

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

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Clopidogrel Krka d.d. 75 mg filmtabletta

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

75 mg klopidogetrel tartalmaz filmtablettaként (hidroklorid formájában).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Rózsaszínű, kerek és enyhén domború felületű, filmbevonatú tabletták.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

*Atherothromboticus események másodlagos prevenciója*

A klopidogetrel javallata:

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

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

A klopidogetrel-ASA kombináció indikációja:

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

*Atherothromboticus és thromboemboliás események prevenciója pitvarfibrilláció fennállása esetén.*

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

Részletesebb ismertetést lásd 5.1 pont.

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

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

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

### Adagolás

- Felnőttek és időskorúak  
A klopido­gre­l egysze­ri napi adagja 75 mg.

Akut corona­ria szin­dró­má­ban szen­vedő betegekben:

- ST-eleváció nélküli akut corona­ria szin­dró­ma (instabil angina vagy non-Q myocardi­alis infarctus) ese­tén, a klopido­gre­l keze­lést vagy egysze­ri 300 mg vagy egysze­ri 600 mg telítő adag­gal kell kez­de­ni. A 600 mg-os telítő adagot fontolóra lehet ven­ni azok­nál a 75 évesnél fiatalabb betegek­nél, akik­nél percu­tan corona­ria inter­ven­ciót fognak végez­ni (lásd 4.4 pont). A klopido­gre­l-keze­lést 75 mg napi egysze­ri adag­gal kell foly­tat­ni (napi 75-325 mg acetilszalicilsav­val [ASA] kombinál­va). Tekintet­tel arra, hogy az ASA magasabb adagjai nagyobb vér­zé­si kockázattal jártak, nem ajánlott a 100 mg napi ASA dózist meghaladni. A keze­lés opti­mális időtar­ta­mát még nem állapí­tották meg pontosan. A klinikai vizsgálati adatok a 12 hónapon át törté­nő adagolást támasztják alá, melynek során a legkedvezőbb hatást a 3. hónapban észlelték (lásd 5.1 pont).
- ST-elevációval járó akut myocardi­alis infarctus:
  - A trombolitikus/fibrinolyticus keze­lésre alkalmas kezelt betegek­nél a klopido­gre­l a klopido­gre­l-keze­lést 300 mg telítő adag­gal kell kez­de­ni és 75 mg napi egysze­ri adag­gal kell foly­tat­ni, ASA-val kombinál­va, trombolitikummal vagy anélkül. Gyógysze­res keze­lést kapó, 75 év feletti betegek­nek a klopido­gre­l-keze­lést telítő adag nélkü­l kell elkez­de­ni. A kombinált keze­lést a tüne­tek megje­le­nése után a lehető legkorábban el kell kez­de­ni, és legalább 4 hétig kell foly­tat­ni. A klopido­gre­l + ASA kombináció 4 héten túli alkalmazásának előnyét ilyen feltételek mellett nem vizsgálták (lásd 5.1 pont).
  - Tervezett percu­tan corona­ria inter­ven­ció (PCI) ese­tén:
    - A klopido­gre­l-keze­lést 600 mg telítő dózissal kell kez­de­ni az első­legesen PCI-n áteső betegek­nél, és azok­nál a betegek­nél, akik a PCI-n a fibrinolyticus keze­lést követően több mint 24 órával esnek át. 75 éves vagy annál idősebb betegek­nél a 600 mg telítő dózist óvatosan kell alkalmazni (lásd 4.4 pont).
    - 300 mg telítő dózist kell azok­nak a betegek­nek adni, akik a PCI-n a fibrinolyticus keze­lést követő 24 órán belül esnek át.

A klopido­gre­l-keze­lést napi egysze­ri 75 mg-os dózisban kell foly­tat­ni napi 75–100 mg ASA-val egy­ütt. A kombinált keze­lést a tüne­tek megje­le­nése után a lehető leghamarabb el kell kez­de­ni, és legalább 12 hónapig kell foly­tat­ni (lásd 5.1 pont).

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

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

Ha kima­radt egy adag:

- A szokásos bevéte­li időponthoz képest 12 órán belül: a beteg­nek azonnal be kell ven­nie az adagot, és a követ­kező adagot a szokásos időben kell beven­nie.
- Több mint 12 óra elteltével: a beteg­nek az adagot a szokásos követ­kező időpon­tan beven­nie, és nem szabad az adagot megkétszereznie.

### Különleges betegcsoportok

- Idősek

ST-eleváció nélküli akut coronaria szindrómában (instabil angina vagy Q-hullámmal nem járó myocardialis infarctus):

- A 600 mg-os telítő dózist fontolóra lehet venni azoknál a 75 évesnél fiatalabb betegeknél, akiknél percutan coronaria intervenciót fognak végezni (lásd 4.4 pont).

ST-elevációval járó akut myocardialis infarctus:

- Trombolitikus/fibrinolyticus kezelésre alkalmas kezelt betegek: 75 évesnél idősebb betegeknél a klopidogrel-kezelést telítő dózis nélkül kell elkezdni.

A PCI-n elsődlegesen áteső betegeknél, és azoknál a betegeknél, akik a PCI-n a fibrinolyticus kezelést követően több mint 24 órával esnek át:

- 75 éves vagy annál idősebb betegeknél a 600 mg telítő dózist óvatosan kell alkalmazni (lásd 4.4 pont).

- Gyermekek és serdülők  
A klopidogrel hatásossági aggályokra való tekintettel gyermekeknél nem alkalmazható (lásd 5.1 pont).
- Vesekárosodás  
A terápiás tapasztalat vesekárosodásban szenvedő betegeknél korlátozott (lásd 4.4 pont).
- Májkárosodás  
A közepesen súlyos májbetegségben szenvedő betegeknél, akiknél haemorrhagiás diathesis fordulhat elő, a terápiás tapasztalat korlátozott (lásd 4.4 pont).

#### Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

Étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül is bevehető.

### **4.3 Ellenjavallatok**

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

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

#### *Vérzés és hematológiai betegségek és tünetek*

A vérzés és a hematológiai mellékhatások fokozott veszélye miatt haladéktalanul meg kell kezdeni a vérkép ellenőrzését és/vagy egyéb szükséges vizsgálatok elvégzését abban az esetben, amikor vérzésre utaló klinikai tünetek jelentkeznek a kezelés során (lásd 4.8 pont). Ugyanúgy, mint más thrombocyta-aggregáció-gátló gyógyszerek esetén, trauma, sebészeti beavatkozás vagy más patológiás állapot miatt bekövetkező fokozott vérzési kockázatnak kitett betegeknél, és ASA, heparin, glikoprotein IIb/IIIa blokkoló vagy nem-szteroid gyulladásgátló (NSAID-ok), (beleértve a COX-2 gátlókat) vagy szelektív szerotonin-visszavételt gátló (SSRI), erős CYP2C19-induktor vagy egyéb, a vérzés kockázatát fokozó gyógyszerek, mint például a pentoxifillin (lásd 4.5 pont) kezelésben részesülő betegeknél, a klopidogrelt óvatosan kell alkalmazni. A vérzés fokozott kockázata miatt a stroke szekunder megelőzésére alkalmazott hármas thrombocyta-aggregáció-gátló terápia (klopidogrel + ASA + dipiridamol) nem ajánlott akut nem kardioembóliás eredetű ischaemiás stroke-ban vagy TIA-ban szenvedő betegeknél (lásd 4.5 és 4.8 pont). 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. Klopidogrel és orális antikoaguláns együttadása nem ajánlott, mivel növelheti a vérzések erősségét (lásd 4.5 pont).

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

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

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

75 éves vagy idősebb STEMI PCI betegek­re vonatkozóan korlátozottan állnak rendelkezésre klinikai adatok, ezért a 600 mg telítő dózis alkalmazását csak azt követően szabad mérlegelni, miután a kezelőorvos egyé­nenként értékelte a vérzés kockázatát.

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

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

#### *Szerzett haemophilia*

Szerzett haemophilia eseteiről számoltak be klopido­d­rel-kezelést követően.

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

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

#### *Friss ischaemiás stroke*

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

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

Nincsenek a kettős thrombocytaaggregáció-gátló kezelést alátámasztó adatok olyan betegek esetében, akiknél carotis endarterectomia vagy intravasculáris thrombectomia indikált, vagy olyan betegek esetében, akiknél thrombolysist vagy thrombocytaaggregáció-gátló kezelést terveznek. A kettős thrombocytaaggregáció-gátló kezelés ezekben az esetekben nem ajánlott.

#### *Citokróm P450 2C19 (CYP2C19)*

Farmakogenetika: A gyenge CYP2C19-metabolizáló betegek­nél, a klopido­d­rel előírt adagban történő alkalmazásakor kevesebb aktív klopido­d­rel-metabolit képződik, és kisebb mértékben hat a

thrombocyta-funkcióra. Rendelkezésre állnak a beteg CYP2C19-genotípusának meghatározására szolgáló vizsgálati módszerek.

Tekintettel arra, hogy a klopido­gre­l részben a CYP2C19-en me­ta­bo­lizálódik aktív me­ta­bo­litjává, ezért az ennek az enzimnek a működését gátló gyógyszerek alkalmazása várhatóan a klopido­gre­l aktív me­ta­bo­litjának alacsonyabb gyógyszer­szin­tjét eredményezi. Ennek az interakciónak bizonytalan a klinikai jelentősége. Óvatosságból nem javasolt az erős vagy közepesen erős CYP2C19-inhibitorok együttes alkalmazása (a CYP2C19 gátlók listáját lásd 4.5 pont, lásd még 5.2 pont). A CYP2C19 aktivitást indukáló gyógyszerek alkalmazása várhatóan növeli a klopido­gre­l aktív me­ta­bo­litjának szintjét és fokozhatja a vérzés kockázatát. Elővigyázatosságból, az erős CYP2C19-induktorok együttes alkalmazását kerülni kell (lásd 4.5 pont).

#### *CYP2C8-szubsztrátok*

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

#### *Tienopiridinek közötti keresztreakciók*

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

#### *Vesekárosodás*

A terápiás tapasztalat vesekárosodásban szenvedő betegeknél korlátozott. Ezért klopido­gre­l alkalmazása esetén ezeknél a betegeknél óvatosság ajánlott (lásd 4.2 pont).

#### *Máj­károsodás*

A közepesen súlyos májbetegségben szenvedő betegeknél, akiknél haemorrhagiás diathesis fordulhat elő, a terápiás tapasztalat korlátozott (lásd 4.4 pont). Ezért a klopido­gre­l­et ebben a betegcsoportban óvatosan kell alkalmazni (lásd 4.2 pont).

### **4.5 Gyógyszer­kölc­sön­hatások és egyéb interakciók**

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

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

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

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

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

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

*Nem-szteroid gyulladásgátlók (NSAID-ok):* egészséges önkéntesekkel végzett klinikai vizsgálatban klopido­gre­l és naproxén együttes adása 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 klopido­gre­l-t óvatosan kell együttesen adni (lásd 4.4 pont).

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

*Egyéb együttadott gyógyszerek:*

#### CYP2C19-induktorok

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

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

#### CYP2C19-gátlók

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

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

#### Proton-pumpa gátlók (PPI/proton pump inhibitors)

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

Ennek a farmakokinetikai/farmakodinámiai interakciónak a fő cardiovascularis eseményekre vonatkozó klinikai jelentőségéről a megfigyeléses és klinikai vizsgálatok során ellentmondásos adatokat jelentettek. Óvatosságból az omeprazol vagy ezomeprazol klopido­gre­l-rel történő együttadása nem javasolt (lásd 4.4 pont).

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

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

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

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

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

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

Egyéb gyógyszerek:

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

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

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

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

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

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

**Rozuvasztatin:** A rozuvasztatin expozíció emelkedését figyelték meg klopido­grelt szedő betegeknél. A klopido­grel 300 mg-os dózisa esetén a rozuvasztatin AUC értéke 2-szeresére, C<sub>max</sub> értéke pedig

1,3-szorosára emelkedett, míg a 75 mg-os dózis ismételt alkalmazásakor a rozuvasztatin AUC értéke 1,4-szeresére emelkedett a  $C_{max}$  értéke pedig nem változott.

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

##### *Terhesség*

Mivel a klopidoogrel terhesség alatti expozíciójára vonatkozóan nem állnak rendelkezésre klinikai adatok, elővigyázatosságból a klopidoogrel terhesség alatti alkalmazása nem ajánlott.

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

##### *Szoptatás*

Nem ismert, hogy a klopidoogrel kiválasztódik-e az emberi anyatejbe. Állatkísérletek a klopidoogrel anyatejbe történő kiválasztódását igazolták. Clopidogrel Krka d.d.-kezelés ideje alatt a szoptatást elővigyázatosságból fel kell függeszteni.

##### *Termékenység*

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

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

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

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

##### *A biztonságossági profil összefoglalása*

A klopidoogrel biztonságosságát több mint 44 000, a klinikai vizsgálatokban részt vett betegen vizsgálták, közülük 12 000-et egy évig vagy annál tovább kezeltek. A CAPRIE vizsgálatban a 75 mg/nap klopidoogrel és a 325 mg/nap ASA összességében hasonló volt, függetlenül a betegek korától, nemétől és rasszbeli hovatartozásától. A CAPRIE-, CURE-, CLARITY-, COMMIT- és ACTIVE-A vizsgálatokban észlelt, klinikailag jelentős mellékhatások az alábbiakban kerülnek tárgyalásra. A klinikai vizsgálatok tapasztalatai mellett mellékhatásokat spontán is jelentettek.

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

A CAPRIE vizsgálatban a klopidoogrellel vagy az ASA-val kezelt betegeknél a vérzések teljes előfordulási gyakorisága 9,3% volt. A súlyos esetek előfordulási gyakorisága hasonló volt a klopidoogrel és az ASA esetében.

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

A CLARITY vizsgálatban a klopidoogrel plusz ASA-csoportban a vérzések általános növekedését észlelték a placebo plusz ASA -csoporthoz viszonyítva. A súlyos vérzések előfordulási gyakorisága hasonló volt a csoportok között. Ez változatlan volt az alapvető jellemzők és a fibrinolitikus- vagy heparinkezelés típusa alapján definiált beteg alcsoportokon belül is.

A COMMIT vizsgálatban a cerebrális vagy nem cerebrális súlyos vérzések összaránya alacsony és hasonló volt mindkét betegcsoportban.

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

A TARDIS vizsgálatban a közelmúltban ischaemiás stroke-on átesett betegeknél, akik intenzív, hármas thrombocyta-aggregáció-gátló terápia­ban részesülnek (klopido­gre­l + ASA + dipiridamol), gyakrabban fordult elő vérzés és a vérzés súlyosabb volt, mint amikor a klopido­gre­l-t ön­magá­ban, vagy az ASA-t dipiridamollal kombinálva alkalmazták (korrigált közös esélyhányados [adjusted common OR]: 2,54, 95%-os CI: 2,05-3,16,  $p < 0,0001$ ).

#### *Mellékhatások táblázatos összefoglalója*

Az alábbi táblázat azokat a mellékhatásokat tünteti fel, amelyeket klinikai vizsgálatok során vagy spontán módon jelentettek.

Gyakoriságuk az alábbi megállapodás szerint került meghatározásra: gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ); nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ); ritka ( $\geq 1/10\,000 - < 1/1000$ ); nagyon ritka ( $< 1/10\,000$ ), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

| Szervrendszer                                           | Gyakori | Nem gyakori                                | Ritka                                           | Nagyon ritka, nem ismert*                                                                                                                                                                   |
|---------------------------------------------------------|---------|--------------------------------------------|-------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek |         | Thrombocytopenia, leukopenia, eosinophilia | Neutropenia, beleértve a súlyos neutropeniát is | Thromboticus thrombocytopeniás purpura (TTP) (lásd 4.4 pont), aplasticus anaemia, pancytopenia, agranulocytosis, súlyos thrombocytopenia, szerzett haemophilia A, granulocytopenia, anaemia |
| Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek         |         |                                            |                                                 | Klopido­gre­l­rel szemben jelentkező túlérzékenységi reakció során előforduló Kounis szindróma (allergiás eredetű vasospasticus angina / allergiás eredetű myocardialis infarctus) *        |
| Immunrendszeri betegségek és tünetek                    |         |                                            |                                                 | Szérumbetegség, anafilaktoid reakciók, tienopiridinek (mint a tiklopidin, a prasugrel) közötti kereszt-reaktív gyógyszer túlérzékenység (lásd                                               |

| Szervrendszer                                                   | Gyakori                                                             | Nem gyakori                                                                                             | Ritka                    | Nagyon ritka, nem ismert*                                                                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                 |                                                                     |                                                                                                         |                          | 4.4 pont)*, inzulin autoimmun szindróma, ami súlyos hypoglicaemiához vezethet, különösen HLA DRA4 altípusú betegeknél (gyakoribb a japán populációban)* |
| Pszichiátriai kórképek                                          |                                                                     |                                                                                                         |                          | Hallucinációk, konfúzió                                                                                                                                 |
| Idegrendszeri betegségek és tünetek                             |                                                                     | Intracranialis vérzés (néhány esetben halálos kimenetelt jelentettek), fejfájás, paraesthesia, szédülés |                          | Ízérzés zavara, ageusia                                                                                                                                 |
| Szembetegségek és szemészeti tünetek                            |                                                                     | Szemvérzés (kötőhártya, szem, retina)                                                                   |                          |                                                                                                                                                         |
| A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei      |                                                                     |                                                                                                         | Forgó jellegű szédülés   |                                                                                                                                                         |
| Érbetegségek és tünetek                                         | Haematoma                                                           |                                                                                                         |                          | Súlyos vérzés, műtéti sebek vézése, vasculitis, hypotensio                                                                                              |
| Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek | Orrvérzés                                                           |                                                                                                         |                          | Légzőrendszeri vérzés (vérköpés, tüdővérzés), bronchospasmus, interstitialis pneumonitis, eosinophil pneumonia                                          |
| Emésztőrendszeri betegségek és tünetek                          | Gastrointestinalis vérzés, hasmenés, hasi fájdalom, emésztési zavar | Gyomorfekély és nyombélfekély, gastritis, hányás, hányinger, székrekedés, flatulentia                   | Retroperitonealis vérzés | Gastrointestinalis és retroperitonealis vérzés halálos kimenetellel, pancreatitis, colitis (beleértve az ulceratív és lymphocytás colitist), stomatitis |
| Máj- és epebetegségek, illetve tünetek                          |                                                                     |                                                                                                         |                          | Akut májelégtelenség, hepatitis, kóros májfunkciós vizsgálati eredmény                                                                                  |
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei              | Suffusio                                                            | Bőrkiütés, viszketés,                                                                                   |                          | Dermatitis bullosa (erythema multiforme, Stevens-                                                                                                       |

| Szervrendszer                                                         | Gyakori                     | Nem gyakori                                                  | Ritka        | Nagyon ritka, nem ismert*                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------------------------------|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                       |                             | bőrbevérzés (purpura)                                        |              | Johnson szindróma, toxicus epidermalis necrolysis, akut generalizált exanthematosus pustulosis (AGEP), angioödéma, gyógyszer-okozta túlérzékenységi szindróma, eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszer-okozta bőrkiütés (DRESS), erythematosus vagy exfoliatív bőrkiütés, urticaria, ekzema és lichen planus |
| A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek    |                             |                                                              | Gynecomastia |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei |                             |                                                              |              | Mozgásszervi vérzés (haemarthros), arthritis, arthralgia, myalgia                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Vese- és húgyúti betegségek és tünetek                                |                             | Haematuria                                                   |              | Glomerulonephritis, szérum kreatinin emelkedés                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók              | Vérzés a beavatkozás helyén |                                                              |              | Láz                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei                         |                             | Megnyúlt vérzési idő, csökkent neutrofil- és thrombocytaszám |              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

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

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

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

## 4.9 Túlادagolás

Klopidoogrel kezeléssel összefüggésben bekövetkező túlادagolás megnyúlt vérzési időhöz, és ezt követően kialakuló vérzéses szövődményekhez vezethet. Amennyiben vérzések lépnek fel, mérlegelés szükséges az alkalmazott kezelési mód megválasztásához. A klopidoogrel farmakológiai hatásával szembeni antidotumot eddig nem találtak. Ha a megnyúlt vérzési idő gyors ellensúlyozására van szükség, ebben az esetben a thrombocyta transzfúzió visszafordíthatja a klopidoogrel hatásait.

## 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

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

#### *Hatásmechanizmus*

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

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

#### *Farmakodinámiás hatások*

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

#### *Klinikai hatásosság és biztonságosság*

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

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

A CAPRIE vizsgálatban 19 185 beteg vett részt, akiknek atherothrombosisa friss myocardialis infarctus (< 35 nap), ischaemiás stroke (7. nap és 6. hónap között) vagy igazolt perifériás artériás betegség (PAD) formájában nyilvánult meg. A betegeket randomizáltan 75 mg/nap klopido­gre­lrel 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 klopido­gre­l szignifikánsan csökkentette az új ischaemiás törté­né­sek előfordulását (myocardialis infarctus, ischaemiás stroke és vasculáris halál összesített végpontja) az ASA-val összehasonlítva. Az "intention to treat" analízisben 939 eseményt figyeltek meg a klopido­gre­l csoportban és 1020 eseményt az ASA-val kezelt­ek­ben (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 klopido­gre­l (5,8%) és az ASA (6,0%) csoport között.

Egy alcsoportok szerinti analízisben (myocardialis infarctus, ischaemiás stroke, és PAD) a legelőnyösebb hatásúnak (statisztikai szignifikancia p=0,003) a PAD miatt beválasztott betegek esetén mutatkozott a szer (főleg azokban, akiknek anamnézisében myocardialis infarctus szerepelt) (RRR = 23,7%, CI: 8,9-36,2) míg a legkevésbé előnyös (nem különbözött szignifikánsan az ASA-tól)

stroke-os betegekben (RRR= 7,3%; CI: -5,7-18,7) [p= 0,258] volt. Azokban a betegekben, akiket kizárólag friss myocardialis infarctus alapján választottak be a vizsgálatba, a klopido­d­gre­l 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 klopido­d­gre­l alkalmazása kevésbé volt előnyös, mint a ≤ 75 éves betegekben.

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

#### *Akut coronaria szindróma*

A CURE vizsgálatban 12 562, ST-elevációval nem járó, akut coronaria szindrómás (instabil angina és non-Q myocardialis infarctus) beteget vizsgáltak, akiket az akut mellkasi fájdalom vagy az ischaemiának megfelelő klinikai tünetek jelentkezése után 24 órán belül választottak be a vizsgálatba. Azok a betegek feleltek meg a beválasztás követelményeinek, akik új ischaemiára utaló EKG eltéréssel, vagy legalább a normális felső határérték kétszereséig emelkedett szívizomenzim vagy troponin I vagy T szinttel kerültek felvételre. A betegeket randomizált módon klopido­d­gre­l­lel (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 klopido­d­gre­l és placebo csoport között a vérzések relatív előfordulási arányát.

Az elsődleges végpont [cardiovascularis halál, myocardialis infarctus (MI) vagy stroke] a klopido­d­gre­l- csoportban 582 (9,3%) míg a placebo csoportban 719 (11,4%) betegben lépett fel. Ez a klopido­d­gre­l csoportban 20% relatív rizikócsökkenést jelent (95%-os CI 10%-28%, p=0,00009) [17% a relatív rizikócsökkenés a konzervatívan 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 klopido­d­gre­l + ASA-csoportban megfigyelt előny tovább nem növekedett, ugyanakkor a vérzés kockázata változatlanul fennállt (lásd 4.4 pont).

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

A kiegészített (co-primary) elsődleges végpont előfordulását (cardiovascularis halál, MI, stroke vagy refrakter ischaemia) 1035 (16,5%) betegben tapasztalták a klopido­d­gre­l csoportban és 1187 betegben (18,8%) a placebo csoportban. Ez a klopido­d­gre­l-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 klopido­d­gre­l-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, alacsony-­tól-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 klopido­d­gre­l-re 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 klopido­d­gre­l 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 klopidogrellel tapasztalt előny nem függött az egyéb, akut vagy hosszútávú cardiovascularis terápiától (mint heparin/LMWH, GPIIb/IIIa antagonisták, lipidcsökkentő gyógyszerek, béta-blokkolók és ACE-gátlók). A klopidogrel hatékonysága az alkalmazott ASA dózistól (75-325 mg/nap) függetlenül meg nyilvánult.

ST- elevációval járó akut myocardialis infarctus

A klopidogrel biztonságosságát és hatásosságát ST-elevációval járó akut myocardialis infarctusban (STEMI) szenvedő betegekben, 2 randomizált, placebo-kontrollos, kettős-vak klinikai vizsgálatban, a CLARITY, a CLARITY prospektív alcsoport analízisében (CLARITY PCI), és a 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 klopidogrelt (300 mg telítő adag, majd 75 mg/nap, n=1752) vagy placebót (n=1739) kaptak, mindkettő ASA-val (150-325 mg telítő adag, majd 75-162 mg/nap), fibrinolitikus szerrel és amikor az megfelelő volt, heparinnal kombinálva. A betegek követése 30 napig tartott. Az elsődleges összetett végpont egy, az infarctussal összefüggésben elzárt artéria képeinek megjelenése az elbocsátás előtti angiogramon, vagy halál, vagy a coronarográfia előtti ismételt myocardialis infarctus volt. Azoknál a betegeknél, akiknél nem volt angiográfia, az elsődleges végpont a halál vagy az ismételt myocardialis infarctus volt a 8. napig vagy a kórházi elbocsátásig. A betegpopuláció 19,7%-a nő volt és 29,2%-a  $\geq 65$  éves. Összesen a betegek 99,7%-a részesült fibrinolitikus (fibrin-specifikus: 68,7%, nem fibrin-specifikus: 31,1%), 89,5% heparin, 78,7% béta-blokkoló, 54,7% ACE-gátló és 63% sztatín kezelésben.

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

A **CLARITY PCI** alcsoport analízisében 1863, PCI-n áteső STEMI beteg vett részt. A betegeknél, akik a klopidogrelt 300 mg telítő dózisban (LD) kapták (n=933), a PCI-t követően szignifikánsan csökkent a cardiovascularis halál, a myocardialis infarctus vagy a stroke incidenciája azokhoz a betegekhez képest, akik placebót kaptak (n=930) (3,6% a klopidogrel-előkezelés esetén versus 6,2% a placebo esetén, OR: 0,54; 95%-os CI: 0,35-0,85;  $p=0,008$ ). A klopidogrelt 300 mg telítő adagban kapó betegeknél a PCI-t követő 30 nap során szignifikánsan csökkent a cardiovascularis halál, a myocardialis infarctus vagy a stroke incidenciája azokhoz a betegekhez képest, akik placebót kaptak (7,5% a klopidogrel-előkezelés esetén versus 12,0% a placebo esetén, OR: 0,59; 95%-os CI: 0,43-0,81;  $p=0,001$ ). Ugyanakkor ez az összetett végpont a CLARITY teljes populációjában értékelve, nem volt statisztikailag szignifikáns másodlagos végpont. A két kezelés között nem figyeltek meg statisztikailag szignifikáns különbséget a súlyos vagy enyhe vérzések arányában (2,0% a klopidogrel-előkezelés esetén versus 1,9% a placebo esetén,  $p > 0,99$ ). Ennek az analízisnek az eredményei alátámasztják a klopidogrel telítő dózisának korai alkalmazását STEMI-ben, és a klopidogrel-előkezelés rutinszerű kezelési stratégiáját PCI-n áteső betegeknél.

A 2×2 faktoriális COMMIT vizsgálatban 45 852 beteget vizsgáltak, akiknél 24 órán belül EKG eltérésekkel (úgy mint ST-eleváció, ST-depresszió vagy balszárblokk) igazolt myocardialis infarctusra utaló tünetek jelentkeztek. A betegek klopidogrelt (75 mg/nap, n=22 961) vagy placebót (n=22 891) kaptak, ASA-val (162 mg/nap) kombinálva 28 napig vagy a kórházi elbocsátásig. Az együttes elsődleges (co-primary) végpont a bármely okból bekövetkezett halál és az ismételt fellépő infarctus, a stroke vagy a halál első előfordulása volt. A betegpopuláció 27,8%-a nő volt, 58,4%-a  $\geq 60$  év (26%  $\geq 70$  év) és 54,5% részesült fibrinolitikus kezelésben.

A klopido-rel 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.

A klopido-rel 600 mg telítő dózisának alkalmazása akut coronaria szindrómában szenvedő, PCI-n áteső betegeknél

**CURRENT-OASIS-7** (*klopido-rel és acetilszalicilsav optimális dózisának alkalmazása rekurrens események csökkentésére – “Seventh Organization” ischaemiás szindrómák kezelési stratégiájának értékelésére, Clopidogrel and Aspirin Optimal Dose Usage to Reduce Recurrent Events Seventh Organization to Assess Strategies in Ischemic Syndromes*)

Ebben a randomizált faktoriális vizsgálatban 25 086, akut coronaria szindrómában (ACS) szenvedő alany vett részt, akiknél korai PCI-t terveztek. A betegeket véletlenszerűen sorolták be vagy a kettős dózisú (600 mg az 1. napon, ezt követően 150 mg a 2–7. napon, majd 75 mg naponta) versus standard dózisú (300 mg az 1. napon, ezt követően 75 mg naponta) klopido-rel-kezelésre, vagy a nagy dózisú (300–325 mg naponta) versus kis dózisú (75–100 mg naponta) ASA-kezelésre. A 24 835 bevont ACS betegnél coronaria-angiográfia vizsgálatot végeztek, és 17 263 beteg esett át PCI-n. A 17 263, PCI-n átesett betegnél a standard dózisú kezeléssel összehasonlítva, a kettős dózisú klopido-rel-kezelés csökkentette az elsődleges végpont arányát (3,9% versus 4,5% korrigált RH= 0,86, 95%-os CI: 0,74–0,99,  $p=0,039$ ) és szignifikánsan csökkentett a stent trombózist (1,6% versus 2,3%, RH: 0,68; 95%-os CI: 0,55–0,85;  $p=0,001$ ). Súlyos vérzés gyakrabban fordult elő a kettős dózisú, mint a standard dózisú klopido-rel-kezelésnél (1,6% versus 1,1%, RH=1,41, 95%-os CI: 1,09–1,83,  $p=0,009$ ). Ebben a vizsgálatban a klopido-rel 600 mg telítő dózis mindvégig hatásos volt a 75 éves vagy annál idősebb, és a 75 évesnél fiatalabb betegeknél.

**ARMYDA-6 MI** (*thrombocitaaggregáció-gátló kezelés a myocardialis károsodás csökkentésére angioplasztika során – myocardialis infarctus, The Antiplatelet therapy for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty - Myocardial Infarction*)

Ez a randomizált, prospektív, nemzetközi, multicentrikus vizsgálat a klopido-rel 600 mg-os telítődózisának előkezelésben történő alkalmazását értékelte a 300 mg-os klopido-rel telítő dózissal szemben, sürgős PCI előkészítésében STEMI-ben. A betegek a klopido-rel 600 mg-os telítő dózist (n=103) vagy a 300 mg-os telítő dózist (n=98) kapták a PCI előtt, majd 75 mg/nap dózis alkalmazását írták elő nekik a PCI utáni naptól legfeljebb 1 évig. A 600 mg klopido-rel telítő dózist kapó betegeknél jelentősen csökkent az infarktusz terület nagysága a 300 mg telítő dózist kapó betegekhez képest. Kevésbé volt gyakori a thrombolysis a G<3 fokozatú MI-ben PCI után a 600 mg telítő dózis esetén (5,8% versus 16,3%,  $p=0,031$ ), javult a balkamrai ejekciós frakció (LVEF) a hazabocsátáskor ( $52,1 \pm 9,5\%$  versus  $48,8 \pm 11,3\%$ ,  $p=0,026$ ), és kevesebb volt a 30 napon belül előforduló súlyos cardiovascularis nemkívánatos esemény (5,8% versus 15%,  $p=0,049$ ). Nem figyeltek meg növekedést a vérzésben vagy a bemetszés helyén fellépő szövődmények tekintetében (másodlagos végpontok a 30. napon).

**HORIZONS-AMI** (*kimenetek harmonizálása revascularisációval és stentekkel akut myocardialis infarctusban, Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction*)

Ezt a post-hoc elemző vizsgálatot annak értékelésére végezték, hogy a 600 mg-os klopido-rel telítő dózis gyorsabb és nagyobb gátlást biztosít-e a thrombocita aktivációban. Az elemzés egy 600 mg-os telítő dózis hatását vizsgálta a 300 mg-oséhoz képest a 30 napos klinikai kimenetelnél a fő vizsgálat 3311 betegnél (n=1153; 300 mg telítő dózist kapó csoport; n=2158; 600 mg telítő dózist kapó csoport) a szívkathéterezés előtt, amelyet 75 mg/nap dózis követett  $\geq 6$  hónapig a hazabocsátás után. Az eredmények a 30 napos, nem korrigált mortalitási arány (1,9% versus 3,1%,  $p=0,03$ ), a reinfarctus (1,3% versus 2,3%,  $p=0,02$ ) és a határozott vagy valószínű stent-trombózis (1,7% versus 2,8%,  $p=0,04$ ) szignifikánsan alacsonyabb arányát mutatták a 600 mg telítő dózis mellett, magasabb vérzési arányok nélkül. Többváltozós analízissel a 600 mg telítő dózis független előrejelzője volt a 30 napos súlyos kardialis nemkívánatos események alacsonyabb arányának (RH: 0,72 [95%-os CI: 0,53–0,98],

p=0,04). A (CABG-vel nem összefüggő) súlyos vérzések aránya 6,1% volt a 600 mg telítő dózist kapó csoportban, és 9,4% a 300 mg telítő dózist kapó csoportban (p=0,0005). Az enyhe vérzések aránya 11,3% volt a 600 mg telítő dózist kapó csoportban, és 13,8% a 300 mg telítő dózist kapó csoportban (p=0,03).

Hosszú távú (12 hónapos) klopido-rel-kezelés STEMI betegeknél PCI-t követően

**CREDO** (*klopido-rel a megfigyelés alatti nemkívánatos események csökkentésére, Clopidogrel for the Reduction of Adverse Events During Observation*)

Ezt a randomizált, kettős-vak, placebokontrollos vizsgálatot az Amerikai Egyesült Államokban és Kanadában végezték a PCI-t követő hosszú távú (12 hónapos) klopido-rel-kezelés előnyének értékelésére. 2116 beteget randomizáltak, akik a PCI előtt 3–24 órával 300 mg telítő dózis klopido-relt (n=1053) vagy placebót kaptak (n=1063). Minden beteg 325 mg acetilszalicilsavat is kapott. Ezt követően minden beteg kapott 75 mg/nap klopido-relt a 28. napig mindkét csoportban. A 29. naptól 12 hónapon át a klopido-rel-csoportban lévő betegek 75 mg/nap klopido-relt, a kontrollcsoport betegek pedig placebót kaptak. A vizsgálat során mindkét csoport kapott ASA-t (81–325 mg/nap). 1 év elteltével a klopido-rel alkalmazása mellett a halál, a myocardialis infarctus vagy a stroke kombinált kockázatának szignifikáns csökkenését figyeltek meg (26,9%-os relatív csökkenés, 95%-os CI: 3,9%-44,4%; p=0,02; abszolút csökkenés 3%) a placebo-hoz képest. 1 év elteltével nem figyeltek meg szignifikáns növekedést a súlyos vérzések (8,8% a klopido-rel esetén versus 6,7% a placebo esetén, p=0,07) vagy az enyhe vérzések arányában (5,3% a klopido-rel esetén versus 5,6% a placebo esetén, p=0,84). A vizsgálat fő megállapítása az, hogy a klopido-rel és az ASA legalább 1 éves további alkalmazása a súlyos thromboticus események statisztikailag és klinikailag szignifikáns csökkenéséhez vezet.

**EXCELLENT** (*a Xience/Promus hatásossága a Cypherrel szemben a stent beültetés után bekövetkező késői halálozás csökkentésében, Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting*)

Ezt a prospektív, nyílt elrendezésű, randomizált vizsgálatot Koreában végezték annak értékelésére, hogy a gyógyszerkibocsátó stentek beültetését követően a 6 hónapos kettős thrombocitaaggregáció-gátló kezelés (DAPT) nem rosszabb-e (noninferior) a 12 hónapos DAPT-tal összehasonlítva. A vizsgálatban 1443, beültetésen áteső beteg vett részt, akiket 6 hónapos DAPT-ra (ASA 100–200 mg/nap + 75 mg/nap klopido-rel 6 hónapig, majd ezt követően önmagában alkalmazott ASA 12 hónapig) vagy 12 hónapos DAPT-ra (ASA 100–200 mg/nap + 75 mg/nap klopido-rel 12 hónapig) randomizáltak. Nem figyeltek meg szignifikáns különbséget a stentelt ér elégtelenségének incidenciájában (cardialis halál, myocardialis infarctus vagy stentelt ér revascularisatio együttesen), amely az elsődleges végpont volt, a 6 hónapos és a 12 hónapos DAPT-csoportok között (RH: 1,14; 95%-os CI: 0,70; 1,86; p=0,60). Ezenkívül, a vizsgálat nem mutatott szignifikáns különbséget a biztonságossági végpontban (halál, myocardialis infarctus, stroke, stent-trombózis vagy tranzienis ischaemiás myocardialis infarctusból (TIMI) eredő súlyos vérzés együttesen) a 6 hónapos és a 12 hónapos DAPT-csoportok között (RH: 1,15; 95%-os CI: 0,64–2,06; p=0,64). A vizsgálat fő megállapítása az volt, hogy a 6 hónapos DAPT noninferior volt a 12 hónapos DAPT-tal összehasonlítva a stentelt ér elégtelenségének kockázata szempontjából.

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

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

Az erősebb P2Y<sub>12</sub> gátló, ticagrelor és prasugrel adta klinikai előny, a pivotális vizsgálataikban a visszatérő ischaemiás események [köztük az akut és szubakut stent-trombózis (ST), a myocardialis infarctus, és a sürgős revascularisatio] szignifikáns csökkentésével függ össze. Bár az ischaemiás előny konzisztens volt az első évben, az ACS utáni visszatérő ischaemiás események újbóli előfordulásának nagyobb mértékű csökkenését figyelték meg a kezelés kezdetét követő napokban. Ezzel ellentétben, a post hoc elemzések az erősebb P2Y<sub>12</sub> gátlókkal kapcsolatos vérzési kockázat

statisztikailag szignifikáns emelkedését mutatták, elsősorban a fenntartó fázisban, az ACS-t követő egy hónap után. A TOPIC és TROPICAL-ACS vizsgálatokat úgy tervezték, hogy azt vizsgálják, hogyan csökkenthetők a vérzési események a hatásosság fenntartása mellett.

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

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

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

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

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

Ebbe a randomizált, nyílt vizsgálatba 2 610 biomarker pozitív, sikeres PCI-n átesett, ACS-ben szenvedő beteget vontak be. A betegek ASA-val kombinációban ( $< 100$  mg/nap), randomizáltan vagy 5 vagy 10 mg/nap prasugrelt (0-14 napig) (n=1306), vagy 5 vagy 10 mg/nap prasugrelt (0-7 napig) majd 75 mg/napra deeszkalált adag klopidogrelt (8-14 napig) (n=1304) kaptak. A 14. napon thrombocyta-funkciós vizsgálatot végeztek. A csak prasugrelt kapó betegek kezelését folytatták még 11,5 hónapig.

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

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

fokozat) kumulatív incidenciája 9% (114 esemény) volt a deeszkálált csoportban, szemben a kontrollcsoportban tapasztalható 11%-kal (137 esemény) ( $p=0,14$ ).

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

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

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

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

Az elsődleges hatásossági végpont bármilyen új (ischaemias vagy vérzéses) stroke esemény előfordulása volt az akut, minor IS vagy magas kockázatú TIA utáni első 90 napon belül. Ez a klopido­gre­l-ASA csoportban 212 betegnél (8,2%) fordult elő, míg az ASA-csoportban 303 betegnél (11,7%), (relatív házárd [RH]: 0,68; 95%-os konfidencia intervallum [CI]: 0,570-81;  $P<0,001$ ). IS a klopido­gre­l-ASA csoportban 204 betegnél (7,9%) jelentkezett, míg az ASA-csoportban 295 betegnél (11,4%), (RH: 0,67; 95%-os CI: 0,56-0,81;  $P<0,001$ ). Vérzéses stroke 8 betegnél (0,3%) jelentkezett mindkét csoportban. Közepesen súlyos vagy súlyos vérzés 7 betegnél (0,3%) jelentkezett a klopido­gre­l-ASA csoportban és 8 betegnél (0,3%) az ASA-csoportban ( $P=0,73$ ). A bármilyen vérzéses esemény előfordulásának aránya 2,3% volt a klopido­gre­l-ASA csoportban és 1,6% az ASA-csoportban (RH: 1,41; 95%-os CI: 0,95-2,10;  $P=0,09$ ).

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

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

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

A CHANCE és a POINT vizsgálat időközi elemzése

A kettős thrombocytaaggregáció-gátló-kezelés 21 napnál hosszabb ideig történő alkalmazása nem járt további előnyökkel a hatásosságra nézve. Az alkalmazott kezeléseknél előforduló major ischaemiás

események és major vérzések előfordulásának időbeni megoszlását a rövidtávú kettős thrombocytaaggregáció-gátló-kezelés hatása miatt elemezték

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

|                                                         |                  | Események száma |        |        |        |
|---------------------------------------------------------|------------------|-----------------|--------|--------|--------|
| A<br>CHANCE<br>és a<br>POINT<br>vizsgálat<br>végpontjai | Kezelési csoport | Összesen        | 1. hét | 2. hét | 3. hét |
| Major<br>ischaemiás<br>események                        | ASA (n=5035)     | 458             | 330    | 36     | 21     |
|                                                         | CLP+ASA(n=5016)  | 328             | 217    | 30     | 14     |
|                                                         | Különbség        | 130             | 113    | 6      | 7      |
| major<br>vérzés                                         | ASA (n=5035)     | 18              | 4      | 2      | 1      |
|                                                         | CLP+ASA(n=5016)  | 30              | 10     | 4      | 2      |
|                                                         | Különbség        | -12             | -6     | -2     | -1     |

#### *Pitvarfibrilláció*

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

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

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

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

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

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

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

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

#### *Gyermekek és serdülők*

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

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

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

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

### *Felszívódás*

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

### *Eloszlás*

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

#### *Biotranszformáció*

A klopidoogrelt a máj nagymértékben metabolizálja. In vitro és in vivo a klopidoogrel 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 klopidoogrel először egy 2-oxo-klopidoogrel intermedier metabolittá alakul át. A 2-oxo-klopidoogrel intermedier metabolit ezt követő átalakulása egy aktív metabolitot, a klopidoogrel tiol származékát eredményezi. Az aktív metabolit elsősorban a CYP2C19 izoenzim által keletkezik, számos további CYP izoenzim, köztük a CYP3A4, CYP1A2 és CYP2B6 közreműködésével. Az *in vitro* izolált aktív tiol származék gyorsan és irreverzibilisen kötődik a vérlemezke receptorához, ilyen módon gátolva a vérlemezke-aggregációt.

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

#### *Elimináció*

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

#### *Farmakogenetika*

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

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

Egy keresztezett elrendezésű, 40 egészséges személyen, akik közül 10-10 fő a négy CYP2C19-metabolizáló csoportba tartozott (nagyon gyorsan, extenzíven, közepesen és gyengén metabolizáló csoport) végzett klinikai vizsgálatban a 300 mg-os telítő dózist követő 75 mg/nap-os, illetve a 600 mg-os telítő dózist követő 150 mg/nap-os adag 5 napon át történő adása mellett (dinamikus egyensúlyi állapotban) értékelték a klopidoogrel farmakokinetikáját és vérlemezkékre gyakorolt hatását. A CYP2C19-et nagyon gyorsan, extenzíven és közepesen metabolizáló csoportok közt az aktív metabolit-expozíció és az átlagos trombocita-aggregáció gátlás (IPA) tekintetében nem volt lényeges különbség. Az extenzíven metabolizálókhoz képest a gyengén metabolizálók esetén 63-71%-kal csökkent az aktív metabolit-expozíció. A 300 mg/75 mg adagolási módot követően, a gyengén metabolizálók esetén az átlagos IPA-ban kifejezett (5 mikromol ADP) trombocita-gátló hatás 24%-kal (24 óra) és 37%-kal (5. nap) csökkent, míg az extenzíven metabolizálók esetén az IPA 39%-kal (24 óra) és 58%-kal (5. nap) és a közepesen metabolizálóknál 37%-kal (24 óra) és 60%-kal (5. nap) csökkent. A 600 mg/150 mg terápiás protokollban részesülő gyengén metabolizáló egyének esetén nagyobb aktív metabolit-expozíció volt megfigyelhető, mint a 300 mg/75 mg terápiás protokollban részesülő gyengén metabolizáló csoport esetén. Továbbá, az IPA 32% (24 óra) és 61% (5. nap) volt, ami nagyobb volt, mint a 300 mg/75 mg terápiás protokollban részesülő, gyengén metabolizáló egyének esetén, és hasonló volt a 300 mg/75 mg terápiás protokollban részesülő, egyéb CYP2C19 metabolizáló csoportok esetén. A klinikai végpontvizsgálatok során ezen betegcsoportok számára nem állapítottak meg megfelelő adagolási rendet.

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

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

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

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

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

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

#### Különleges betegcsoportok

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

##### *Veseelégtelenség*

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

##### *Májelégtelenség*

A klopidozrel 75 mg-os dózisának 10 napon át folyó ismételt adagolása után súlyos májelégtelenségben szenvedő betegekben, az ADP-vel indukált thrombocyta-aggregáció hasonló volt az egészségesekben megfigyelttel. A vérzési idő átlagos megnyúlása is hasonló volt a két csoportban.

##### *Rassz*

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

### **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

Patkányban és majomban végzett nem klinikai jellegű vizsgálatokban a leggyakrabban megfigyelt hatások a májelváltozások voltak. Ezek az adatok a 75 mg/nap humán adagot legalább 25-szörösével meghaladó dózisok esetén fordultak elő, a máj metabolizáló enzimjeire gyakorolt hatás következményeiként. A klopidozrel terápiás adagjaival kezelt emberekben nem figyeltek meg a máj metabolizáló enzimjeire gyakorolt hatást.

Patkányokban és majmokban nagyon magas adagok esetén rossz gastricus tolerabilitásról számoltak be (gastritis, gyomor erosio és/vagy hányás).

Karcinogenitásra utaló jelet nem figyeltek meg, amikor klopido grelt 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 klopido grelt 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 klopido grel enyhén késleltette az utódok fejlődését. Izotóppal jelzett klopido grellel végzett specifikus farmakokinetikai vizsgálatokban kimutatták, hogy az eredeti vegyület vagy metabolitjai kiválasztódnak az anyatejbe. Következésképpen közvetlen (enyhe toxicitás) vagy közvetett hatás (ízérzés csökkenése) nem zárható ki.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

*Tabletta mag:*

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

*Filmbevonat:*

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

### **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

3 év

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

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

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

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

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

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

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

**7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

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

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

7 db filmtabletta: EU/1/09/562/001  
14 db filmtabletta: EU/1/09/562/002  
28 db filmtabletta: EU/1/09/562/003  
30 db filmtabletta: EU/1/09/562/004  
50 db filmtabletta: EU/1/09/562/005  
56 db filmtabletta: EU/1/09/562/006  
84 db filmtabletta: EU/1/09/562/007  
90 db filmtabletta: EU/1/09/562/008  
100 db filmtabletta: EU/1/09/562/009

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

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2009. szeptember 21.  
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2014. június 03.

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

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

## **II. MELLÉKLET**

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT  
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ  
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT  
EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY  
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY  
KORLÁTOZÁSOK**

**A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**

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

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

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

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

**B. A KIADÁSRA ÉS FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

**C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**

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

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

**D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

- **Kockázatkezelési terv**

Nem releváns.

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**

## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

### **DOBOZ**

#### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Clopidogrel Krka d.d. 75 mg filmdoboz

klopidogrel

#### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

75 mg klopidogrelt tartalmaz filmdobozként (hidroklorid formájában).

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

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

filmdoboz

7 db filmdoboz

14 db filmdoboz

28 db filmdoboz

30 db filmdoboz

50 db filmdoboz

56 db filmdoboz

84 db filmdoboz

90 db filmdoboz

100 db filmdoboz

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

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

#### **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**

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

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

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

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

7 db filmdoboz: EU/1/09/562/001  
14 db filmdoboz: EU/1/09/562/002  
28 db filmdoboz: EU/1/09/562/003  
30 db filmdoboz: EU/1/09/562/004  
50 db filmdoboz: EU/1/09/562/005  
56 db filmdoboz: EU/1/09/562/006  
84 db filmdoboz: EU/1/09/562/007  
90 db filmdoboz: EU/1/09/562/008  
100 db filmdoboz: EU/1/09/562/009

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL****15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Clopidogrel Krka d.d. 75 mg

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

Egyedi azonosítóval 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN

NN

|                                                               |
|---------------------------------------------------------------|
| <b>A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK</b> |
|---------------------------------------------------------------|

|                          |
|--------------------------|
| <b>BUBORÉKCSOMAGOLÁS</b> |
|--------------------------|

|                            |
|----------------------------|
| <b>1. A GYÓGYSZER NEVE</b> |
|----------------------------|

Clopidogrel Krka d.d. 75 mg filmtabletta

klopidogrel

|                                                             |
|-------------------------------------------------------------|
| <b>2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE</b> |
|-------------------------------------------------------------|

KRKA

|                        |
|------------------------|
| <b>3. LEJÁRATI IDŐ</b> |
|------------------------|

EXP

|                                  |
|----------------------------------|
| <b>4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA</b> |
|----------------------------------|

Lot

|                             |
|-----------------------------|
| <b>5. EGYÉB INFORMÁCIÓK</b> |
|-----------------------------|

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

### Clopidogrel Krka d.d. 75 mg filmdoboz klopidogrel

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

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

#### A betegájékoztató tartalma:

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

#### 1. Milyen típusú gyógyszer a Clopidogrel Krka d.d. és milyen betegségek esetén alkalmazható?

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

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

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

- az artériák elmeszesedtek (az állapotot atheroszklerózisnak is nevezik), és
- szívrohama, szélütése volt, vagy úgynevezett perifériás artériás betegsége van, vagy
- súlyos mellkasi fájdalom volt, ami "instabil angina" vagy "miokardiális infarktus" (szívroham) néven ismert. Ezen állapot kezeléseként, kezelőorvosa beültethetett egy, az ér belsejét tágító érmerevítőt (sztent) az elzáródott vagy beszűkült artériába, hogy a megfelelő véráramlást visszaállítsa. Kezelőorvosa acetilszalicilsavat is rendelhet (sok gyógyszer tartalmazza ezt a vegyületet, amelyet fájdalom- és lázcsillapításra, valamint a vérrögképződés megakadályozására is használnak).
- a szélütés (sztrók/átmeneti agyi keringési zavaroknak is nevezik) rövid időn belül megszűnő tünetei vagy vérkeringési zavar okozta enyhe szélütés jelentkezett Önnél. Kezelőorvosa az első 24 órában acetilszalicilsavat is rendelhet Önnek.
- szívritmuszavara van, amelyet „pitvarfibrilláció”-nak neveznek, és nem szedhet „orális antikoaguláns” néven ismert gyógyszereket (K-vitamin-antagonisták), amelyek megelőzik az új vérrögök képződését, és megakadályozzák a már meglévők további növekedését. Kezelőorvosának tájékoztatnia kell Önt, hogy ennek az állapotnak a kezelésében az „orális antikoagulánsok” hatékonyabbak, mint az acetilszalicilsav vagy a Clopidogrel Krka d.d. és acetilszalicilsav kombináció. Kezelőorvosának a Clopidogrel Krka d.d.-t és az acetilszalicilsavat együtt kell felírnia Önnek abban az esetben, ha nem szedhet „orális antikoagulánsokat”.

## 2. Tudnivalók a Clopidogrel Krka d.d. szedése előtt

### Ne szedje a Clopidogrel Krka d.d.-t:

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

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

### Figyelmeztetések és óvintézkedések

Ha az alább felsorolt állapotok közül bármelyik vonatkozik Önre, akkor erről tájékoztatnia kell kezelőorvosát a Clopidogrel Krka d.d. bevétele előtt:

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

A Clopidogrel Krka d.d.-kezelés alatt:

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

### Gyermekek és serdülők

Ne adja ezt a gyógyszert gyermekeknek, mert nem hat.

### Egyéb gyógyszerek és a Clopidogrel Krka d.d.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vénynélkül kapható készítményeket is. Néhány gyógyszer befolyásolhatja a Clopidogrel Krka d.d. használatát és fordítva.

Mindenképpen tájékoztatnia kell kezelőorvosát, ha az alábbi gyógyszereket alkalmazza:

- olyan gyógyszerek, melyek növelik a vérzés kockázatát, mint például:

- szájon át szedhető véralvadásgátló (antikoaguláns), vagyis olyan gyógyszer, amely a vérrögzépződést akadályozza,
- nem-szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszer, amit az izmok vagy ízületek fájdalmas és/vagy gyulladással állapotainak kezelésére használnak,
- heparin vagy bármely egyéb injekciós véralvadásgátló gyógyszer,
- tiklopidin, vagy más, a vérlemezkék összecsapódása ellen ható gyógyszer,
- szelektív szerotonin visszavétel gátló gyógyszerek (a teljesség igénye nélkül, például a fluoxetin vagy fluvoxamin), amiket általában a depresszió kezelésére alkalmaznak,
- rifampicin (súlyos fertőzések kezelésére),
- gyomorpanaszainak kezelésére omeprazolt vagy ezomeprazolt szed,
- flukonazolt vagy vorikonazolt kap gombás fertőzések kezelésére,
- efavirenzet vagy egyéb, retrovírus ellenes gyógyszereket kap [HIV (emberi immunhiány-előidéző vírus) fertőzés kezelésére],
- karbamazepint kap az epilepszia bizonyos formájának a kezelésére,
- moklobemidet, a depresszió kezelésére használatos gyógyszert kap,
- cukorbetegség kezelésére repaglinidet szed,
- daganatos betegség kezelésére paklitaxel-kezelést kap,
- opioidok: a klopido-grel-kezelés alatt tájékoztassa kezelőorvosát, mielőtt bármilyen opioid gyógyszert ír fel Önnek (súlyos fájdalom kezelésére),
- rozuvasztatin (koleszterinszint csökkentésére).

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

#### **A Clopidogrel Krka d.d. egyidejű alkalmazása étellel és itallal**

A Clopidogrel Krka d.d. étkezéssel vagy étkezéstől függetlenül is bevehető.

#### **Terhesség és szoptatás**

Terhesség alatt lehetőleg ne alkalmazza ezt a gyógyszert.

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

A készítmény alkalmazása alatt a szoptatás nem javasolt.

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

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

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

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

### **3. Hogyan kell szedni a Clopidogrel Krka d.d.-t?**

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

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

Ha súlyos mellkasi fájdalom volt (instabil angina vagy szívroham), kezelőorvosa kezdő adagként egyszeri 300 mg vagy 600 mg Clopidogrel Krka d.d.-t (4 vagy 8 darab 75 mg-os tabletta) rendelhet. Ezt követően a javasolt adag egy 75 mg-os Clopidogrel Krka d.d. tabletta naponta egyszer, a fent leírtak szerint..

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

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

#### **Ha az előírtnál több Clopidogrel Krka d.d.-t vett be**

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

#### **Ha elfelejtette bevenni a Clopidogrel Krka d.d.-t**

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

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

#### **Ha idő előtt abbahagyja a Clopidogrel Krka d.d. szedését**

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

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

## **4. Lehetséges mellékhatások**

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

Azonnal keresse fel kezelőorvosát, ha:

- láz, fertőzés tünetei vagy nagyfokú fáradtság jelentkeznek. Ezeknek a háttérben bizonyos vörsejtek számának ritkán előforduló csökkenése állhat.
- májműködés zavarára utaló tünetek jelentkeznek, mint például a bőr és/vagy a szem sárgás elszíneződése (sárgaság), akár együttjárnak a bőr alatt apró, piros, tühegynyí pontokként megjelenő vérzéssel és/vagy zavartsággal, akár nem (lásd 2. pont „Figyelmeztetések és óvintézkedések”).
- Szájüregi duzzanat vagy bőrelváltozások, mint például kiütések, viszketés, hólyagos bőrelváltozások. Ezek allergiás reakciók tünetei lehetnek.

#### **A Clopidogrel Krka d.d. szedése során jelentkező leggyakoribb mellékhatás a vérzés.**

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

**Ha azt tapasztalja, hogy a Clopidogrel Krka d.d. szedése közben hosszabb ideig tart a vérzés**

Ha megvágja magát vagy megsérül, a szokásosnál kicsit hosszabb ideig tarthat, hogy a vérzés elálljon. Ez a gyógyszer hatásával függ össze, mert az gátolja a vérrögök kialakulását. Kisebb vágások, sérülések esetén, például megvágja magát valamivel, akár borotválkozás közben is, ennek nincs különösebb jelentősége. Ugyanakkor, ha vérzése miatt aggódik, azonnal keresse fel kezelőorvosát (lásd 2. pont „Figyelmeztetések és óvintézkedések”).

**Az egyéb mellékhatások közé tartoznak:**

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

Hasmenés, hasi fájdalom, emésztési zavar vagy gyomorégés.

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

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

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

Forgó jellegű szédülés, a mell megnagyobbodása férfiaknál.

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

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

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

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

Emellett kezelőorvosa eltéréseket észlelhet a vér és vizeletvizsgálati eredményeiben.

**Mellékhatások bejelentése**

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

**5. Hogyan kell a Clopidogrel Krka d.d.-t tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

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

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

**6. A csomagolás tartalma és egyéb információk****Mit tartalmaz a Clopidogrel Krka d.d.?**

- A készítmény hatóanyaga a klopido­grel. Minden filmtabletta 75 mg klopido­grelt tartalmaz (hidroklorid formájában).
- Egyéb összetevők: mikrokristályos cellulóz, vízmentes kol­loid-szilícium, kroszpovidon (A típusú), makrogol 6000, hidrogénezett ricinusolaj a tablettá magban; valamint polivinil-alkohol, titán-dioxid (E171), vörös vas-oxid (E172), sárga vas-oxid (E172), talkum és makrogol 3000 a filmbevonatban.

### **Milyen a Clopidogrel Krka d.d. külle­me és mit tartalmaz a csomagolás?**

A filmtabletta rózsaszínű, kerek és enyhén domború felületű.

7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90 és 100 filmtabletta buboréksomagolásban és dobozban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

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

### **Gyártók:**

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

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

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

#### **België/Belgique/Belgien**

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

#### **Lietuva**

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

#### **България**

KPKA България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

#### **Luxembourg/Luxemburg**

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

#### **Česká republika**

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

#### **Magyarország**

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

#### **Danmark**

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

#### **Malta**

E. J. Busuttil Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

#### **Deutschland**

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

#### **Nederland**

KRKA Belgium, SA.

Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

#### **Eesti**

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0)6 671 658

#### **Norge**

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

#### **Ελλάδα**

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ

Τηλ: + 30 2100101613

#### **Österreich**

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

#### **España**

KRKA Farmacéutica S.L.

Tel: + 34 911 61 03 80

#### **Polska**

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

**France**

Laboratoires BIOGARAN  
Tél: + 33 (0) 800 970 109

**Hrvatska**

KRKA – FARMA d.o.o.  
Tel: + 385 1 6312 100

**Ireland**

KRKA Pharma Dublin, Ltd.  
Tel: + 353 1 413 3710

**Ísland**

LYFIS ehf.  
Sími: + 354 534 3500

**Italia**

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.  
Tel: + 39 02 3300 8841

**Κύπρος**

KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED  
Τηλ: + 357 24 651 882

**Latvija**

KRKA Latvija SIA  
Tel: + 371 6 733 86 10

**Portugal**

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.  
Tel: + 351 (0)21 46 43 650

**România**

KRKA Romania S.R.L., Bucharest  
Tel: + 4 021 310 66 05

**Slovenija**

KRKA, d.d., Novo mesto  
Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

**Slovenská republika**

KRKA Slovensko, s.r.o.  
Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

**Suomi/Finland**

KRKA Finland Oy  
Puh/Tel: + 358 20 754 5330

**Sverige**

KRKA Sverige AB  
Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

**United Kingdom (Northern Ireland)**

KRKA Pharma Dublin, Ltd.  
Tel: + 353 1 413 3710

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma**

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