

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Clopidogrel Qualimed 75 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

75 mg klopidozról filmtablettánként (hidroklorid formájában).

Segédanyag:

13 mg hidrogénezett ricinusolaj filmtablettánként.

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 megelőzése

A klopidozról javallata:

- myocardiális infarctusban (az eseményt követő néhány nappal, de legfeljebb 35 napon belül elkezdve a kezelést) ischaemiás stroke-ban (az eseményt követően 7 nappal, de legfeljebb 6 hónapon belül elkezdve a kezelést), vagy bizonyított perifériás artériás betegségben szenvedő felnőtteknek.

Részletesebb ismertetést lásd az 5.1 pontban.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

- Felnőttek és idősek:

A klopidozról egyszeri napi adagja 75 mg.

Ha kimaradt egy adag:

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

- Gyermekpopuláció

A hatásossági aggályokra való tekintettel a klopidozról nem alkalmazható gyermekeknek.

- Vesekárosodás

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

- Májkárosodás

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

Alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.
Táplálékkal vagy anélkül is bevehető.

4.3 Ellenjavallatok

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

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Vérzés és hematológiai betegségek és tünetek

A vérzés és a haematológiai 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 betegeknek, és ASA, heparin, glikoprotein IIb/IIIa blokkoló vagy nemszteroid gyulladásgátló (NSAID), beleértve a COX-2 gátlókat, kezelésben részesülő betegeknek, a klopidoegrél elővigyázatossággal kell alkalmazni. A vérzés - ideértve az okkult vérzést is -, bármely tünetének megfigyelése érdekében a beteget szigorú ellenőrzés alatt kell tartani, főleg a kezelés első heteiben és/vagy az invazív kardiológiai beavatkozás vagy műtét után. Klopidoegrél és orális antikoaguláns együttdadása nem ajánlott, mivel növelheti a vérzések erősségét (lásd 4.5 pont).

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

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

Thromboticus thrombocytopeniás purpura (TTP)

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

Friss ischaemiás stroke

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

Citokrom P450 2C19 (CYP2C19)

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

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

Vesekárosodás

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

Májkárosodás

A közepesen súlyos májbetegségben szenvedő betegeknel, akiknel haemorrhagiás diathesis fordulhat elő, a terápiás tapasztalat korlátozott. Ezért a klopidoqrélt ebben a betegcsoportban óvatosan kell alkalmazni (lásd 4.2 pont).

Segédanyagok

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

4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók

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

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

Acetilszalícilsav (ASA): az ASA nem változtatja meg az ADP-indukált thrombocyta aggregáció klopidoqrél által közvetített gátlását, azonban a klopidoqrél fokozta az ASA kollagén-indukált thrombocyta aggregációra kifejtett hatását. Mindamellert egy napig egyúttesen adott napi kétszer 500 mg ASA nem növelte szignifikánsan a klopidoqrél által meghosszabbított vérzési időt. Farmakodinámiás interakció lehetséges az ASA és a klopidoqrél között, ami a vérzések fokozott kockázatához vezet. Ezért egyúttadásuk során fokozott elővigyázatosság szükséges (lásd 4.4 pont). Ugyanakkor, egy évig egyútt adagoltak klopidoqrélt és ASA-t (lásd 5.1 pont).

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

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

NSAID: egészséges önkéntesekkel végzett klinikai vizsgálatban klopidoqrél és naproxén egyúttadása 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 klopidoqrélt óvatosan kell egyútt adni (lásd 4.4 pont).

Egyéb egyúttadott gyógyszerek:

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

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

Protonpumpa-gátlók (PPI):

A klopidoგრéllel egyidőben vagy 12 óráss 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 klopidoგრéllel.

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 klopidoგრéllel történő egyúttadása 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 thrombocyta-aggregáció gátlás sorrendben 15%-os és 11%-os csökkenésével járt. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a klopidoგრél alkalmazható pantoprazollal egyútt.

Nincs bizonyíték arra vonatkozóan, hogy egyéb savcsökkentők, mint pl. H₂-gátlók (kivéve a CYP2C19-gátló cimetidint) vagy antacidumok befolyásolnák a klopidoგრél thrombocyta-aggregáció gátló hatását.

Egyéb gyógyszerek:

Számos más klinikai vizsgálatot végeztek klopidoგრéllel és egyéb egyúttadott gyógyszerekkel a lehetséges farmakodinámiai és farmakokinetikai kölcsönhatások vizsgálatára. Nem figyelték meg klinikailag szignifikáns farmakodinámiai kölcsönhatást, amikor klopidoგრéllel egyútt adagoltak atenolollal, nifedipinnel illetve atenolollal és nifedipinnel egyúttesen. Továbbá a klopidoგრél farmakodinámiai hatását nem befolyásolta szignifikánsan a fenobarbitál, vagy ösztrogén egyúttadása.

A digoxin vagy a teofillin farmakokinetikáját a klopidoგრéllel történő egyúttadás nem változtatta meg. Antacidumok nem változtatták meg a klopidoგრél felszívódásának mértékét.

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

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 egyúttadott gyógyszeres kezelésben részesültek, mely magába foglalta a diuretikumokat, bétablokkolókat, ACE-inhibitorokat, kalcium-antagonistákat, koleszterinszint-csökkentő gyógyszereket, coronaria vazodilatátorokat, antidiabetikumokat (inzulint is), antiepileptikumokat és GPIIb/IIIa antagonistákat, bizonyítottan klinikailag jelentős nemkívántos interakciók nélkül.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

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

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

Szoptatás

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

Termékenység

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

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

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

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

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

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

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

A CURE-vizsgálatban, a coronaria arteria bypass graft műtétet követő 7 napon belül a klopidoгрél 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, akiknél a bypass graft műtétet megelőző öt napban is kapták a kezelést, az esemény előfordulási aránya 9,6% volt a klopidoгрél plusz ASA és 6,3% a placebo plusz ASA csoportban.

A CLARITY-vizsgálatban a klopidoгрél 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 alábbi táblázat azokat a mellékhatásokat tünteti fel, amelyeket vagy klinikai vizsgálatok során vagy spontán módon jelentettek.

Gyakoriságuk az alábbi megállapodás szerint kerültek meghatározásra: gyakori ($\geq 1/100 - <1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - <1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000 - <1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\,000$).

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

Szervrendszer	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek		Thrombocytopenia, leukopenia, eosinophilia	Neutropenia beleértve a súlyos neutropeniát is	Thromboticus thrombocytopeniás purpura (TTP) (lásd 4.4 pont), aplasticus anaemia, pancytopenia, súlyos thrombocytopenia,

Szervrendszer	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka
				granulocytopenia, anaemia
Immunrendszeri betegségek és tünetek				Szérumbetegség, anafilaktoid reakciók
Pszichiátriai kórképek				Hallucinációk, konfúzió
Idegrendszeri betegségek és tünetek		Intracranialis vérzés (néhány esetben halálos kimenetelt jelentettek) fejfájás, paraesthesia, szédülés		Ízérzés zavara
Szembetegségek és szemészeti tünetek		Szemvérzés (kötőhártya, szem, retina)		
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei			forgó jellegű szédülés	
Érbetegségek és tünetek	Haematoma			Súlyos vérzés, műtéti sebek vérzése, vasculitis, hypotensio
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Orrvérzés			Légzőrendszeri vérzés (vérköpés, tüdővérzés), bronchospasmus, interstitialis 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	Bőrvérzés	Bőrkiütés, viszketés, bőrvérzés (purpura)		Dermatitis bullosa (erythema multiforme, Stevens-Johnson szindróma, toxikus epidermális necrolysis), angioödéma, erythematous kiütés, urticaria, ekzema és lichen planus
A csont- és izomrendszer,				Mozgásszervi vérzés (haemarthros),

Szervrendszer	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka
valamint a kötőszövet betegségei és tünetei				arthritis, arthralgia, myalgia
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		Haematuria		Glomerulonephritis, szérum kreatinin emelkedés
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Vérzés a szúrás helyén			Láz
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		Megnyúlt vérzési idő, csökkent neutrofil- és thrombocytaszám		

4.9 Túladagolás

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

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

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

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

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

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

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

A CAPRIE-vizsgálatban 19 185 beteg vett részt, akiknek atherothrombosisa friss 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 klopidoegréllel 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 klopidoegrél szignifikánsan csökkentette az új ischaemiás történések előfordulását (myocardialis infarctus, ischaemiás stroke és vascularis halál összesített végpontja) az ASA-val összehasonlítva. Az "intention to treat" analízisben 939 eseményt figyeltek meg a klopidoegrél csoportban és 1020 eseményt az ASA-val kezeltékben (relatív rizikó csökkenés (RRR) 8,7%, [95% CI: 0,2-16,4]; $p=0,045$), ami azt jelenti, hogy minden 1000, két évig kezelt beteg esetében további 10 [CI: 0-20] betegben megelőzték az újabb ischaemiás történést. A teljes mortalitás, mint másodlagos végpont analízise nem mutatott szignifikáns különbséget a klopidoegrél (5,8%) és az ASA (6,0%) csoport között.

Egy alcsoportok szerinti analízisben (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 klopidoegrél kevésbé előnyösnek mutatkozott az eredményeket tekintve, de statisztikailag nem különbözött az ASA-tól (RRR= -4,0%; CI: -22,5-11,7) [$p=0,639$]. Ezen felül, egy életkor szerinti alcsoport-értékelés alapján, a 75 év feletti betegekben a klopidoegrél alkalmazása kevésbé volt előnyös, mint a ≤ 75 éves betegekben. Mivel a CAPRIE-vizsgálatot nem tervezték úgy, hogy a hatékonyságot az egyes alcsoportokban is vizsgálják, nem egyértelmű, hogy a relatív kockázat csökkenése az egyes állapotokban valóságos, vagy a véletlen eredménye.

Gyermekepopuláció

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

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

Megoszlás

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

Metabolizmus

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

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

Elimináció

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

Farmakogenetika

A CYP2C19 mind az aktív metabolit, mind a 2-oxo-klopidozról intermediér kialakításában érintett. A klopidozról 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 klopidozról 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 μ M ADP) thrombocyta-gátló hatás 24%-kal (24 óra) és 37%-kal (5. nap) csökkent, míg az extenzíven metabolizálók esetén az IPA 39%-kal (24 óra) és 58%-kal (5. nap) és a közepesen metabolizálókénál 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, klopidoгрél-vel kezelt, dinamikus állapotban lévő beteggel végzett 6 vizsgálat meta-analízise során kimutatták, hogy az aktív metabolit-expozíció az extenzív metabolizálókhoz képest a közepes mértékben metabolizálók esetén 28%-kal, a gyengén metabolizálók esetén pedig 72%-kal, míg a thrombocyta-aggregáció gátlás IPA-ban kifejezve (5 μ M ADP) rendre 5,9%-kal és 21,4%-kal csökkent.

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

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

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

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

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

Speciális betegcsoportok

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

Vesekárosodás

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

Májkárosodás

A klopidoгрél napi 75 mg-os dózisának 10 napon át folyó ismételt adagolása után súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél 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 májeltérések voltak. Ezek az adatok a 75 mg/nap humán adagot legalább 25-szörösével meghaladó dózisok esetén fordultak elő, a máj metabolizáló enzimjeire gyakorolt hatás következményeként. A klopidoegrél terápiás adagjaival kezelt embereknél 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 klopidoegrél 77 mg/kg napi adagig terjedő dózisokban 78 héten át egereknek és 104 héten át patkányoknak adagolták (ez legalább a 25-szöröse annak, amit 75 mg/nap humán adagolás mellett megfigyeltek).

A klopidoegrél vizsgálták számos *in vitro* és *in vivo* genotoxicitási vizsgálatban és nem mutatott genotoxikus hatást.

Nem befolyásolta a nőstény és hím patkányok fertilitását és nem volt teratogén sem patkányokban, sem nyulakban. Szoptató patkányoknak adva, a klopidoegrél enyhén késleltette az utódok fejlődését. Izotóppal jelzett klopidoegréllal végzett specifikus farmakokinetikai vizsgálatokban kimutatták, hogy az eredeti vegyület vagy metabolitjai kiválasztódnak az anyatejbe. Következésképpen közvetlen (enyhe toxicitás) vagy közvetett hatás (ízézés csökkenése) nem zárható ki.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tabletta mag:

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

Filmbevonat:

Hidroxipropilcellulóz (E463),
Titán-dioxid (E171)
Vörös vas-oxid (E172)
Talkum
Propilén-glikol

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év

6.4 Különleges tárolási előírások

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

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

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

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

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

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Qualimed, 117 allée des Parcs, 69 800 Saint Priest, Franciaország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/09/559/001-016

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

Az engedély első kiadásának dátuma 2009. szeptember 21.

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 VÉGELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÁSI ENGEDÉLY JOGOSULTJA(I)**

**B. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN
FOGLALT FELTÉTELEK**

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

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős 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 FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT FELTÉTELEK

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

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

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

Nem értelmezhető.

- **EGYÉB FELTÉTELEK**

Farmakovigilancia rendszer

A biztonságos gyógyszeralkalmazás (farmakovigilancia) rendszere

A Forgalomba Hozatali Engedély Jogosultjának kötelessége biztosítani, hogy a farmakovigilancia rendszere, melynek meg kell felelni a Forgalomba Hozatali Engedély 1.8.1. Moduljában foglaltaknak, hozzáférhető és érvényes legyen a készítmény forgalomba helyezése előtt és mindaddig, amíg az forgalomban van.

Kockázatkezelési terv („Risk Management plan”)

Kockázatkezelési terv nem került benyújtásra. A kérelem alapja egy olyan referencia gyógyszerkészítmény, amivel kapcsolatban nem merültek fel olyan biztonságossági kérdések, melyek további kockázatsökkentő tevékenységeket igényelnének.

PSUR

A Clopidogrel Qualimed filmtabletta időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés („Periodic Safety Update Report” – PSUR) benyújtási rendjének követnie kell a referencia gyógyszerkészítmény PSUR benyújtási menetrendjét.

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Clopidogrel Qualimed 75 mg filmtabletta

Klopidogrel

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

75 mg klopidogrel filmtablettánként (hidroklorid formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagként hidrogénezett ricinusolajat tartalmaz.
További információkat lásd a betegtájékoztatóban.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

7 db filmtabletta

7 db filmtabletta- naptáras buborékfóliában

14 db filmtabletta

14 db filmtabletta- naptáras buborékfóliában

28 db filmtabletta

28 db filmtabletta- naptáras buborékfóliában

30 db filmtabletta

30x1 db filmtabletta

50 db filmtabletta

50x1 db filmtabletta

56 db filmtabletta

56 db filmtabletta- naptáras buborékfóliában

84 db filmtabletta

84 db filmtabletta- naptáras buborékfóliában

90 db filmtabletta

100 db filmtabletta

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

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

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**

Qualimed, 117 allée des Parcs, 69 800 Saint Priest, Franciaország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Clopidogrel Qualimed 75 mg

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A BUBORÉKFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

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

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Clopidogrel Qualimed 75 mg filmtabletta

Klopidogréll

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Qualimed

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A BUBORÉKFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**NAPTÁRAS BUBORÉKCSOMAGOLÁS (7, 14, 28, 56 és 84 tablettát tartalmazó dobozok)****1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE**

Clopidogrel Qualimed 75 mg filmtabletta

Klopidogrel

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Qualimed

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**Naptári napok:**

H

K

Sze

Cs

P

Szo

V

1. hét

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

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

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

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA

Clopidogrel Qualimed 75 mg filmdoboz Klopidogrel

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

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

A betegtájékoztató tartalma:

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

1. MILYEN TÍPUSÚ GYÓGYSZER A CLOPIDOGREL QUALIMED ÉS MILYEN BETEGSÉGEK ESETÉN ALKALMAZHATÓ?

A Clopidogrel Qualimed 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 vérrögződés lehetőségét (ezt a folyamatot trombózisnak nevezik).

A Clopidogrel Qualimed alkalmazásának célja a vérrögződés (trombusok) megakadályozása az elmeszesedett erekben (artériákban), ez a folyamat az ateroszklerózis, mely ateroszklerotikus eseményekhez vezethet (ügymint a szélütés, szívroham vagy halál).

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

- az artériák elmeszesedtek (az állapotot ateroszklerózisnak is nevezik), és
- szívrohama, szélütése volt, vagy ún. perifériás artériás betegsége van.

2. TUDNIVALÓK A CLOPIDOGREL QUALIMED SZEDÉSE ELŐTT

Ne szedje a Clopidogrel Qualimed-t:

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

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

A Clopidogrel Qualimed fokozott elővigyázatossággal alkalmazható:

Ha az alább felsorolt állapotok közül bármelyik vonatkozik Önre, akkor erről tájékoztatnia kell orvosát a Clopidogrel Qualimed bevétele előtt:

- ha vérzés veszélye áll fenn:
 - ami belső vérzés (pl. gyomorfekély) kockázatát jelentő kóros állapot

- olyan vérképzőszervi betegség, ami belső vérzést idézhet elő (vérzés a szervezet bármelyik szövetében, szervében vagy ízületében)
- friss, súlyos sérülés
- friss sebészeti beavatkozás (fogászati is)
- a következő 7 napban tervezett sebészeti beavatkozás (fogászati is)
- ha az elmúlt 7 napban az egyik agyi verőere elzáródott (vérkeringési zavar okozta szélütés)
- ha vese- vagy májbetegsége van.

A Clopidogrel Qualimed-kezelés alatt:

- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Önnél sebészeti beavatkozást terveznek (beleértve a fogászati is).
- Azonnal jelezze kezelőorvosának, ha Önnél olyan tünetek jelentkeznek (ez az ún. TTP vagy trombocitopénias trombotikus purpura), mint a láz és a bőrvérzés, 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 (lásd 4. pont „LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK”).
- Ha megvágja magát vagy megsérül, a szokásosnál kicsit hosszabb ideig tarthat, hogy a vérzés elálljon. Ez a gyógyszer hatásával függ össze, mert az gátolja a vérrögök kialakulását. Kisebb vágások, sérülések esetén, pl. megvágja magát valamivel, akár borotválkozás közben is, ennek nincs különösebb jelentősége. Ugyanakkor, ha vérzése miatt aggódik, azonnal keresse fel kezelőorvosát (lásd 4. pont „LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK”).
- Kezelőorvosa vérvizsgálatot rendelhet el.

A Clopidogrel Qualimed nem alkalmazható gyermekek vagy serdülők esetén.

A kezelés ideje alatt alkalmazott egyéb gyógyszerek

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

Néhány egyéb gyógyszer befolyásolhatja a Clopidogrel Qualimed alkalmazását és fordítva.

Mindenképpen tájékoztatnia kell orvosát, ha az alábbi gyógyszereket alkalmazza:

- szájon át szedhető véralvadásgátlót (antikoaguláns) kap, vagyis olyan gyógyszert, amely a vérrögzőképződést akadályozza,
- nemszteroid gyulladáscsökkentő gyógyszert szed, amit az izmok vagy ízületek fájdalmas és/vagy gyulladásos állapotainak kezelésére használnak,
- heparint, vagy bármely egyéb injekciós véralvadásgátló gyógyszert kap,
- gyomorpanaszainak kezelésére omeprazolt, ezomeprazolt vagy cimetidint szed,
- flukonazolt, vorikonazolt, ciprofloxacint vagy klóramfenikolt kap, ezeket baktériumok okozta vagy gombás fertőzés kezelésére használják,
- fluoxetint, fluvoxamint vagy moklobemidet, a depresszió kezelésére használatos gyógyszert kap,
- karbamazepint vagy oxkarbazepint kap az epilepszia bizonyos formájának a kezelésére,
- tiklopidint, a vérlemezkék összecsapódása ellen ható gyógyszert kap.

Alkalmankénti acetilsalicilsav 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 Qualimed egyidejű alkalmazása bizonyos ételekkel vagy italokkal

A Clopidogrel Qualimed étellel együtt vagy anélkül is bevehető.

Terhesség és szoptatás

Terhesség alatt lehetőleg ne alkalmazza ezt a készítményt.

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

A készítmény alkalmazása alatt a szoptatás nem javasolt.

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

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

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

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

Fontos információk a Clopidogrel Qualimed egyes összetevőiről

A Clopidogrel Qualimed hidrogénezett ricinusolajat is tartalmaz.

A hidrogénezett ricinusolaj gyomortáji kellemetlen érzést és hasmenést okozhat.

3. HOGYAN KELL SZEDNI A CLOPIDOGREL QUALIMED-T?

A Clopidogrel Qualimed-t mindig az orvos által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

A szokásos napi adag egy 75 mg-os Clopidogrel Qualimed tabletta, amelyet szájon át, étkezés közben vagy attól függetlenül, minden nap ugyanabban az időpontban kell bevenni.

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

Ha az előírtnál több Clopidogrel Qualimed-t vett be

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

Ha elfelejtette bevenni a Clopidogrel Qualimed-t

Ha elfelejtette bevenni a Clopidogrel Qualimed-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.

A 7, 14, 28, 56 és 84 tablettát tartalmazó kiszerelések esetén a buboréksomagolásra nyomtatott naptáron ellenőrizni tudja, mikor vett be utoljára Clopidogrel Qualimed tablettát.

Ha idő előtt abbahagyja a Clopidogrel Qualimed szedését

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

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

4. LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK

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

A lehetséges mellékhatások gyakoriságát a következő megegyezés szerint, az alábbiakban kerül felsorolásra:

- nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 beteget érint)
- gyakori (100 beteg közül 1-10 beteget érint)
- nem gyakori (1000 közül 1-10 beteget érint)
- ritka (10 000 közül 1-10 beteget érint)

- nagyon ritka (10 000 közül kevesebb mint 1 beteget érint)
- nem ismert (a rendelkezésre álló adatok alapján a gyakoriság nem becsülhető meg).

Azonnal keresse fel kezelőorvosát, ha:

- láz, fertőzés tünetei vagy nagyfokú fáradtság jelentkeznek. Ezeknek a hátterében bizonyos vérsjtek 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, tűhegynyi pontokként megjelenő vérzéssel és/vagy zavartsággal, akár nem, (lásd 2. pont „A Clopidogrel Qualimed fokozott elővigyázatossággal alkalmazható”).
- szájüregi duzzanat vagy bőrelváltozások, mint például kiütések, viszketés, hólyagos bőrelváltozások. Ezek allergiás reakciók tünetei lehetnek.

A Clopidogrel Qualimed szedése során jelentkező leggyakoribb mellékhatás a vérzés.

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

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

Ha megvágja magát, vagy megsérül, a szokásosnál egy kicsit hosszabb ideig tarthat, hogy a vérzés elálljon. Ez a gyógyszer hatásaival függ össze, mert az gátolja a vérrögök kialakulását. Kiseb vágásoknak, sérüléseknek, pl. megvágja magát valamivel, akár borotválkozás közben is, ennek nincs különösebb jelentősége. Ugyanakkor, ha vézése miatt aggódik, azonnal keresse fel kezelőorvosát (lásd 2. pont „a Clopidogrel Qualimed fokozott elővigyázatossággal alkalmazható”).

A Clopidogrel Qualimed szedésekor jelentett egyéb mellékhatások a következők:

Gyakori mellékhatások: hasmenés, hasi fájdalom, emésztési zavar vagy gyomorégés.

Nem gyakori mellékhatások: fejfájás, gyomorfekély, hányás, hányinger, székrekedés, fokozott gázképződés a gyomorban és a belekben, bőrkütes, viszketés, szédülés, **bizsergés és zsibbadás-érzés**.

Ritka mellékhatások: forgó jellegű szédülés

Nagyon ritka mellékhatások: sárgaság, erős hasi fájdalom hátfájással, vagy anélkül, láz, esetenként köhögéssel járó nehézlégzés, testszerte jelentkező allergiás reakciók, szájüregi duzzanat, hólyagos bőrelváltozások, túlérzékenységi reakció a bőrön, a száj nyálkahártyájának gyulladása (sztomatitisz), vérnyomáscsökkenés, zavartság, hallucinációk, ízületi fájdalom, izomfájdalom, az ízérés megváltozása.

Emellett kezelőorvosa eltéréseket észlelhet a vér és vizeletvizsgálati eredményeiben.

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

5. HOGYAN KELL A CLOPIDOGREL QUALIMED-T TÁROLNI?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buborékfólián feltüntetett lejárati idő után ne szedje a Clopidogrel Qualimed-t. A lejárati idő a megadott hónap utolsó napjára vonatkozik.

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

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

6. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

Mit tartalmaz a Clopidogrel Qualimed

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

Egyéb összetevők:

- Tabletta: mikrokristályos cellulóz, vízments kolloid-szilícium, kroszpovidon (A típusú), makrogol 6000, hidrogénezett ricinusolaj
- Filmbevonatban: valamint hidroxipropilcellulóz (E463), titán-dioxid (E171), vörös vas-oxid (E172), talkum és propilén-glikol.

Milyen a Clopidogrel Qualimed készítmény 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.

Kartondobozban, naptáras buborékfóliában 7, 14, 28, 56 vagy 84 filmtablettát forgalmaznak.

Kartondobozban, adagonként perforált buborékfóliában 30 x 1 vagy 50 x 1 filmtablettát forgalmaznak.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Qualimed, 117 allée des Parcs, 69 800 Saint Priest, Franciaország

Gyártók

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

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

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

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl

Tél/Tel: + 0032 2 658 61 00

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl

Tél/Tel: + 0032 2 658 61 00 (Belgium)

Bulgaria

Mylan SAS

Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Hungary

Mylan Kft

Tel: 36 1 8026993

Ceská republika

MylanPharmaceuticals s.r.o.

Tel: +420 274 770 201

Malta

George Borg Barthet Ltd

Tel: +356 21244205

Danmark

Mylan ApS

Tlf: + 45 3694 4568

Nederland

Mylan B.V

Tel: + 31 (0)33 2997080

Deutschland

Mylan dura GmbH

Tel: + 49-(0) 6151 9512 0

Norge

Mylan AB

Tlf: + 46 8-555 227 50 (Sverige)

Eesti

Mylan SAS

Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH

Tel: +43 1 416 24 18

Greece

Generics Pharma Hellas EIE

Polska

Mylan Sp.z.o.o

Τηλ: +30 210 9936410

España

Mylan Pharmaceuticals, S.L
tel: + 34 93 3786400

France

Qualimed
Tel: +33 4 37 25 75 00

Ireland

Mc Dermott Laboratories Ltd
Tel: + 1800 272 272
Allphar +353 1 4041600

Ísland

Actavis Group PTC ehf
Sími: + 354 5503300

Italia

Mylan S.p.A
Tel: + +39/02-61246921

Cyprus

Pharmaceutical Trading Co Ltd
Τηλ: +35 7 24656165

Latvija

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Lietuva

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Tel: +48 22 5466400

Portugal

Mylan, Lda.
Phone: + 00351 21 412 7200

România

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Slovenija

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Slovenská republika

Mylan sr.o
Tel: +421 2 32 604 901

Suomi/Finland

Mylan OY
Puh/Tel: + 358 9-46 60 03

Sverige

Mylan AB
Tel: + 46 8 555 227 50

United Kingdom

Generics [UK] Ltd trading as Mylan
Tel: +44 1707 853000

A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma

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