy az Clopidogrel BMS egyéb összetevőjére;
- ha olyan betegsége van, ami jelenleg vérzést okoz, mint pl. a gyomorfekély vagy vérzés az agyban;
- ha súlyos májbetegsége van.

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

Az Clopidogrel BMS fokozott elővigyázatossággal alkalmazható:

Ha az alább felsorolt állapotok közül bármelyik vonatkozik Önre, akkor erről tájékoztatnia kell orvosát az Clopidogrel BMS 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 elzáródása volt az egyik agyi artériájában (oxigénhiánnyal összefüggő szélütés) az elmúlt 7 napban
- ha más típusú gyógyszerkészítményt szed (lásd "A kezelés ideje alatt alkalmazott egyéb gyógyszerek").
- ha vese- vagy májbetegsége van

Az Clopidogrel BMS-kezelés alatt:

- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha sebészeti beavatkozást terveznek (beleértve a fogászatit is) Önnél.
- Azonnal jelezze kezelőorvosának, ha Önnél olyan tünetek jelentkeznek, mint a láz és a bőrvérzés, mely a bőr alatt apró, piros, tühegynyi pontokként jelentkeznek, megmagyarázhatatlan, különleges fáradtsággal, zavartsággal és a bőr vagy szemek sárgás elszíneződésével (sárgaság), - vagy ezen tünetek nélkül is, - megjelenhet (lásd „LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK” 4. pont).
- Ha megvágja magát vagy megsérül, a szokásosnál kicsit hosszabb ideig tarthat a vérzés elállítása. Ez összefüggésben van a gyógyszer hatásával, mely gátolja a vérrögök kialakulását. Kisebb vágások, sérülések esetén, pl. megvágja magát valamivel, akár borotválkozás közben is, ennek nincs különösebb jelentősége. Ugyanakkor, ha bármilyen kétsége támad, azonnal keresse fel kezelőorvosát (lásd „LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK” 4. pont).
- Kezelőorvosa vérvizsgálatot rendelhet el.
- Kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét, ha a „LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK” 4. pontban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, vagy ha bármely mellékhatás súlyossá válik.

Az Clopidogrel BMS nem alkalmazható gyermekek és serdülők esetén.

A kezelés ideje alatt alkalmazott egyéb gyógyszerek

Néhány egyéb gyógyszer befolyásolhatja az Clopidogrel BMS használatát és fordítva. Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

Szájon át szedett véralvadásgátló készítmény szedése (vérrögképződést csökkentő gyógyszerkészítmény) Clopidogrel BMS-sel együtt nem ajánlott.

Mindenképpen tájékoztatnia kell orvosát, ha nemszteroid gyulladáscsökkentő gyógyszert szed, amit az izmok vagy ízületek fájdalmas és/vagy gyulladással állapotainak kezelésére használnak, vagy ha heparint, vagy egyéb véralvadásgátló gyógyszerkészítménnyel történő, vagy ha gyomorpanaszainak kezelésére un. proton pumpa gátló (pl. omeprazol) - kezelésben részesül.

Ha súlyos mellkasi fájdalom volt (instabil angina vagy szívroham), az Clopidogrel BMS-t acetilszalicilsavval együtt rendelik. Ezt a vegyületet több fájdalom-, és lázcsillapító gyógyszer is tartalmazza. Alkalmankénti acetilszalicilsav bevétele (ha 24 óra alatt nem több mint 1000 mg)

általában nem okoz gondot, de a más okból történő, tartós szedését meg kell beszélni a kezelőorvosával.

Az Clopidogrel BMS egyidejű alkalmazása bizonyos ételekkel vagy italokkal

Az Clopidogrel BMS étellel együtt vagy anélkül is bevehető.

Terhesség és szoptatás

Nem ajánlott terhesség idején vagy szoptatás alatt ezt a gyógyszert szedni.

Ha Ön terhes vagy fennáll a terhesség gyanúja, tájékoztassa orvosát vagy gyógyszerészét, az Clopidogrel BMS szedésének megkezdése előtt. Amennyiben az Clopidogrel BMS szedése során terhes lesz, azonnal keresse fel orvosát, mivel nem ajánlott terhesség idején az Clopidogrel BMS-t szedni.

Ha Ön szoptató anya, beszélje meg kezelőorvosával a szoptatás lehetőségeit

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre:

Az Clopidogrel BMS valószínűleg nem befolyásolja a gépjárművezetéshez vagy a gépekkel történő munkavégzéshez szükséges képességeket.

Fontos információk az Clopidogrel BMS egyes összetevőiről

Az Clopidogrel BMS laktózt is tartalmaz.

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

Az Clopidogrel BMS hidrogénezett ricinusolajat is tartalmaz, mely gyomorpanaszokat és hasmenést okozhat.

3. HOGYAN KELL SZEDNI AZ CLOPIDOGREL BMS-T

Az Clopidogrel BMS-t mindig az orvos által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Ha súlyos mellkasi fájdalom volt (instabil angina vagy szívroham), kezelőorvosa kezdő adagként 300 mg Clopidogrel BMS adagot (egy darab 300 mg-os vagy 4 darab 75 mg-os tablettát) rendelhet. Ezt követően a szokásos napi adag egy 75 mg-os Clopidogrel BMS tablettát, amelyet szájon át, étkezés közben vagy attól függetlenül, minden nap ugyanabban az időpontban kell bevenni.

Az Clopidogrel BMS-t a kezelőorvosa által előírt ideig kell szednie.

Ha az előírtnál több Clopidogrel BMS-t vett be:

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

Ha elfelejtette bevenni az Clopidogrel BMS-t:

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

Ha több mint 12 óra telt el, akkor egyszerűen a következő szokásos időpontban vegyen be egyszeri adagot. Nem szabad dupla adagot bevenni, az elfelejtett tablettát pótlására.

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

Ha idő előtt abbahagyja az Clopidogrel BMS szedését

A kezelést nem szabad megszakítani. A kezelés megszakítása előtt keresse fel kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Ha bármilyen további kérdése van a készítmény alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

4. LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK

Mint minden gyógyszer, az Clopidogrel BMS is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Azonnal keresse fel kezelőorvosát, ha:

- láz, fertőzés tünetei vagy nagyfokú fáradtság jelentkeznek. Ezeknek a hátterében a vérben található sejtek ritkán előforduló csökkenése állhat.
- májműködés zavarára utaló tünetek jelentkeznek, mint például a bőr és/vagy a szem sárgás elszíneződése (sárgaság), akár együttjárnak vérzéssel - mely a bőr alatt apró, piros, tühegynyi pontokként jelenik meg - akár nem, és/vagy zavartsággal (lásd „Az Clopidogrel BMS fokozott elővigyázatossággal alkalmazható” 2. pontot) jár.
- Szájüregi duzzanat vagy bőrelváltozások, mint például kiütések, viszketés, hólyos bőrelváltozások. Ezek allergiás reakciók tünetei lehetnek.

Az Clopidogrel BMS szedése során jelentkező leggyakoribb mellékhatás (100 beteg közül 1-10 betegnél fordult elő) a vérzés. A vérzés jelentkezhet gyomor vagy bélvérzés, bőrvérzés, vérömleny (szokatlan vérzés vagy bőr alatti véraláfutás), orrvérzés, vérvizelés formájában, Néhány esetben a szem bevérvését, koponyaűri vérzést, tüdő-, vagy ízületi vérzést jelentettek.

Ha azt tapasztalja, hogy az Clopidogrel BMS 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 „Az Clopidogrel BMS fokozott elővigyázatossággal alkalmazható” 2. pontot).

Az Clopidogrel BMS szedésekor jelentett egyéb mellékhatások a következők:

Gyakori mellékhatások (100 beteg közül 1-10 betegnél fordult elő): hasmenés, hasi fájdalom, emésztési zavar vagy gyomorégés.

Nem gyakori mellékhatások (1000 beteg közül 1-10 betegnél fordult elő): fejfájás, gyomorfekély, hányás, hányinger, székrekedés, fokozott gázképződés a gyomorban és a belekben, bőrkiütés, viszketés, szédülés, bizsergés és zsibbadás-érzés.

Ritka mellékhatások (10 000 beteg közül 1-10 betegnél fordult elő): forgó jellegű szédülés

Nagyon ritka mellékhatások (10 000 beteg közül kevesebb, mint 1 betegnél fordult elő): sárgaság, súlyos hasi fájdalom hátfájással, vagy anélkül, láz, esetenként köhögéssel jelentkező légzési nehézségek, testszerte jelentkező allergiás reakció, szájüregi duzzanat hólyagos bőrelváltozások, túlérzékenységi reakció a bőrön, a száj nyálkahártyájának gyulladása (sztomatitisz), vérnyomáscsökkenés, zavartság, hallucinációk, ízületi fájdalom, izomfájdalom, ízérzés változása.

Emellett kezelőorvosa eltéréseket észlelhet a vér és vizeletvizsgálati eredményeiben.

Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

5. HOGYAN KELL AZ CLOPIDOGREL BMS-T TÁROLNI?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buborékfólián feltüntetett lejárati idő után ne szedje az Clopidogrel BMS-t.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Ne alkalmazza az Clopidogrel BMS-t, ha a bomlás látható jeleit észleli.

A gyógyszereket nem szabad a szennyvízzel vagy a háztartási hulladékkal együtt megsemmisíteni.

Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy sürgősségként vált gyógyszereit miként semmisítse meg. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét

6. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

Mit tartalmaz az Clopidogrel BMS

A készítmény hatóanyaga a klopidoгрél. Minden tabletta 300 mg klopidoгрél-t (hidrogén-szulfát formájában) tartalmaz.

Egyéb összetevők: mannit (E421), hidrogénezett ricinusolaj, mikrokristályos cellulóz, makrogol 6000 és kismértékben szubsztituált hidroxipropilcellulóz a tabletta magban, laktóz (tejcukor), hipromellóz (E464), triacetin (E1518), vörös vas-oxid (E172), titán-dioxid (E171) és karnauba viasz a bevonatban.

Milyen az Clopidogrel BMS külleme és mit tartalmaz a csomagolás

Az Clopidogrel BMS 300 mg ovális, rózsaszín, egyik oldalán „300”, másik oldalán „1332” mélynyomású jelzéssel ellátott filmbevonatú tabletta.

Az Clopidogrel BMS kartondobozban, adagonként perforált alumínium buborékfóliában 4 × 1, 30 × 1 és 100 × 1 filmtablettaként kerül forgalomba. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

A forgalomba hozatali engedély jogosultja: Sanofi Pharma Bristol-Myers Squibb SNC
174 Avenue de France - 75013 Paris - Franciaország

Gyártó

Sanofi Winthrop Industrie

1, Rue de la Vierge, Ambarès & Lagrave, F-33565 Carbon Blanc cedex, Franciaország

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

Belgique/België/Belgien

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.

Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Luxembourg/Luxemburg

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.

Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

България

BRISTOL-MYERS SQUIBB

GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.

Tel.: + 359 800 12 400

Magyarország

BRISTOL-MYERS SQUIBB

GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.

Tel.: + 36 1 301 9700

Česká republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: +420 221 016 111

Danmark

BRISTOL-MYERS SQUIBB DENMARK
Tlf: + 45 45 93 05 06

Deutschland

BRISTOL-MYERS SQUIBB GMBH & CO. KGAA
Tel: + 49 89 121 42-0

Eesti

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT
Tel: +372 6827 400

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300

España

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00

France

BRISTOL-MYERS SQUIBB SARL
Tél: + 33 (0)810 410 500

Ireland

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Ísland

VISTOR HF
Sími: + 354 535 7000

Italia

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Κύπρος

ΑΚΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ & ΥΙΟΣ Ε.Π.Ε.
Τηλ: + 357 22 677038

Latvija

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.
Tel: + 371 750 21 85

Lietuva

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.
Tel: +370 5 2790 762

Malta

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Nederland

BRISTOL-MYERS SQUIBB BV
Tel: + 31 34 857 42 22

Norge

BRISTOL-MYERS SQUIBB NORWAY LTD
Tlf: + 47 67 55 53 50

Österreich

BRISTOL-MYERS SQUIBB GESMBH
Tel: + 43 1 60 14 30

Polska

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.
Tel.: + 48 22 5796666

Portugal

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA
PORTUGUESA, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

România

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.
Tel: + 40 (0)21 260 10 46

Slovenija

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 386 1 236 47 00

Slovenská republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 421 2 59298411

Suomi/Finland

OY BRISTOL-MYERS SQUIBB (FINLAND) AB
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Sverige

BRISTOL-MYERS SQUIBB AB
Tel: + 46 8 704 71 00

United Kingdom

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 44 (0800) 731 1736

A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma {dátum}

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

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt