

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

1. A GYÓGYSZER NEVE

Clopidogrel ratiopharm GmbH 75 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

75 mg klopidozról filmtablettánként (bezálat formájában).

Ismert hatású segédanyagok:

3,80 mg hidrogénezett ricinusolaj filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Fehér vagy törtfehér, márványos felületű, kerek, mindkét oldalán domború filmtabletta.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A klopidozról felnőtteknél az atherothrombotikus események másodlagos prevenciójára javallt:

- myocardialis infarctusban (az eseményt követő néhány nappal, de legfeljebb 35 napon belül elkezdve a kezelést) ischaemiás stroke-ban (az eseményt követően 7 nappal, de legfeljebb 6 hónapon belül elkezdve a kezelést), vagy bizonyított perifériás artériás betegségben szenvedő 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, acetilszalícilsav (ASA) kezeléssel kombinálva.
 - ST-elevációval járó akut myocardialis infarctusban acetilszalícilsavval (ASA) kombinálva a trombolitikus kezelésre alkalmas kezelt betegekben.

Részletesebb ismertetést lásd 5.1 pont

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

- Felnőttek és idősek

A klopidozról egyszeri napi adagja 75 mg.

Akut coronaria szindrómában szenvedő betegekben:

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

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

Ha kimaradt egy adag:

- A szokásos alkalmazás időpontjához képest 12 órán belül: a betegnek azonnal be kell vennie az adagot, és a következő adagot a szokásos időben kell bevennie.
- Több mint 12 óra elteltével: a betegnek a következő adagot a szokásos időpontban kell bevennie, és nem szabad az adagot megkétszereznie.
- Gyermekek és serdülők
A klopidoгрél hatásossági aggályokra való tekintettel gyermekeknél nem alkalmazható (lásd 5.1 pont).
- Vesekárosodás
A terápiás tapasztalat vesekárosodásban szenvedő betegeknel korlátozott (lásd 4.4 pont).
- Májkárosodás
A közepesen súlyos májbetegségben szenvedő betegeknel, akiknel haemorrhagiás diathesis fordulhat elő, a terápiás tapasztalat korlátozott (lásd 4.4 pont).

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

Táplálékkal vagy anélkül is bevehető.

4.3 Ellenjavallatok

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

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Vérzés és hematológiai betegségek és tünetek

A vérzés és a hematológiai mellékhatások fokozott veszélye miatt haladéktalanul meg kell kezdeni a vérkép ellenőrzését és/vagy egyéb szükséges vizsgálatok elvégzését abban az esetben, amikor vérzésre utaló klinikai tünetek jelentkeznek a kezelés során (lásd 4.8 pont). Ugyanúgy, mint más thrombocyta-aggregáció-gátló gyógyszerek esetén, trauma, sebészeti beavatkozás vagy más patológiás állapot miatt bekövetkező fokozott vérzési kockázatnak kitett betegeknel és ASA, heparin, glikoprotein IIb/IIIa blokkoló vagy nem szteroid gyulladásgátló (NSAID-ok) (beleértve a COX-2 gátlókat) vagy szelektív szerotonin-visszavételt gátló (SSRI), vagy egyéb, a vérzés kockázatát fokozó gyógyszerek, mint például a pentoxifillin (lásd 4.5 pont) kezelésben részesülő betegeknel, a klopidoгрélt óvatosan kell alkalmazni. A vérzés, - ideértve az okkult vérzést is - bármely tüneteinek megfigyelése érdekében a beteget szigorú ellenőrzés alatt kell tartani főleg a kezelés első heteiben és/vagy az invazív kardiológiai beavatkozás vagy műtét után. Klopidoгрél és orális antikoaguláns együttadása nem ajánlott, mivel növelheti a vérzések erősségét (lásd 4.5 pont).

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

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

Thromboticus thrombocytopeniás purpura (TTP)

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

Szerzett haemophilia

Szerzett haemophilia eseteiről számoltak be klopidoegrél-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 klopidoegrélt pedig abba kell hagyni.

Friss ischaemiás stroke

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

Citokróm P450 2C19 (CYP2C19)

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

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

CYP2C8-szubsztrátok

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

Tienopiridinek közötti keresztreakciók

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

Vesekárosodás

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

Májkárosodás

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

Segédanyag(ok)

Ricinusolaj

Clopidogrel ratiopharm GmbH hidrogénezett ricinusolajat tartalmaz, amely gyomorpanaszokat és hasmenést okozhat.

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: klopidogrél és orális antikoagulánsok együttadása nem ajánlott, mivel növelheti a vérzések erősségét (lásd 4.4 pont). Bár a napi 75 mg-os dózisban alkalmazott klopidogrél 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 klopidogrél és a warfarin együttes alkalmazása növeli a vérzéses szövődmények kialakulásának kockázatát.

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

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

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

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

Nem szteroid gyulladásgátlók (NSAID-ok): egészséges önkéntesekkel végzett klinikai vizsgálatban klopidogrél 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 klopidogrél óvatosan kell együtt adni (lásd 4.4 pont).

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

Egyéb együttadott gyógyszerek:

Tekintettel arra, hogy a klopidogrél részben a CYP2C19-en metabolizálódik aktív metabolitjává, ezért az ennek az enzimnek a működését gátló gyógyszerek alkalmazása várhatóan a klopidogrél 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.

A klopidoгрél aktív metabolitjainak szignifikánsan alacsonyabb expozícióját és gyengébb trombocitagátlást mutattak ki a ritonavirral vagy kobicisztáttal hatásfokozott antiretrovirális terápiával (ART) kezelt HIV-fertőzött betegeknél. Bár ennek klinikai jelentősége bizonytalan, spontán jelentések érkeztek olyan esetekről, amelyek során a hatásfokozott ART-vel kezelt HIV-fertőzött betegeknél az érelzáródás megszüntetése után ismét okklúzió alakult ki, vagy trombotikus esemény következett be a klopidoгрél-kezelés telítő szakaszában. A klopidoгрél-expozíció és trombocitagátlás átlagos szintje csökkenhet a ritonavir kombinációs alkalmazásával. Ezért kerülni kell a klopidoгрél alkalmazását a hatásfokozott ART-terápiák mellett.

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

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

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 klopidoгрéllal történő együttadása nem javasolt (lásd 4.4 pont).

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

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

Nincs bizonyíték arra vonatkozóan, hogy egyéb savcsökkentők, mint pl. H₂-gátlók vagy antacidumok befolyásolnák a klopidoгрél thrombocyta-aggregáció gátló hatását.

Egyéb gyógyszerek:

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

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

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

CYP2C8-szubsztrát gyógyszerek: Egészséges önkénteseknél kimutatták, hogy a klopidoгрél emeli a repaglinid-expozíciót. *In vitro* vizsgálatok kimutatták, hogy a repaglinid-expozíció emelkedése a klopidoгрél glukuronid metabolitja által okozott CYP2C8-gátlásnak tulajdonítható. Az emelkedett plazmakoncentrációk miatt a klopidoгрél 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 bevásztott 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, GPIIb/IIIa antagonistákat, bizonyítottan klinikailag jelentős nemkívánatos interakciók nélkül.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

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

Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat a terhesség, az embrionális/magzati fejlődés, a szülés vagy a szülés utáni fejlődés tekintetében (lásd 5.3 pont).

Szoptatás

Nem ismert, hogy a klopidoгрél kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Állatkísérletek azt mutatták, hogy a klopidoгрél kiválasztódik az anyatejbe. A Clopidogrel ratiopharm GmbH-kezelés ideje alatt a szoptatást elővigyázatosságból fel kell függeszteni.

Termékenység

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

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

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

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A klopidoгрél biztonságosságát több mint 42 000, a klinikai vizsgálatokban részt vett betegen vizsgálták, közülük 9000-et egy évig vagy annál tovább kezeltek. A CAPRIE-vizsgálatban a 75 mg/nap klopidoгрél és a 325 mg/nap ASA összességében hasonló volt, függetlenül a betegek korától, nemétől és rasszbeli hovatartozásától. A CAPRIE-, CURE-, CLARITY- és COMMIT-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 klopidoгрéllel vagy az ASA-val kezelt betegeknél a vérzések teljes előfordulási gyakorisága 9,3% volt. A súlyos esetek előfordulási gyakorisága hasonló volt a klopidoгрél és az ASA esetében.

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

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

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

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 rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Szervrendszer	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka, nem ismert*
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek		Thrombocytopenia, leukopenia, eosinophilia	Neutropenia beleértve a súlyos neutropeniát is	Thromboticus thrombocytopeniás purpura (TTP) (lásd 4.4 pont), aplasticus anaemia, pancytopenia, súlyos thrombocytopenia, szerzett haemophilia A, granulocytopenia, anaemia
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek				Klopidogréllal szemben jelentkező túlérzékenységi reakció során előforduló Kounis-szindróma (allergiás eredetű vasospasticus angina / allergiás eredetű myocardialis infarctus)
Immunrendszeri betegségek és tünetek				Szérumbetegség, anafilaktoid reakciók, tienopiridinek (mint a tiklopidin, a prasugrel) közötti kereszt-reaktív gyógyszer túlérzékenység (lásd 4.4 pont)*, inzulin autoimmun szindróma, ami súlyos hypoglicaemiához vezethet, különösen HLA DRA4 altípusú 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

Szervrendszer	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka, nem ismert*
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
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Orrvérzés			Légzőrendszeri vérzés, (vérköpés, tüdővérzés), brochospasmus, intersticiális pneumonia, eosinophil pneumonia
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Gastrointestinalis vérzés, hasmenés, hasi fájdalom, emésztési zavar	gyomorfekély és nyombélfekély, gastritis, hányás, hányinger, székrekedés, flatulentia	Retroperitonealis vérzés	Gastrointestinalis és retroperitonealis vérzés (néhány esetben halálos kimenetellel), pancreatitis, colitis (beleértve az ulceratív és lymphocytás colitist), stomatitis
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek				Akut májelégtelenség, hepatitis, kóros májfunkciós vizsgálati eredmény
A bőr és a 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 gyógyszer-okozta bőrkiütés (DRESS), erythematous 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, szérum kreatinin emelkedés
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Vérzés a szúrás helyén			Láz
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		Megnyúlt vérzési idő, csökkent neutrofil- és thrombocytaszám		

*A klopidoგრéllel 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. függékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

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

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

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

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

Hatásmechanizmus

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

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

Farmakodinámiás hatások

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

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A klopidoгрél biztonságosságát és hatásosságát 4 kettős-vak klinikai vizsgálatban értékelték, melyekbe több mint 80 000 beteget vontak be: a CAPRIE-vizsgálat (a klopidoгрél és az ASA összehasonlítása), és a CURE-, CLARITY- és COMMIT-vizsgálatok (a klopidoгрél placebóval történő összehasonlítása), mindkét 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 klopidoгрéllal vagy 325 mg/nap ASA-val kezelték és 1 - 3 éven át figyelték meg. A myocardialis infarctus alcsoportban a legtöbb beteg az akut myocardialis infarctust követő néhány napon ASA-t kapott.

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

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

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

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

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

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

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

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

A CLARITY-vizsgálatban 3491 beteget vizsgáltak, akiknek 12 órán belüli, ST elevációval járó myocardialis infarctusuk volt, és trombolitikus kezelést terveztek náluk. A betegek klopidoegrélt (300 mg telítő adag, majd 75 mg/nap, n=1752) vagy placebót (n=1739) kaptak, mindkettő ASA-val (150-325 mg telítő adag, majd 75-162 mg/nap), fibrinolitikus szerrel, és amikor az helyes volt,

heparinnal kombinálva. A betegek követése 30 napig tartott. Az elsődleges összetett végpont egy, az infarctussal összefüggésben elzárt arteria képének 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 (fibrin-specifikus: 68,7%, nem fibrin-specifikus: 31,1%), 89,5 % heparin, 78,7% béta-blokkoló, 54,7% ACE-gátló és 63% sztatín kezelésben.

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

A 2×2 faktoriális COMMIT-vizsgálatban 45 852 beteget vizsgáltak, akiknél 24 órán belül EKG eltérésekkel (úgy mint ST eleváció, ST depresszió vagy balszárblokk) igazolt myocardialis infarctusra utaló tünetek jelentkeztek. A betegek klopidoegrél (75 mg/nap, $n=22\,961$) vagy placebót ($n=22\,891$) kaptak, ASA-val (162 mg/nap) kombinálva 28 napig vagy a kórházi elbocsátásig. Az együttes elsődleges (co-primary) végpont a bármely okból bekövetkezett halál és az ismételt fellépő infarctus, stroke és halál első előfordulása volt. A betegpopuláció 27,8%-a nő volt, 58,8%-a ≥ 65 év ($26\% \geq 70$ év) és 54,5% részesült fibrinolitikus kezelésben.

A klopidoegrél 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.

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

Egy erősebb P2Y₁₂ receptorgátlóról klopidoegrélre való váltást értékelték acetil-szalicilsav mellett, az ACS akut fázisában, két randomizált, vizsgáló által szponzorált (investigator-sponsored study, ISS) – TOPIC és a TOPIC-ACS – vizsgálatban, a kezelés kimenetelére vonatkozó adatokkal együtt.

Az erősebb 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 revascularisatio] szignifikáns csökkentésével függ össze. Bár az ischaemiás előny konzisztens volt az első évben, az ACS utáni visszatérő ischaemiás események újbóli előfordulásának nagyobb mértékű csökkenését figyelték meg a kezelés kezdetét követő napokban. Ezzel ellentétben, a post hoc elemzések az erősebb P2Y₁₂ gátlókkal kapcsolatos vérzési kockázat statisztikailag szignifikáns emelkedését mutatták, elsősorban a fenntartó fázisban, az ACS-t követő első hónapban. A TOPIC és TOPIC-ACS vizsgálatokat úgy tervezték, hogy azt vizsgálják, hogyan csökkenthetők a vérzési események a hatásosság fenntartása mellett.

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

Ebbe a vizsgáló által szponzorált, randomizált, nyílt vizsgálatba PCI-t igénylő ACS-ben szenvedő betegeket vontak be. Az első hónapban mellékhatást nem mutató, acetil-szalicilsavat és egy erősebb P2Y₁₂ gátlót szedő betegeket, acetil-szalicilsav+klopidoegrél fix kombinációjára [deeszkalált kettős thrombocyta-aggregáció-gátló kezelésre (dual antiplatelet therapy, DAPT)] állították át, vagy folytatták a gyógyszeres kezelésüket (változatlan DAPT).

A 646 STEMI-ben, NSTEMI-ben, vagy instabil anginában szenvedő betegből összesen 645 beteget elemeztek [deeszkalált DAPT ($n=322$); változatlan DAPT ($n=323$)]. Egy éves utánkövetést a deeszkalált DAPT csoportban 316 betegnél (98,1%), a változatlan DAPT csoportban 318 betegnél

(98,5%) végeztek. A medián utánkövetési idő 359 nap volt mindkét csoportban. A vizsgált csoportok jellemzői hasonlóak voltak a két csoportban.

Az elsődleges kimenetel, a szív-érrendszeri halálozás, a stroke, a sürgős revascularisatio, és BARC (Bleeding Academic Research Consortium) kritériumok szerinti ≥ 2 fokozatú vérzések az ACS utáni 1 évben, 43 betegnél (13,4%) fordult elő a de-eszkálált 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 deeszkálált 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 deeszkálált DAPT csoportban és 76 betegnél (23,5%) a változatlan DAPT csoportban ($p < 0,01$).

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

Ebbe a randomizált, nyílt vizsgálatba 2610 biomarker pozitív, sikeres PCI-n átesett, ACS-ben szenvedő beteget vontak be. A betegek ASA-val kombinációban (< 100 mg/nap), randomizáltak vagy 5 vagy 10 mg/nap prasugrelt (0-14 napig) ($n=1309$), vagy 5 vagy 10 mg/nap prasugrelt (0-7 napig) majd 75 mg/napra deeszkálált adag klopidoegrélt (8-14 napig) ($n=1309$) kaptak. A 14. napon thrombocytá-funkciós vizsgálatot végeztek. A csak prasugrelt kapó betegek kezelését folytatták még 11,5 hónapig.

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

Az elsődleges végpont (a szív-érrendszeri halálozás, a myocardiális infarctus, a stroke, és a BARC kritériumok szerinti ≥ 2 fokozatú vérzések összesített incidenciája a 12. hónapban) teljesült, noninferior volt. 95 betegnél (7%) a felügyelve deeszkálált 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 deeszkálált csoportban a kontrollcsoporthoz képest (6%, $p=0,23$)] összkockázatában. Az összes vérzési esemény (BARC kritériumok szerinti 1-5 fokozat) kumulatív incidenciája 9% (114 esemény) volt a deeszkálált csoportban, szemben a kontrollcsoportban tapasztalható 11%-kal (137 esemény) ($p=0,14$).

Gyermekek és serdülők

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

Egy randomizált, kettős-vak, párhuzamos csoportos vizsgálatban (CLARINET), 906, veleszületett cianotikus szívbetegségben szenvedő gyermekgyógyászati beteget (újszülöttet és csecsemőt), akiknél palliatív szisztémás-pulmonális arteriális shuntöt készítettek, úgy randomizáltak, hogy a műtétig második szakaszáig 0,2 mg/kg klopidoegrélt ($n = 467$) vagy placebót ($n = 439$) kapjanak a bázisterápiával egyidejűleg. A palliatív shunt-műtét és a vizsgálati készítmény első alkalmazása közt eltelt átlagos idő 20 nap volt. A betegek mintegy 88%-a kapott egyidejűleg ASA-t (1-23 mg/ttkg/nap dózistartományban). Az elsődleges összetett végpontot tekintve, amelyet a halálozás, a

shunt-thrombosis vagy egy thromboticus természetű eseményt követően a 120 napos életkor előtti cardialis beavatkozás határoz meg, nem volt szignifikáns különbség a csoportok között: (89 [19,1%] a klopidoegrél-csoportban és 90 [20,5%] a placebo-csoportban) (lásd 4.2 pont). A leggyakrabban jelentett mellékhatás a klopidoegrél- és a placebo-csoportban egyaránt a vérzés volt, azonban nem volt szignifikáns különbség a csoportok között a vérzési arány tekintetében. Ennek a vizsgálatnak a hosszú távú biztonságossági követése során 26 beteg, akiknél még egyéves korukban sem távolították el a shuntöt, 18 hónapos koráig kapott klopidoegrélt. A hosszú távú követés során nem merült fel új biztonságossági aggály.

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

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

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

Eloszlás

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

Biotranszformáció

A klopidoegrélt a máj nagymértékben metabolizálja. *In vitro* és *in vivo* a klopidoegrél két fő anyagcsere úton metabolizálódik, az egyik egy észterázok által katalizált hidrolízis, ennek egy inaktív karboxilsav-származék (85%-a keringő metabolitoknak) az eredménye, míg a másikat több citokróm P450 mediálja. A klopidoegrél először egy 2-oxo-klopidoegrél intermedier metabolittá alakul át. A 2-oxo-klopidoegrél intermedier metabolit ezt követő átalakulása egy aktív metabolitot, a klopidoegrél 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 klopidoegrél 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 klopidoegrél 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 klopidoegrél 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-klopidoegrél intermedier kialakításában érintett. A klopidoegrél aktív metabolit farmakokinetikai és trombocyta-aggregáció gátló hatása, amint az *ex vivo* trombocyta-aggregációs vizsgálatokban mérhető volt, függ a CYP2C19 genotípustól.

A CYP2C19*1 allél a teljes funkcionális metabolizmusért felelős, míg a CYP2C19*2 és a CYP2C19*3 allélek a nem funkcionális metabolizmusért felelősek. A gyengén metabolizáló fehér (85%) és ázsiai (99%) betegekben lévő, csökkent működésű allélek többségéért a CYP2C19*2 és CYP2C19*3 allélek a felelősek. További, a csökkent, illetve hiányzó metabolizmussal összefüggésbe hozható allélek a CYP2C19*4, *5, *6, *7 és *8. Egy gyengén metabolizáló beteg két, a fentiekben

definiált, funkcióvesztéses alléllal rendelkezik. A gyengén metabolizáló genotípus publikált előfordulási gyakorisága a fehér populációban kb. 2%, a feketebőrűek között 4%, a kínaiak között pedig mintegy 14%. Vizsgálati módszerek rendelkezésre állnak a CYP2C19 genotípus meghatározására.

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

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

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

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

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

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

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

Speciális betegcsoportok

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

Vesekárosodás

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

Májkárosodás

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

Rassz

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

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

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

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

Karcinogenitásra utaló jelet nem figyeltek meg amikor klopidoгрélt 77 mg/kg napi adagig terjedő dózisokban 78 héten át egereknek és 104 héten át patkányoknak adagolták (ez legalább a 25-szöröse annak, amit 75 mg/nap humán adagolás mellett megfigyeltek).

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

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

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag:

makrogol 6000
mikrokristályos cellulóz (E460)
A-típusú kroszpovidon
hidrogénezett ricinusolaj

Filmbevonat:

makrogol 6000
etilcellulóz (E462)
titán-dioxid (E171)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti buboréksomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

7, 14, 28, 30, 50, 84, 90 és 100 filmtablettát tartalmazó alumínium/alumínium buboréksomagolás, kartondobozban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Archie Samuel s.r.o.

Slunná 16

61700 Brno

Csehország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/09/541/001 - 14 filmtabletta Alu/Alu buboréksomagolásban dobozonként

EU/1/09/541/002 - 28 filmtabletta Alu/Alu buboréksomagolásban dobozonként

EU/1/09/541/003 - 30 filmtabletta Alu/Alu buboréksomagolásban dobozonként

EU/1/09/541/004 - 30 x 1 filmtabletta Alu/Alu buboréksomagolásban dobozonként

EU/1/09/541/005 - 84 filmtabletta Alu/Alu buboréksomagolásban dobozonként

EU/1/09/541/006 - 90 filmtabletta Alu/Alu buboréksomagolásban dobozonként

EU/1/09/541/007 - 100 filmtabletta Alu/Alu buboréksomagolásban dobozonként

EU/1/09/541/008 - 7 filmtabletta Alu/Alu buboréksomagolásban dobozonként

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2009. július 28.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2014. május 22.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Strasse 3
89143 Blaubeuren
Németország

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

A biztonságos gyógyszeralkalmazás (farmakovigilancia) rendszere

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

Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések

Az engedélyezés időpontjában erre a gyógyszerre vonatkozóan nem kell időszakos gyógyszerbiztonsági jelentést benyújtani. A forgalomba hozatali engedély jogosultja azonban köteles erre a gyógyszerre vonatkozóan időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket benyújtani, ha a termék szerepel a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listáján (EURD lista).

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

Kockázatkezelési terv

Nem értelmezhető.

A benyújtott kérelem egy referencia-gyógyszerre alapul, mellyel kapcsolatban nem merült fel a biztonságosságot illetően olyan kétely, mely kockázatsökkentő intézkedések megtételét tenné szükségessé.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Clopidogrel ratiopharm GmbH 75 mg filmtabletta
klopidogrel

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

75 mg klopidogrel (bezilát formájában) filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

A készítmény hidrogénezett ricinusolajat tartalmaz. További tájékoztatásért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

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

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

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Oralis alkalmazás.

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti buboréksomagolásban tárolandó.

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

Archie Samuel s.r.o.
Slunná 16
61700 Brno
Csehország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/09/541/001	14 tabletta
EU/1/09/541/002	28 tabletta
EU/1/09/541/003	30 tabletta
EU/1/09/541/004	50 tabletta
EU/1/09/541/005	84 tabletta
EU/1/09/541/006	90 tabletta
EU/1/09/541/007	100 tabletta
EU/1/09/541/008	7 tabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

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

Clopidogrel ratiopharm GmbH 75 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:

SN:

NN:

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

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

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Clopidogel ratiopharm GmbH 75 mg filmtabletta

klopidogréll

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Archie Samuel s.r.o.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Clopidogrel ratiopharm GmbH 75 mg filmtabletta klopidogréll

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

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

A betegájékoztató tartalma:

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

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

A Clopidogrel ratiopharm GmbH a klopidogréll nevű hatóanyagot tartalmazza, ami a vérlemezék ellen ható gyógyszerek csoportjába tartozik. A vérlemezék (más néven trombociták) nagyon apró részecskék, melyek a vérárvadásakor összetapadnak. A vérlemezke ellen ható gyógyszerek, az összetapadást megakadályozva, csökkentik a vérrögképződés lehetőségét (ezt a folyamatot trombózisnak nevezik).

A Clopidogrel ratiopharm GmbH-t felnőttek szedik, alkalmazásának célja a vérrögképződés (trombusok) megakadályozása az elmeszesedett erekben (artériákban), ez a folyamat az aterotrombózis, mely aterotrombotikus eseményekhez vezethet (úgy mint a szélütés, szívroham vagy halál).

Clopidogrel ratiopharm GmbH készítményt írtak fel Önnek a vérrögképződés megakadályozása, valamint a fenti súlyos események kockázatának csökkentése érdekében, mert

- az artériák elmeszesedtek (az állapotot ateroszklerózisnak is nevezik),
- szívrohama, szélütése volt, vagy ún. perifériás artériás betegsége van (érelzáródás okozta keringészavar a karokban vagy lábokban), vagy
- súlyos mellkasi fájdalom volt, ami „instabil angina” vagy „miokardiális infarktus” (szívroham) néven ismert. Ezen állapot kezeléseként, kezelőorvosa beültethetett egy, az ér belsejét tágító érmerevítőt (sztent) az elzáródott vagy beszűkült artériába, hogy a megfelelő véráramlást visszaállítsa. Kezelőorvosa acetilszalicilsavat is rendel (sok gyógyszer tartalmazza ezt a vegyületet, amelyet fájdalom- és lázcsillapításra, valamint a vérrögképződés megakadályozására is használnak).

2. Tudnivalók a Clopidogrel ratiopharm GmbH szedése előtt

Ne szedje a Clopidogrel ratiopharm GmbH-t:

- ha allergiás a klopidozólra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha olyan betegsége van, ami jelenleg vérzést okoz, mint pl. 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 GmbH szedésének elkezdése előtt keresse fel kezelőorvosát.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Clopidogrel ratiopharm GmbH szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével:

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

A Clopidogrel ratiopharm GmbH-kezelés alatt:

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

Gyermekek és serdülők

Ne adja ezt a gyógyszert gyermekeknek, mert nem hat.

Egyéb gyógyszerek és a Clopidogrel ratiopharm GmbH

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

Néhány egyéb gyógyszer befolyásolhatja a Clopidogrel ratiopharm GmbH 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 véralvadást gátló (antikoaguláns) kap, vagyis olyan gyógyszert, amely a vérrögzképződést akadályozza,

- o nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszert szed, amit az izmok vagy ízületek fájdalmas és/vagy gyulladásos állapotainak kezelésére használnak,
- o heparin, vagy bármely egyéb injekciós vérárvadásgátló gyógyszer,
- o tiklopidin, a vérlemezkék összecsapódása ellen ható gyógyszer,
- o szelektív szerotonin visszavétel gátló gyógyszerek (a teljesség igénye nélkül például a fluoxetin vagy fluvoxamin), amiket általában a depresszió kezelésére alkalmaznak,
- gyomorpanaszainak kezelésére omeprazolt vagy ezomeprazolt szed,
- flukonazolt vagy vorikonazolt kap gombás fertőzések kezelésére,
- efavirenzet kap HIV (emberi immunhiány-előidéző vírus) fertőzések kezelésére,
- antiretrovirális gyógyszerek (a HIV-fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszerek),
- 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.

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

A Clopidogrel ratiopharm GmbH egyidejű alkalmazása étellel és itallal

A Clopidogrel ratiopharm GmbH étellel együtt vagy anélkül is bevehető.

Terhesség és szoptatás

Terhesség alatt lehetőleg ne alkalmazza ezt a készítményt.

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

A készítmény alkalmazása alatt a szoptatás nem javasolt.

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

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

A készítmény hatása a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre:

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

A Clopidogrel ratiopharm GmbH hidrogénezett ricinusolajat tartalmaz

Emiatt gyomorpanaszokat és hasmenést okozhat.

3. Hogyan kell szedni a Clopidogrel ratiopharm GmbH-t?

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

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

A Clopidogrel ratiopharm GmbH készítményt a kezelőorvosa által előírt ideig kell szednie.

Ha az előírtnál több Clopidogrel ratiopharm GmbH-t vett be

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

Ha elfelejtette bevenni a Clopidogrel ratiopharm GmbH-t

Ha elfelejtette bevenni a Clopidogrel ratiopharm GmbH tablettát, de eszébe jutott a szokásos bevételi időponthoz számított 12 órán belül, akkor rögtön vegye be gyógyszerét. Ezután a következő tabletta bevétele a másnapi szokásos időpontban történjen. Ha több mint 12 óra telt el, akkor egyszerűen a következő szokásos időpontban vegyen be egyszeri adagot. Nem szabad dupla adagot bevenni, az elfelejtett tabletta pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Clopidogrel ratiopharm GmbH 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, tühegynyí pontokként megjelenő vérzéssel és/vagy zavartsággal, akár nem (lásd 2. pont „Figyelmeztetések és óvintézkedések”).
- Szájüregi duzzanat vagy bőrelváltozások, mint például kiütések, viszketés, hólyagos bőrelváltozások. Ezek allergiás reakciók tünetei lehetnek.

A klopidoqrél szedése során jelentkező leggyakoribb mellékhatás a vérzés. A vérzés jelentkezhet gyomor vagy bélvérzés, bőrverzés, vérömleny (szokatlan vérzés vagy bőr alatti vérálfutás), orrvérzés, vérvezelés formájában. Néhány esetben a szem bevézését, koponyaúri vérzést, tüdő- vagy ízületi vérzést jelentettek.

Ha azt tapasztalja, hogy a Clopidogrel ratiopharm GmbH szedése közben hosszabb ideig tart a vérzés. Ha megvágja magát vagy megsérül, a szokásosnál kicsit hosszabb ideig tarthat, hogy a vérzés elálljon. Ez a gyógyszer hatásával függ össze, mert az gátolja a vérrögök kialakulását. Kisebb vágások, sérülések esetén, pl. 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 a következők:

- Gyakori mellékhatások (10 személy közül legfeljebb 1 személyt érinthet):
Hasmenés, hasi fájdalom, emésztési zavar vagy gyomorégés.
- Nem gyakori mellékhatások (100 személy közül 1 személyt érinthet):
Fejfájás, gyomorfekély, hányás, hányinger, székrekedés, fokozott gázképződés a gyomorban és a belekben, bőrkiütés, viszketés, szédülés, bizsergés és zsibbadás-érzés.

- Ritka mellékhatások (1000 személy közül legfeljebb 1 személyt érinthet):
Forgó jellegű szédülés, a mell megnagyobbodása férfiaknál.
- Nagyon ritka mellékhatások (10 000 személy közül legfeljebb 1 személyt 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, fájdalmas szájnyálkahártya (sztomatitisz), vérnyomáscsökkenés, zavartság, hallucinációk, ízületi fájdalom, izomfájdalom, az ételek ízének 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 Önnek 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 GmbH-t tárolni?

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti buboréksomagolásban tárolandó.

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő (EXP:) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő a megadott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha a buboréksomagoláson vagy filmtablettán sérülés 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 GmbH?

A készítmény hatóanyaga a klopidoგრél. Minden tablettát 75 mg klopidoგრélt tartalmaz (bezilát formájában).

Egyéb összetevők (lásd 2. pont „A Clopidogrel ratiopharm GmbH hidrogénezett ricinusolajat tartalmaz”):

Tablettamag:
makrogol 6000
mikrokristályos cellulóz (E460)

A-típusú kroszpovidon
hidrogénezett ricinusolaj

Filmbevonat:
makrogol 6000
etilcellulóz (E462)
titán-dioxid (E171)

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

A Clopidogrel ratiopharm GmbH filmtabletta fehér vagy törtfehér, márványos felületű, kerek, mindkét oldalán domború filmbevonatú tabletták. Kartondobozban, alumínium buboréksomagolásban, 7, 14, 28, 30, 50, 84, 90 és 100 tablettát forgalmaznak. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Archie Samuel s.r.o.
Slunná 16
61700 Brno
Csehország

Gyártó

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Strasse 3
89143 Blaubeuren
Németország

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

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A. /AG
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 02 03

България

Активис ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

ratiopharm GmbH
Allemagne/Deutschland
Tél/Tel: +49 731 402 02

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 1 288 64 00

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +353 51 1963 0330

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 731 402 02

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228 400

Eesti

Teva Eesti esindus
UAB Sicor Biotech Eesti filiaal

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Tel: +372 661 0801

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 211 880 5000

España

ratiopharm España, S.A.
Tél: +34 91 567 29 70

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 78 00

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o
Tel: +385 1 37 20 000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 1963 0330

Ísland

ratiopharm Oy
Finnland
Sími: +358 20 180 5900

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 02 89 17 98 1

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E., Ελλάδα
Τηλ: +30 211 880 5000

Latvija

UAB Sicor Biotech filiāle Latvija
Tel: +371 67 323 666

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1 97 007 0

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 476 75 50

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +4021 230 65 24

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 57 26 79 11

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628500

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}

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