

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Clopidogrel ratiopharm 75 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

75 mg klopidogrelt tartalmaz (hidrogén-szulfát formájában) filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag:

59,05 mg laktózt tartalmaz (monohidrát formájában) filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Halvány rózsaszínű-rózsaszínű, kapszula formájú filmtabletta, egyik oldalán „93” mélynyomású jelzéssel, másik oldalán „7314” mélynyomású jelzéssel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Atherothromboticus események másodlagos prevenciója

A klopidogrel javallata:

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

A klopidogrel-ASA kombináció indikációja:

- Közepes vagy magas kockázatú TIA-ban (ABCD² pontszám ≥ 4) vagy minor IS-ban (NIHSS² ≤ 3) szenvedő, felnőtt betegeknél javallott a TIA vagy az IS esemény után 24 órán belül.

Atherothromboticus és thromboemboliás események prevenciója pitvarfibrilláció fennállása esetén

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

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

² National Institutes of Health Stroke Scale

Részletesebb ismertetést lásd az 5.1 pontban.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

- Felnőttek és idősek

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/fibrinolitikus kezelésre alkalmas kezelt betegeknél 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 elsődlegesen PCI-n áteső betegeknél, és azoknál a betegeknél, akik a PCI-n a fibrinolitikus 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 adni azoknak a betegeknél, akik a PCI-n a fibrinolitikus 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 ≥ 4) vagy minor IS-ban (NIHSS ≤ 3) szenvedő, felnőtt betegeknél telítő adagként 300 mg klopidogrelt kell adni, ezt követően naponta egyszer 75 mg klopidogrelt és (naponta egyszer 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 thrombocytáaggregáció-gátló kezeléssel kell folytatni.

Pitvarfibrillációban szenvedő betegeknél a klopidogrelt napi egyszeri 75 mg-os dózisban kell adni. A klopidogrellel 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 időpontban kell 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/fibrinolitikus kezelésre alkalmas kezelt betegek: 75 évesnél idősebb betegeknél a klopido-rel-kezelést telítő dózis nélkül kell elkezdni.

A PCI-n elsődlegesen áteső betegeknél, és azoknál a betegeknél, akik a PCI-n a fibrinolitikus 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 klopido-rel 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 és 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 thrombocytaaggregáció-gátló gyógyszerek esetén, trauma, sebészeti beavatkozás vagy más patológiás állapot miatt bekövetkező fokozott vérzési kockázatnak kitett betegeknél és ASA, heparin, glikoprotein IIb/IIIa-blokkoló vagy nem szteroid gyulladásgátló (NSAID-ok) (beleértve a COX-2 gátlókat) vagy szelektív szerotonin-visszavétel-gátló (SSRI), erős CYP2C19-induktor vagy egyéb, a vérzés kockázatát fokozó gyógyszerek, mint például a pentoxifillin (lásd 4.5 pont) kezelésben részesülő betegeknél, a klopido-relt óvatosan kell alkalmazni. A vérzés fokozott kockázata miatt a stroke szekunder megelőzésére alkalmazott hármas thrombocyta-aggregáció-gátló terápia (klopido-rel + 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. Klopido-rel és orális antikoaguláns együttadása nem ajánlott, mivel növelheti a vérzések erősségét (lásd 4.5 pont).

Ha a beteg elektív sebészeti beavatkozást végeznek és a thrombocytáaggregáció-gátlás átmenetileg nem kívánatos, a klopido-rel 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 klopido-rel szedéséről. A klopido-rel 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 klopido-rel 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) klopido-rel 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 klopido-rel-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 klopido-relt 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 thrombocytáaggregáció-gátló kezelést (klopido-rel+ASA) az eseményt követő 24 órán belül el kell kezdeni.
 - A rövidtávú, kettős thrombocytáaggregáció-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 klopido-rel 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 thrombocytáaggregáció-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 thrombocytáaggregáció-gátló kezelést alátámasztó adatok olyan betegek esetében, akiknél carotis endarterectomia vagy intravasculáris thrombectomia indikált, vagy olyan betegek esetében, akiknél thrombolysis vagy thrombocytáaggregáció-gátló kezelést terveznek. A kettős thrombocytáaggregáció-gátló kezelés ezekben az esetekben nem ajánlott.

Citokrom P450 2C19 (CYP2C19)

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

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

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

A CYP2C19 aktivitást indukáló gyógyszerek alkalmazása várhatóan növeli a klopido-rel 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 klopido-rel és CYP2C8-szubsztrát kezelésben részesülnek (lásd 4.5 pont).

Tienopiridinek közötti keresztreakciók

Vizsgálni kell a betegek tienopiridinekkel (mint a klopido-rel, tiklopidin, prazugrel) szembeni túlérzékenységre vonatkozó anamnézisét, mivel beszámoltak tienopiridinek közötti keresztreaktivitásról (lásd 4.8 pont). A tienopiridinek olyan közepesen súlyos vagy súlyos allergiás reakciókat okozhatnak, mint a bőrkiütés, angioedema vagy haematológiai keresztreakciók, mint például a thrombocytopenia és neutropenia. Azoknál a betegeknél, akiknél korábban allergiás reakció és/vagy hematológiai reakció alakult ki egy tienopiridinre, nagyobb lehet egy másik tienopiridinre adott ugyanolyan vagy másmilyen reakció kialakulásának a kockázata. A tienopiridinekre ismert allergiás betegeknél a túlérzékenyég jeleinek figyelése javasolt.

Vesekárosodás

A terápiás tapasztalat vesekárosodásban szenvedő betegeknél korlátozott. Ezért klopido-rel alkalmazása esetén óvatosság ajánlott ezeknél a betegeknél (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 klopido-relt ebben a betegcsoportban óvatosan kell alkalmazni (lásd 4.2 pont).

Segédanyagok

Laktóz

Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

Nátrium

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

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: klopido-rel és orális antikoagulánsok együttese nem ajánlott, mivel növelheti a vérzések erősségét (lásd 4.4 pont). Bár a napi 75 mg-os dózisban alkalmazott klopido-rel 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 klopido-rel és a warfarin együttes

alkalmazása növeli a vérzéses szövődmények kialakulásának kockázatát.

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

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

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

Trombolitikumok: a klopidozrel, fibrin vagy nem fibrin specifikus trombolitikus szerek és heparinok együttes adásának biztonságosságát akut myocardialis infarctuson átesett betegeknél 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 klopidozrel és naproxén együttadása fokozta az okkult gastrointestinalis vérzést. Azonban, mivel más NSAID-okkal kölcsönhatás vizsgálatot nem végeztek, jelenleg nem tisztázott, hogy fennáll-e a gastrointestinalis vérzés fokozott kockázata minden NSAID esetén. Következésképpen a NSAID-okat, beleértve a COX-2 gátlókat, és a klopidozrelt óvatosan kell együtt adni (lásd 4.4 pont).

Szelektív szerotoninvisszavétel-gátlók (selective serotonin reuptake inhibitors=SSRI-k): mivel az SSRI-k hatást gyakorolnak a trombocita-aktivációra és növelik a vérzés kockázatát, az SSRI-k és a klopidozrel egyidejű alkalmazása óvatosságot igényel.

Egyéb együttadott gyógyszerek:

CYP2C19-induktorok

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

A rifampicin erős CYP2C19-induktor, ami emelkedett klopidozrel aktív metabolitszintet és fokozott trombocitaaggregáció-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 klopidozrel részben a CYP2C19-en metabolizálódik aktív metabolitjává, ezért az ennek az enzimnek a működését gátló gyógyszerek alkalmazása várhatóan a klopidozrel aktív metabolitjának alacsonyabb gyógyszer szintjét eredményezi. Ennek az interakciónak bizonytalan a klinikai jelentősége. Óvatosságból az erős vagy közepesen erős CYP2C19-inhibitorok együttes alkalmazását kerülni kell (lásd 4.4 és 5.2 pont).

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

Protonpumpa-gátlók (PPI/proton pump inhibitors):

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

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 klopidogrellel történő együttadása nem javasolt (lásd 4.4 pont).

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

A napi egyszeri 80 mg pantoprazollal történő egyidejű kezelés mellett az aktív metabolit plazmakoncentrációja 20%-kal (telítő adag) és 14%-kal (fenntartó adag) csökkent. Ez az átlagos thrombocytáaggregáció-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. H₂-gátlók vagy antacidumok befolyásolnák a klopidogrel thrombocytáaggregáció-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.

A thrombocytá-gátlás szignifikáns 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 az elzáródás megszüntetését követően jelentkező ismételt elzáródással kapcsolatos eseményekkel vagy a telítő adagolási séma szerint alkalmazott klopidogrelkezelés alatt tapasztalt thromboticus eseményekkel kapcsolatos spontán jelentések érkeztek. Az átlagos thrombocytá-gátlás a klopidogrel és 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 farmakodinámiai és farmakokinetikai kölcsönhatások vizsgálatára. Nem figyeltek meg klinikailag szignifikáns farmakodinámiai kölcsönhatást, amikor klopidogrelt együtt adtak atenolollal, nifedipinnel illetve atenolollal és nifedipinnel együtt. Továbbá a klopidogrel farmakodinámiai 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 P2Y₁₂-gátlók esetén, az opioidagonisták együttes alkalmazása késleltetheti és csökkentheti a klopidozrel felszívódását, feltehetően a lassult gyomorürülés miatt. Ennek klinikai jelentősége nem ismert. Megfontolandó a thrombocytaaggregáció-gátló parenterális formájának alkalmazása akut coronaria szindróma esetén olyan betegeknél, akiknél morfin vagy más opioidagonista alkalmazására is szükség van.

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

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Mivel a klopidozrel terhesség alatti expozíciójára vonatkozóan nem állnak rendelkezésre klinikai adatok, elővigyázatosságból a klopidozrel 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 klopidozrel kiválasztódik-e az emberi anyatejbe. Állatkísérletek a klopidozrel anyatejbe történő kiválasztódását igazolták. A Clopidogrel ratiopharm-kezelés ideje alatt a szoptatást elővigyázatosságból fel kell függeszteni.

Termékenység

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

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

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

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A klopidozrel 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 klopidozrel 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 után a vérzés volt a leggyakoribb mellékhatás, ezt leggyakrabban a kezelés első hónapjában jelentették.

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

klopidogrel és az ASA esetében.

A CURE vizsgálatban, a coronaria arteria bypass graft műtétet követő 7 napon belül a klopidogrel 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 klopidogrel plusz ASA és 6,3% a placebo plusz ASA-csoportban.

A CLARITY vizsgálatban a klopidogrel plusz ASA-csoportban a vérzések általános növekedését észlelték a placebo plusz ASA-csoporthoz viszonyítva. A súlyos vérzések előfordulási gyakorisága hasonló volt a csoportok között. Ez változatlan volt az alapvető jellemzők és a fibrinolitikus vagy heparin-kezelés 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 nagyobbak bizonyult, mint a placebo + ASA-csoportban (6,7% versus 4,3%). A jelentős vérzéses események a legtöbb esetben mindkét csoportban extracraniális eredetűek voltak (5,3% a 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 terápiás csoportban, mint a placebo + ASA csoportban (1,4% versus 0,8%). Nem volt statisztikailag szignifikáns különbség az egyes csoportok között a fatális vérzések (1,1% a 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 thrombocyt-aggregáció-gátló terápiában részesülnek (klopidogrel + ASA + dipiridamol), gyakrabban fordult elő vérzés és a vérzés súlyosabb volt, mint amikor a klopidogrelt 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 esőkkendő 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, súlyos thrombocytopenia, szerzett haemophilia A, granulocytopenia, anaemia

Szervrendszer	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka, nem ismert*
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek				Klopidogrellel szemben jelentkező túlérzékenységi reakció során előforduló Kounis-szindróma (allergiás eredetű vasospasticus angina / allergiás eredetű myocardialis infarctus)
Immunrendszeri betegségek és tünetek				Szérumbetegség, anafilaktoid reakciók, tienopiridinek (mint a tiklopidin, a prasugrel) közötti kereszt-reaktív gyógyszer túlérzékenység (lásd 4.4 pont)*, inzulin autoimmun szindróma, ami súlyos hypoglicaemiához vezethet, különösen HLA DRA4 altípusú 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 egyensúlyérzékelő szerv betegségei és tünetei			Forgó jellegű szédülés	
Érbetegségek és tünetek	Haematoma			Súlyos vérzés, műtéti sebek vérzése, vasculitis, hypotensio

Szervrendszer	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka, nem ismert*
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Orrvérzés			Légzőrendszeri vérzés (vérköpés, tüdővérzés), brochospasmus, interstitialis pneumonia, eosinophil pneumonia
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Gastrointestinalis vérzés, hasmenés, hasi fájdalom, emésztési zavar	Gyomorfekély és nyombélfekély, gastritis, hányás, hányinger, székrekedés, flatulentia	Retroperitonealis vérzés	Gastrointestinalis és retroperitonealis vérzés 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, bőrbevérzés (purpura)		Dermatitis bullosa (erythema multiforme, Stevens–Johnson-szindróma, toxicus epidermalis necrolysis, akut generalizált exanthematosus pustulosis (AGEP)), angioödéma, gyógyszer-okozta túlérzékenységi szindróma, eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS), erythematosus vagy exfoliatív bőrkiütés, urticaria, ekzema és lichen planus
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek			Gynecomastia	

Szervrendszer	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka, nem ismert*
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei				Mozgásszervi vérzés (haemarthros), arthritis, arthralgia, myalgia
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		Haematuria		Glomerulonephritis, szérumkreatinin-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		

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

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

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

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

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Antithrombotikus gyógyszerek, thrombocytáaggregáció-gátlók, kivéve a heparint, ATC kód: B01A C04.

Hatásmechanizmus

A klopidozrel egy prodrug, melynek egyik metabolitja a thrombocytáaggregációt gátolja. A klopidozrelt a CYP450 enzimeknek kell lebontaniuk ahhoz, hogy a thrombocytáaggregációt gátló aktív metabolit alakuljon ki. A klopidozrel aktív metabolitja szelektíven gátolja az adozin-difoszfát (ADP) kötődését a thrombocytá P2Y₁₂-receptorához, és az ezt követő – ADP-közvetített – glikoprotein GPIIb/IIIa-komplex aktiválódást, ilyen módon gátolva a thrombocytáaggregációt. Az irreverzibilis kötődésnek köszönhetően, a klopidozrel-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 thrombocytáaggregáció 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 thrombocytáaggregációt; 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 thrombocytáaggregáció és a vérzési idő.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A klopido-rel biztonságosságát és hatásosságát 7 kettős vak klinikai vizsgálatban értékelték, melyekbe több mint 100 000 beteget vontak be: a CAPRIE vizsgálat (a klopido-rel és az ASA összehasonlítása), és a CURE, CLARITY, COMMIT, CHANCE, POINT és az ACTIVE-A vizsgálatok (a klopido-rel 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 klopido-rellel 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 klopido-rel 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 klopido-rel-csoportban és 1020 eseményt az ASA-val kezeltékben (relatív rizikó csökkenés (RRR) 8,7%, [95%-os 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 klopido-rel (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 klopido-rel 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 klopido-rel 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 klopidozrellel (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 klopidozrel és placebo csoport között a vérzések relatív előfordulási arányát.

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

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

A kiegészített (co-primary) elsődleges végpont előfordulást (cardiovascularis halál, MI, stroke vagy refrakter ischaemia) 1035 (16,5%) betegben tapasztalták a klopidozrel-csoportban és 1187 betegben (18,8%) a placebo csoportban. Ez a klopidozrel-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 klopidozrel-csoportban és 363 (5,8%) a placebo csoportban]. Az instabil angina miatt történt rehospitalizációs arányban nem észleltek hatást.

A betegek különböző alcsoportjaiban (pl. instabil angina, non-Q myocardialis infarctus, alacsonytól magas rizikósintű betegek, diabetes, revascularisatio igénye, kor, nem, stb.) elért eredmények megegyeztek az elsődleges értékelés eredményeivel. Ez kifejezetten igaz arra a 2172, stent beültetésen átesett betegre (Stent-CURE) (ami 17%-a a teljes CURE populációnak), akiknél egy post-hoc értékelés alapján a klopidozrelre 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 klopidozrel 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 klopidozrellel tapasztalt előny nem függött az egyéb, akut vagy hosszú távú, cardiovascularis terápiától (mint heparin/LMWH, GPIIb/IIIa antagonisták, lipidcsökkentő gyógyszerek, béta-blokkolók és ACE-gátlók). A klopidozrel hatékonysága az alkalmazott ASA dózisától (75-325 mg/nap) függetlenül megnyilvánult.

ST-elevációval járó akut myocardialis infarctus

A klopidozrel 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 klopido-rel (300 mg telítő adag, majd 75 mg/nap, n=1752) vagy placebo-t (n=1739) kaptak, mindkettő ASA-val (150-325 mg telítő adag, majd 75-162 mg/nap), fibrinolítikus szerrel és amikor az helyes volt, heparinnal kombinálva. A betegek követése 30 napig tartott. Az elsődleges összetett végpont egy, az infarctussal összefüggésben elzárt arteria képeinek megjelenése az elbocsátás előtti angiogramon, vagy halál, vagy a coronarográfia előtti ismételt myocardialis infarctus volt. Azoknál a betegeknél, akiknél nem volt angiográfia, az elsődleges végpont a halál vagy az ismételt myocardialis infarctus volt a 8. napig vagy a kórházi elbocsátásig. A betegpopuláció 19,7%-a nő volt és 29,2%-a ≥ 65 éves. Összesen a betegek 99,7%-a részesült fibrinolitikus (fibrinspecifikus: 68,7%, nem fibrinspecifikus: 31,1%), 89,5% heparin-, 78,7% béta-blokkoló, 54,7% ACE-gátló és 63% sztatin-kezelésben.

A klopido-rel-csoport betegeinek 15%-a és a placebo-csoport betegeinek 21,7%-a érte el az elsődleges végpontot, ami a klopido-rel javára 6,7% abszolút csökkenést és a valószínűség 36%-os csökkenését (95%-os CI: 24, 47%; $p < 0,001$) jelenti, főként az infarctus következtében elzárt arteriák számának 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 klopido-rel 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 betegekhöz képest, akik placebo-t kaptak (n=930) (3,6% a klopido-rel-előkezelés esetén versus 6,2% a placebo esetén, OR: 0,54; 95%-os CI: 0,35-0,85; $p = 0,008$). A klopido-rel 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 betegekhöz képest, akik placebo-t kaptak (7,5% a klopido-rel-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 klopido-rel-előkezelés esetén versus 1,9% a placebo esetén, $p > 0,99$). Ennek az analízisnek az eredményei alátámasztják a klopido-rel telítő dózisának korai alkalmazását STEMI-ben, és a klopido-rel-előkezelés rutinszerű kezelési stratégiáját PCI-n áteső betegeknél.

A 2x2 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 klopido-rel (75 mg/nap, n=22 961) vagy placebo-t (n=22 891) kaptak, ASA-val (162 mg/nap) kombinálva 28 napig vagy a kórházi elbocsátásig. Az együttes elsődleges (co-primary) végpont a bármely okból bekövetkezett halál és az ismételt fellépő infarctus, stroke és halál első előfordulása volt. A betegpopuláció 27,8%-a nő volt, 58,8%-a ≥ 65 év (26% ≥ 70 év) és 54,5% részesült fibrinolitikus kezelésben.

A 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 dózisu (600 mg az 1. napon, ezt követően 150 mg a 2–7. napon, majd 75 mg naponta) versus standard dózisu (300 mg az 1. napon, ezt követően 75 mg naponta) klopido-rel-kezelésre, vagy a nagy dózisu (300–325 mg naponta) versus kis dózisu (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 dózisu kezeléssel összehasonlítva, a kettős dózisu 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 dózisu, mint a standard dózisu 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 (*thrombocytáaggregáció-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 dózisu (n=103) vagy a 300 mg-os telítő dózisu (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 dózisu kapó betegeknél jelentősen csökkent az infarktusz terület nagysága a 300 mg telítő dózisu kapó betegekhöz 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 ±9,5% versus 48,8 ±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 revascularizációval 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 thrombocytá aktivációban. Az elemzés egy 600 mg-os telítő dózis hatását vizsgálta a 300 mg-oshoz képest a 30 napos klinikai kimenetelnél a fő vizsgálat 3311 betegnél (n=1153; 300 mg telítő dózisu kapó csoport; n=2158; 600 mg telítő dózisu kapó csoport) a szívkatéterezés előtt, amelyet 75 mg/nap dózis követett ≥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-trombózist (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 cardialis 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 dózisu kapó csoportban, és 9,4% a 300 mg telítő dózisu kapó csoportban (p=0,0005). Az enyhe vérzések aránya 11,3% volt a 600 mg telítő dózisu kapó csoportban, és 13,8% a 300 mg telítő dózisu kapó csoportban (p=0,03).

Hosszú távú (12 hónapos) klopido-rel + ASA 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, kettősvak, placebo-kontrollos 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 placebo-t kaptak (n=1063). Minden beteg 325 mg acetilszalicilsavat is kapott. Ezt

követően minden beteg kapott 75 mg/nap klopidogetrelt a 28. napig mindkét csoportban. A 29. naptól 12 hónapon át a klopidogetrel-csoportban lévő betegek 75 mg/nap klopidogetrelt, a kontrollcsoport betegei pedig placebót kaptak. A vizsgálat során mindkét csoport kapott ASA-t (81–325 mg/nap). 1 év elteltével a klopidogetrel alkalmazása mellett a halál, a myocardialis infarctus vagy a stroke kombinált kockázatának szignifikáns csökkenését figyelték meg (26,9%-os relatív csökkenés, 95%-os CI: 3,9%-44,4%; $p=0,02$; abszolút csökkenés 3%) a placebohoz képest. 1 év elteltével nem figyelték meg szignifikáns növekedést a súlyos vérzések (8,8% a klopidogetrel esetén versus 6,7% a placebo esetén, $p=0,07$) vagy az enyhe vérzések arányában (5,3% a klopidogetrel esetén versus 5,6% a placebo esetén, $p=0,84$). A vizsgálat fő megállapítása az, hogy a klopidogetrel 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 thrombocytáaggregációgátló 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 + 75mg/nap klopidogetrel 6 hónapig, majd ezt követően önmagában alkalmazott ASA 12 hónapig) vagy 12 hónapos DAPT-ra (ASA 100–200 mg/nap + 75 mg/nap klopidogetrel 12 hónapig) randomizáltak. Nem figyelték 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 tranziens 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.

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

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

Az erősebb P2Y₁₂ gátló, ticagrelor és prasugrel adta klinikai előny, a pivotális vizsgálataikban a visszatérő ischaemiás események [köztük az akut és szubakut stent-trombózis (ST), a myocardialis infarctus, és a sürgős revascularisatió] szignifikáns csökkentésével függ össze. Bár az ischaemiás előny konzisztens volt az első évben, az ACS utáni visszatérő ischaemiás események újbóli előfordulásának nagyobb mértékű csökkenését figyelték meg a kezelés kezdetét követő napokban. Ezzel ellentétben, a post hoc elemzések az erősebb P2Y₁₂ gátlókkal kapcsolatos vérzési kockázat statisztikailag szignifikáns emelkedését mutatták, elsősorban a fenntartó fázisban, az ACS-t követő 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 thrombocytá-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, acetilszalicilsavat és egy erősebb P2Y₁₂ gátlót szedő betegeket, acetilszalicilsav+klopidogetrel fix kombinációjára [deeszkalált kettős thrombocytáaggregáció-gátló kezelésre (dual antiplatelet therapy, DAPT)] állították át, vagy folytatták a gyógyszeres kezelésüket (változatlan DAPT).

A 646 ST-elevációs MI-ben (STEMI-ben), nem ST-elevációs MI-ben (NSTEMI-ben) vagy instabil anginában szenvedő betegtől 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 ≥ 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 ≥ 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 thrombocytá gátlásra adott válasz vizsgálata krónikus thrombocytáaggregáció-gátló kezelés során akut coronaria szindrómában, Testing Responsiveness to Platelet Inhibition on Chronic Antiplatelet Treatment for Acute Coronary Syndromes*)

Ebbe a randomizált, nyílt vizsgálatba 2610 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 klopido-relt (8-14 napig) (n=1304) kaptak. A 14. napon thrombocytá-funkciós vizsgálatot végeztek. A csak prasugrelt kapó betegek kezelését folytatták még 11,5 hónapig.

A deeszkalált adagot kapó betegeknek magas thrombocytá reaktivitás (HPR) vizsgálatot végeztek. Ha a HPR eredmény ≥ 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 75 mg/nap klopido-rel kezelést 11,5 hónapig. Ezért a felügyelve deeszkalált kezelési karon lévő betegek vagy prasugrelt (40%) vagy klopido-relt (60%) kaptak. Minden beteg kapott továbbra is acetilszalicilsavat és egy évig utánkövezték őket.

Az elsődleges végpont (a szív-érrendszeri halálozás, a myocardialis infarctus, a stroke, és a BARC kritériumok szerinti ≥ 2 fokozatú vérzések összesített incidenciája a 12. hónapban) teljesült, noninferior 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 ≥ 2 fokozatú vérzésekre vonatkozó fő másodlagos végpont [5% a deeszkalált csoportban a kontrollcsoporthoz képest (6%, $p=0,23$)] összkockázatában. Az összes vérzési esemény (BARC kritériumok szerinti 1-5 fokozat) kumulatív incidenciája 9% (114 esemény) volt a deeszkalált csoportban, szemben a kontrollcsoportban tapasztalható 11%-kal (137 esemény) ($p=0,14$).

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

Minor IS vagy közepes vagy nagy kockázatú TIA utáni stroke megelőzésként klopido-rel+ASA kombinációval végzett, kettős thrombocytáaggregáció-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; klopido-rel kezelés akut, tartós károsodáshoz nem vezető, cerebrovascularis eseményt átélt, magas kockázatú betegeknél*)

Ebbe a randomizált, kettős vak, multicentrikus, placebokontrollos vizsgálatba 5170 olyan kínai beteget vontak be, akik akut TIA-ban (ABCD2 pontszám ≥ 4) vagy akut, minor stroke-ban (NIHSS ≤ 3)

szenvedtek. Mindkét csoport beteget nyílt módon (a kezelőorvos döntése alapján 75-300 mg) ASA-t kaptak az 1. napon. A klopido-rel-ASA kombinációra randomizált betegek 300 mg telítő adag klopido-relt kaptak az 1. napon, melyet 75 mg klopido-rel 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-klopido-relt kaptak az 1. naptól a 90. napig és naponta 75 mg ASA-t a 2. naptól a 90. napig.

Az elsődleges hatásossági végpont bármilyen új (ischaemiás vagy vérzéses) stroke esemény előfordulása volt az akut, minor IS vagy magas kockázatú TIA utáni első 90 napon belül. Ez a klopido-rel-ASA csoportban 212 betegnél (8,2%) fordult elő, míg az ASA-csoportban 303 betegnél (11,7%), (relatív hazard [RH]: 0,68; 95%-os konfidencia intervallum [CI]: 0,570-0,81; P<0,001). IS a klopido-rel-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 klopido-rel-ASA csoportban és 8 betegnél (0,3%) az ASA-csoportban (P=0,73). A bármilyen vérzéses esemény előfordulásának aránya 2,3% volt a klopido-rel-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; Thrombocytia-orientált gátlás újonnan jelentkező TIA és minor ischaemiás stroke esetén*)

Ebbe a randomizált, kettős vak, multicentrikus, placebokontrollos vizsgálatba nemzetközi szinten 4881 olyan beteget vontak be, akik akut TIA-ban (ABCD2 pontszám ≥ 4) vagy akut, minor stroke-ban (NIHSS ≤ 3) szenvedtek. Mindkét csoport minden beteget nyílt módon (a kezelőorvos döntése alapján 50-325 mg) ASA-t kapott az 1. naptól a 90. napig. A klopido-rel-csoportba randomizált betegek 600 mg telítő adag klopido-relt kaptak az 1. napon, melyet napi 75 mg klopido-rel követett a 2. naptól a 90. napig. A placebo-csoportba randomizált betegek placebo-klopido-relt 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 klopido-rel-ASA csoportban 121 betegnél (5,0%) fordult elő, míg az ASA-csoportban 160 betegnél (6,5%), (relatív hazard [RH]: 0,75; 95%-os konfidencia intervallum [CI]: 0,590-0,95; P=0,02). Az IS, ami másodlagos végpont volt, a klopido-rel-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 klopido-rel-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 klopido-rel-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 thrombocytáaggregáció-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 thrombocytáaggregáció-gátló-kezelés hatása miatt elemezték.

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

		Események száma			
		Összesen	1. hét	2. hét	3. hét
A CHANCE és a POINT vizsgálat végpontjai	Kezelési csoport				

Major ischaemiás események	ASA (n=5035)	458	330	36	21
	CLP+ASA(n=5016)	328	217	30	14
	Különbség	130	113	6	7
major vérzés	ASA (n=5035)	18	4	2	1
	CLP+ASA(n=5016)	30	10	4	2
	Különbség	-12	-6	-2	-1

Pitvarfibrilláció

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

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

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

Az ACTIVE vizsgálatba dokumentált pitvarfibrillációban szenvedő betegeket randomizáltak, akiknél vagy állandósult pitvarfibrilláció állt fenn, vagy akiknél az utóbbi 6 hónap során legalább két alkalommal jelentkezett átmeneti pitvarfibrilláció, illetve anamnézisükben a következők közül még legalább egy kockázati tényező szerepelt: 75 éves vagy annál magasabb életkor, illetve 55 és 74 év közti életkor és emellett vagy gyógyszeres kezelést igénylő cukorbetegség, vagy korábbi, dokumentált 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 CHADS₂ (a pitvarfibrilláló betegeknél a stroke kockázatát jelző) pontszám 2,0 volt (tartomány: 0-6).

A betegek elsődleges kizárási kritériuma, az utóbbi hat hónapban előforduló pepticus fekélybetegség, korábbi intracerebrális vérzés, jelentős thrombocytopenia (vérlemezkeszám <50 x 10⁹/l), klopido-rel 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 éreredetű halálozás bekövetkeztéig

eltelt idő) 832 (22,1%) volt a klopido-rel + 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 klopido-rel + 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 dózisémeléses vizsgálatban (PICOLO), amelyet a trombózis kialakulása által veszélyeztetett 86 újszülött, illetve 24 hónapnál fiatalabb csecsemő bevonásával végeztek, a klopido-relt 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 mikroM ADP-indukált thrombocytá aggregáció), amely hasonló volt a napi 75 mg-os adag klopido-relt 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 arteriás shuntöt készítettek, úgy randomizáltak, hogy a műtéti második szakaszáig 0,2 mg/kg klopido-relt (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 klopido-rel-csoportban és 90 [20,5%] a placebo-csoportban) (lásd 4.2 pont). A leggyakrabban jelentett mellékhatás a klopido-rel- 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 klopido-relt. A hosszú távú követés során nem merült fel új biztonságossági aggály.

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

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A klopido-rel napi 75 mg-os adagjának szájon át történő egyszeri és ismételt adagolása után a szer gyorsan felszívódik. A változatlan klopido-rel 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 klopido-rel-metabolitok vizelettel történő kiválasztása alapján a felszívódás legalább 50%.

Eloszlás

In vitro a klopido-rel és fő keringő (inaktív) metabolitjai reverzibilisen kötődnek a humán plazmaproteinekhez (sorrendben 98%, ill. 94%). *In vitro* széles koncentrációhatárokon belül a kötődés nem telíthető.

Biotranszformáció

A klopido-relt a máj nagymértékben metabolizálja. *In vitro* és *in vivo* a klopido-rel két fő anyagcsereúton 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 klopido-rel először egy 2-oxo-klopido-rel intermedier metabolittá alakul át. A 2-oxo-klopido-rel intermedier metabolit ezt követő átalakulása egy aktív metabolitot, a klopido-relt

tiol-származékát eredményezi. Az aktív metabolit elsősorban a CYP2C19 izoenzim által keletkezik, számos további CYP izoenzim, köztük a CYP1A2, CYP2B6 és CYP3A4 közreműködésével. Az *in vitro* izolált aktív tiol-származék gyorsan és irreverzibilisen kötődik a vérlemezke receptorokhoz, ilyen módon gátolva a vérlemezke-aggregációt.

Az aktív metabolit C_{max} -értéke 300 mg klopidozrel 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 klopidozrel 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 klopidozrel 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-klopidozrel intermediér kialakításában érintett. A klopidozrel aktív metabolit farmakokinetikai és thrombocytáaggregáció gátló hatása, amint az *ex vivo* thrombocytáaggregációs 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 klopidozrel farmakokinetikáját és vérlemezkékre gyakorolt hatását. A CYP2C19-et nagyon gyorsan, extenzíven és közepesen metabolizáló csoportok közt az aktív-metabolit-expozíció és az átlagos thrombocytáaggregáció-gátlás (IPA) tekintetében nem volt lényeges különbség. Az extenzíven metabolizálókhoz képest a gyengén metabolizálók esetén 63-71%-kal csökkent az aktívmetabolit-expozíció. A 300 mg/75 mg adagolási módot követően, a gyengén metabolizálók esetén az átlagos IPA-ban kifejezett (5 mikroM ADP) thrombocytá-gátló hatás 24%-kal (24 óra) és 37%-kal (5. nap) csökkent, míg az extenzíven metabolizálók esetén az IPA 39%-kal (24 óra) és 58%-kal (5. nap) és a közepesen metabolizálóknál 37%-kal (24 óra) és 60%-kal (5. nap) csökkent. A 600 mg/150 mg terápiás protokollban részesülő gyengén metabolizáló egyének esetén nagyobb aktívmetabolit-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 aktívmetabolit-expozíció az extenzíven metabolizálókhoz képest a közepes mértékben metabolizálók esetén 28%-kal, a gyengén metabolizálók esetén pedig 72%-kal, míg a thrombocytáaggregáció-gátlás IPA-ban kifejezve (5 mikroM ADP) rendre 5,9%-kal és 21,4%-kal csökkent.

A CYP2C19-genotípusnak a klopidozrellel kezelt betegek klinikai eredményeire gyakorolt hatását

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

A TRITON-TIMI 38 és 3 kohorszvizsgálatban (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 metabolizálókól.

A CHARISMA és egy kohorszvizsgálatban (Simon) a gyorsan metabolizálókól képest csak a gyengén metabolizálókól észlelt emelkedett esemény-rátát.

A CURE, CLARITY, ACTIVE-A és az egyik kohorszvizsgálatban (Trenk) nem figyeltek meg metabolizáció függő eseményráta-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.

Vesekárosodás

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

Májkárosodás

A klopidozrel napi 75 mg-os dózisának 10 napon át folyó ismételt adagolása után súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknel az ADP-vel indukált thrombocytáaggregáció 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 májváltozások voltak. Ezek az adatok a 75 mg/nap humán adagot legalább 25-szörösével meghaladó dózisok esetén fordultak elő, a máj metabolizáló enzimjeire gyakorolt hatás következményeiként. A 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 a klopidozrelt 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

Tablettamag:

Laktóz-monohidrát

Mikrokristályos cellulóz

Hidroxipropilcellulóz (E463)

Kroszpovidon (A-típusú)

Hidrogénezett növényi olaj

Nátrium-lauril-szulfát

Filmbevonat:

Laktóz-monohidrát

Hipromellóz (E464)

Titán-dioxid (E171)

Makrogol 4000

Vörös vas-oxid (E172)

Sárga vas-oxid (E172)

Indigókármin alumínium lakk (E132).

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Alumínium-alumínium lehúzzható, egységadagos buboréksomagolás, alumínium-alumínium egységadagos buboréksomagolás és polipropilén zárókupakkal vagy gyermekbiztos zárással és nedvességmegkötő szilikagél betéttel ellátott HDPE tartály.

14×1, 28×1, 30×1, 50×1, 84×1, 90×1 és 100×1 db filmtabletta perforált buboréksomagolásban és lehúzzható perforált buboréksomagolásban.

28×1 db filmtabletta alumínium-alumínium perforált, naptáros buboréksomagolásban.

30 db és 100 db filmtabletta tartályban.

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Hollandia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/975/001	14×1 db filmtabletta lehúzható, egységadagos alumínium-alumínium buborécsomagolásban, dobozban
EU/1/14/975/002	28×1 db filmtabletta lehúzható, egységadagos alumínium-alumínium buborécsomagolásban, dobozban
EU/1/14/975/003	30×1 db filmtabletta lehúzható, egységadagos alumínium-alumínium buborécsomagolásban, dobozban
EU/1/14/975/004	50×1 db filmtabletta lehúzható, egységadagos alumínium-alumínium buborécsomagolásban, dobozban
EU/1/14/975/005	84×1 db filmtabletta lehúzható, egységadagos alumínium-alumínium buborécsomagolásban, dobozban
EU/1/14/975/006	90×1 db filmtabletta lehúzható, egységadagos alumínium-alumínium buborécsomagolásban, dobozban
EU/1/14/975/007	100×1 db filmtabletta lehúzható, egységadagos alumínium-alumínium buborécsomagolásban, dobozban
EU/1/14/975/008	30 db filmtabletta HDPE tartályban
EU/1/14/975/009	100 db filmtabletta HDPE tartályban
EU/1/14/975/010	14×1 db filmtabletta perforált alumínium-alumínium buborécsomagolásban, dobozban
EU/1/14/975/011	28×1 db filmtabletta perforált alumínium-alumínium buborécsomagolásban, dobozban
EU/1/14/975/012	30×1 db filmtabletta perforált alumínium-alumínium buborécsomagolásban, dobozban
EU/1/14/975/013	50×1 db filmtabletta perforált alumínium-alumínium buborécsomagolásban, dobozban
EU/1/14/975/014	84×1 db filmtabletta perforált alumínium-alumínium buborécsomagolásban, dobozban
EU/1/14/975/015	90×1 db filmtabletta perforált alumínium-alumínium buborécsomagolásban, dobozban
EU/1/14/975/016	100×1 db filmtabletta perforált alumínium-alumínium buborécsomagolásban, dobozban
EU/1/14/975/017	28×1 db filmtabletta egységadagos alumínium-alumínium naptáros buborécsomagolásban, dobozban

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2015. február 19.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2019. november 11.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

{ÉÉ. hónap NN.}

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

II. MELLÉKLET

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

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Pallagi út 13.
4042 Debrecen
Magyarország

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Németország

Balkanpharma Dupnitsa AD
3 Samokovsko Shosse Str.,
Dupnitsa 2600,
Bulgária

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

B. A KIADÁSRA ÉS A 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**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ – LEHÚZHATÓ PERFORÁLT BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Clopidogrel ratiopharm 75 mg filmtabletta
klopidogrel

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

75 mg klopidogrelt tartalmaz (hidrogén-szulfát formájában) filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

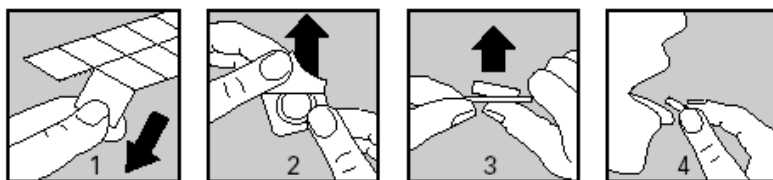
Laktózt tartalmaz. További információkat lásd a betegtájékoztatóban.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

14×1 db filmtabletta
28×1 db filmtabletta
30×1 db filmtabletta
50×1 db filmtabletta
84×1 db filmtabletta
90×1 db filmtabletta
100×1 db filmtabletta

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

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Oralis alkalmazásra.



1. A perforáció mentén óvatosan lépve távolítson el egy tablettát tartalmazó egységet a buborékcsoomagolásról.
2. Óvatosan húzza le róla a hátulját.
3. Nyomja ki a tablettát.
4. Helyezze a tablettát a szájába, és vízzel vagy egyéb folyadékkal nyelje le.

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/975/001	14×1 db filmtabletta
EU/1/14/975/002	28×1 db filmtabletta
EU/1/14/975/003	30×1 db filmtabletta
EU/1/14/975/004	50×1 db filmtabletta
EU/1/14/975/005	84×1 db filmtabletta
EU/1/14/975/006	90×1 db filmtabletta
EU/1/14/975/007	100×1 db filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Clopidogrel ratiopharm 75 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ – EGYÉB PERFORÁLT BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Clopidogrel ratiopharm 75 mg filmtabletta
klopidogrel

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

75 mg klopidogrelt tartalmaz (hidrogén-szulfát formájában) filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információkat lásd a betegtájékoztatóban.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

14×1 db filmtabletta
28×1 db filmtabletta
30×1 db filmtabletta
50×1 db filmtabletta
84×1 db filmtabletta
90×1 db filmtabletta
100×1 db filmtabletta

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

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Oralis alkalmazásra.

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/975/010	14×1 db filmtabletta
EU/1/14/975/011	28×1 db filmtabletta
EU/1/14/975/012	30×1 db filmtabletta
EU/1/14/975/013	50×1 db filmtabletta
EU/1/14/975/014	84×1 db filmtabletta
EU/1/14/975/015	90×1 db filmtabletta
EU/1/14/975/016	100×1 db filmtabletta
EU/1/14/975/017	28×1 db filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

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

Clopidogrel ratiopharm 75 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS (14×1, 28×1, 30×1, 50×1, 84×1, 90×1 vagy 100×1 db filmtabletta)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Clopidogrel ratiopharm 75 mg filmtabletta
klopidogrel

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Teva B.V.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

NAPTÁROS BUBORÉKCSOMAGOLÁS (28×1 db filmtabletta)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Clopidogrel ratiopharm 75 mg filmtabletta
klopidogrel

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Teva B.V.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Naptári napok

H

K

Sze

Csüt

P

Szo

Vas

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ – TARTÁLY

1. A GYÓGYSZER NEVE

Clopidogrel ratiopharm 75 mg filmtabletta
klopidogrel

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

75 mg klopidogrelt tartalmaz (hidrogén-szulfát formájában) filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 db filmtabletta
100 db filmtabletta

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

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Oralis alkalmazásra.

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/975/008	30 db filmtabletta
EU/1/14/975/009	100 db filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Clopidogrel ratiopharm 75 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TARTÁLY CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Clopidogrel ratiopharm 75 mg filmtabletta
klopidogrel
Szájon át történő alkalmazás

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

30 db filmtabletta
100 db filmtabletta

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Clopidogrel ratiopharm 75 mg filmtabletta

klopidogrel

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

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

A betegtájékoztató tartalma:

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

1. Milyen típusú gyógyszer a Clopidogrel ratiopharm és milyen betegségek esetén alkalmazható?

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

A Clopidogrel ratiopharm-ot felnőttek szedik, alkalmazásának célja a vérrögződés (trombózis) megakadályozása az elmeszesedett erekben (artériákban), ez a folyamat az ateroszklerózis, mely ateroszklerotikus eseményekhez vezethet (úgy mint a szélütés, szívroham vagy halál).

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

- az artériák elmeszesedtek (az állapotot ateroszklerózisnak is nevezik),
- szívroham, 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 (sztentet) 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 vérrögződés megakadályozására is használnak).
- a szélütés (sztrók/átmeneti agyi keringési zavar) rövid időn belül megszűnő tünetei vagy vérkeringési zavar okozta enyhe szélütés jelentkezett Önél. 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 ratiopharm és acetilszalicilsav kombináció. Kezelőorvosának a Clopidogrel ratiopharm-ot és az acetilszalicilsavat együtt kell felírnia Önnek abban az esetben, ha nem szedhet „orális antikoagulánsokat” és nem áll fenn Önnél jelentős vérzések kockázata.

2. Tudnivalók a Clopidogrel ratiopharm szedése előtt

Ne szedje a Clopidogrel ratiopharm-ot

- ha allergiás a clopidogrelre 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 ratiopharm szedésének elkezdése előtt keresse fel kezelőorvosát.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Clopidogrel ratiopharm szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével

- 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 ratiopharm-kezelés alatt:

- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Önnél sebészeti beavatkozást terveznek (beleértve a fogászati is).
- Azonnal jelezze kezelőorvosának, ha Önnél olyan tünetek jelentkeznenek (ez az úgynevezett TTP vagy trombocitopéniás trombotikus purpura), mint a láz és a bőrbevérzés, mely a bőr alatt apró, piros, tühegnyí 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 ratiopharm

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Néhány gyógyszer befolyásolhatja a Clopidogrel ratiopharm alkalmazását, és fordítva.

Mindenképpen tájékoztatnia kell kezelőorvosát, ha az alábbi gyógyszereket alkalmazza:

- olyan gyógyszereket, melyek növelik a vérzés kockázatát, mint például:
 - o szájon át szedhető véralvadásgátló (antikoaguláns), vagyis olyan gyógyszer, amely a vérrögképződést akadályozza,
 - o nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszer, amit az izmok vagy ízületek fájdalmas és/vagy gyulladós állapotainak kezelésére használnak,
 - o heparin, vagy bármely egyéb injekciós véralvadásgátló gyógyszer,
 - o tiklopidin, vagy a vérlemezkék összecsapódása ellen ható gyógyszerek,
 - o szelektív szerotonin visszavétel gátló gyógyszerek (a teljesség igénye nélkül például a fluoxetin vagy fluvoxamin), amiket általában a depresszió kezelésére alkalmaznak,
 - o rifampicin (súlyos fertőzések kezelésére)
- gyomorpanaszainak kezelésére omeprazolt vagy ezomeprazolt szed,
- flukonazolt vagy vorikonazolt kap gombás fertőzések kezelésére,
- efavirenzet vagy egyéb, retrovírus-ellenes gyógyszereket kap (HIV-fertőzések kezelésére),
- karbamazepint kap az epilepszia bizonyos formájának a kezelésére,
- moklobemidet, a depresszió kezelésére használatos gyógyszert kap,
- cukorbetegség kezelésére repaglinidet szed,
- daganatos betegség kezelésére paklitaxel kezelést kap,
- opioidok: a klopidozrelkezelés 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 klopidozrelt acetilszalicilsavval együtt rendelik. Ezt a vegyületet több fájdalom-, és lázcsillapító gyógyszer is tartalmazza. Alkalmankénti acetilszalicilsav bevétele (ha 24 óra alatt nem több mint 1000 mg) általában nem okoz gondot, de a más okból történő, tartós szedését meg kell beszélni a kezelőorvosával.

A Clopidogrel ratiopharm egyidejű alkalmazása étellel és itallal

A Clopidogrel ratiopharm étkezéssel vagy étkezéstől függetlenül is bevehető.

Terhesség és szoptatás

Terhesség alatt lehetőleg ne alkalmazza ezt a gyógyszert.

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Amennyiben a Clopidogrel ratiopharm szedése során terhes lesz, azonnal keresse fel kezelőorvosát, mivel terhesség alatt nem ajánlott a klopidozrelt 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 a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

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

A Clopidogrel ratiopharm tejcukrot (laktózt) tartalmaz

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

A Clopidogrel ratiopharm nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Clopidogrel ratiopharm filmtablettát?

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

A készítmény ajánlott adagja, az olyan betegeknek is, akik úgynevezett „pitvarfibrilláció”-ban (szabálytalan szívverés) szenvednek, egy 75 mg-os Clopidogrel ratiopharm tablettá naponta egyszer, amelyet szájon át, étkezés közben vagy attól függetlenül, naponta azonos az időpontban kell bevenni.

Ha súlyos mellkasi fájdalom volt (instabil angina vagy szívroham), kezelőorvosa kezdő adagként 300 mg vagy 600 mg Clopidogrel ratiopharm-adagot (1 vagy 2 darab 300 mg-os vagy 4 vagy 8 darab 75 mg-os tablettá) rendelhet. Ezt követően a javasolt adag egy 75 mg-os Clopidogrel ratiopharm tablettá naponta egyszer, a fent leírtak szerint.

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

A Clopidogrel ratiopharm-ot a kezelőorvosa által előírt ideig kell szednie.

A tabletták buboréksomagolásból történő eltávolítására vonatkozó információk a lehúzható buboréksomagolást tartalmazó dobozon találhatóak.

Ha az előírtnál több Clopidogrel ratiopharm-ot vett be

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

Ha elfelejtette bevenni a Clopidogrel ratiopharm-ot

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

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

A 28x1 tablettát tartalmazó kiszerelés esetén a buboréksomagolásra nyomtatott naptáron ellenőrizni tudja, mikor vett be utoljára Clopidogrel ratiopharm tablettát.

Ha idő előtt abbahagyja a Clopidogrel ratiopharm szedését

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

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

4. Lehetséges mellékhatások

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

Azonnal keresse fel kezelőorvosát, ha:

- Láz, fertőzés tünetei vagy nagyfokú fáradtság jelentkezik. Ezeknek a hátterében bizonyos vérszámok ritkán előforduló csökkenése állhat.
- Májműködés zavarára utaló tünetek jelentkeznek, mint például a bőr és/vagy a szem sárgás elszíneződése (sárgaság), akár együttjárnak a bőr alatt apró, piros, tühegynyi pontokként megjelenő vérzésekkel 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 ratiopharm 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 bevérezését, koponyaüri vérzést, tüdő- vagy ízületi vérzést jelentettek.

Ha azt tapasztalja, hogy a Clopidogrel ratiopharm 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. Kiseb 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, bőrkiütés, viszketés, szédülés, bizsergés és zsibbadásérzés.

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

5. Hogyan kell a Clopidogrel ratiopharm filmtablettát tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

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

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

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Clopidogrel ratiopharm filmtabletta?

- A készítmény hatóanyaga a klopidogrel. 75 mg klopidogrelt tartalmaz (hidrogén-szulfát formájában) filmtablettánként.
- Egyéb összetevők (lásd 2. pont „A Clopidogrel ratiopharm tejcukrot (laktózt) tartalmaz” és „A Clopidogrel ratiopharm nátriumot tartalmaz”):
 - Tablettamag: laktóz-monohidrát, mikrokristályos cellulóz, hidroxipropilcellulóz (E463), kroszpovidon (A-típusú), hidrogénezett növényi olaj és nátrium-lauril-szulfát.
 - Tabletta filmbevonat: laktóz-monohidrát, hipromellóz (E464), titán-dioxid (E171), makrogol 4000, vörös vas-oxid (E172), sárga vas-oxid (E172), indigókármin alumínium lakk (E132).

Milyen a Clopidogrel ratiopharm tabletták külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

- A Clopidogrel ratiopharm 75 mg filmtabletta halvány rózsaszínű-rózsaszínű, filmbevonattal ellátott, kapszula formájú tabletták. A tabletták egyik oldalán „93” mélynyomású jelzéssel. A tabletták másik oldalán „7314” mélynyomású jelzéssel.
- A Clopidogrel ratiopharm adagonként perforált alumínium-alumínium buborékcsoomagolásban vagy polipropilén zárókupakkal vagy gyermekbiztos zárással és nedvességmegkötő szilikagél betétrel ellátott HDPE tartályban kerül forgalomba.
Kiszerezések:
 - 14×1, 28×1 28×1, 30×1, 50×1, 84×1, 90×1 vagy 100×1 db tablettát tartalmazó, lehúzható vagy nem lehúzható, egységadagos alumínium-alumínium buborékcsoomagolás.
 - 28×1 db tablettát tartalmazó, nem lehúzható naptáros buborékcsoomagolás.
 - 30 vagy 100 db tablettát tartalmazó HDPE tartály.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Hollandia

Gyártó:

Teva Gyógyszergyár Zrt.

Pallagi út 13.
4042 Debrecen,
Magyarország

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Németország

Balkanpharma Dupnitsa AD
3 Samokovsko Shosse Str.,
Dupnitsa 2600,
Bulgária

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

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

ratiopharm GmbH
Allemagne/Deutschland
Tél/Tel: +49 73140202

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Ελλάδα

TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 223459300

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos,
Lda.
Tel: +351 214767550

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Κύπρος

TEVA HELLAS A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

A betegtájékoztató felülvizsgálatának dátuma {ÉÉÉÉ. hónap}

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