

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Clopidogrel Taw Pharma 75 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

75 mg klopidogrelt tartalmaz filmtablettánként (hidroklorid formájában).

Ismert hatású segédanyagok:

13 mg hidrogénezett ricinusolajat tartalmaz filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Rózsaszínű, kerek és mindkét oldalán domború felületű, filmbevonatú tablettá.

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/fibrinolyticus kezelésre alkalmas kezelt betegekben.

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

A klopidogrel-ASA kombináció indikációja:

- Közepes vagy magas kockázatú TIA-ban (ABCD2¹ pontszám ≥ 4) vagy minor IS-ban (NIHSS² ≤ 3) szenvedő, felnőtt betegeknek javallott a TIA vagy az IS esemény után 24 órán belül.

Atherothromboticus és thromboemboliás események prevenciója pitvarfibrilláció fennállása esetén.

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

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

² National Institutes of Health Stroke Scale

Részletesebb ismertetést lásd 5.1 pont

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 fol­yat­ni (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 állapí­to­ták meg pon­to­san. A klinikai vizsgálati adatok a 12 hó­napon át törté­nő adagolást támasz­ta­ják alá, mely­nek során a legkedvezőbb hatást a 3. hó­napban ész­lel­ték (lásd 5.1 pont).
 - ST-elevációval járó akut myocar­dial­is in­farctus:
 - A trombolitikus/fibrinolyticus keze­lés­re alkal­mas kezelt bete­gek­nél a klopido­gre­l-keze­lést 300 mg telítő adag­gal kell kez­de­ni és 75 mg napi egysze­ri adag­gal kell fol­yat­ni, 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 fol­yat­ni. A klopido­gre­l + ASA kom­bi­ná­ció 4 héten túli alkal­ma­zá­sa­nak előnyét ilyen feltételek mellett nem vizsgálták (lásd 5.1 pont)
 - Tervezett percu­tan corona­ria in­ter­ven­ci­ó (PCI) ese­tén:
 - A klopido­gre­l-keze­lést 600 mg telítő dózissal kell kez­de­ni az első­le­gesen PCI-n áteső bete­gek­nél, és azok­nál a bete­gek­nél, akik a PCI-n a fibrinolyticus keze­lést köve­tően több mint 24 órával esnek át. 75 éves vagy annál idősebb bete­gek­nél a 600 mg telítő dózist óvatosan kell alkal­ma­zni (lásd 4.4 pont).
 - 300 mg telítő dózist kell azok­nak a bete­gek­nek adni, akik a PCI-n a fibrinolyticus keze­lést köve­tő 24 órán belül esnek át.
- A klopido­gre­l-keze­lést napi egysze­ri 75 mg-os dózisban kell fol­yat­ni 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 fol­yat­ni (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 egysze­ri 75 mg klopido­gre­lt és (naponta egysze­ri 75-100 mg) ASA-t. A klopido­gre­l-ASA keze­lést az ese­mé­ny után 24 órán belül el kell kez­de­ni és 21 napig fol­yat­ni kell, majd ezt köve­tően egysze­res thrombocyt­aaggre­gáció-gátló keze­léssel kell fol­yat­ni.

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 időpon­ta­já­hoz képest 12 órán belül: a beteg­nek azonnal be kell ven­nie az adagot, és a köve­te­ző adagot a szokásos időben kell beven­nie.
- Több mint 12 óra elteltével: a beteg­nek az adagot a szokásos köve­te­ző időpon­ta­ban 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/fibrinolyticus 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 fibrinolyticus kezelést követően több mint 24 órával esnek át:

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

- *Gyermekek és serdülők*

A 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 éhgyomorra.

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 együttdadása nem ajánlott, mivel növelheti a vérzések erősségét (lásd 4.5 pont).

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

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

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

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

Thromboticus thrombocytopeniás purpura (TTP)

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

Szerzett haemophilia

Szerzett haemophilia eseteiről számoltak be klopido­d­rel-kezelést követően. A vérzéssel járó vagy anélküli, megnyúlt aktivált parciális thromboplastin idő (aPTT) bizonyítottan izolált eseteiben, szerzett haemophiliára kell gondolni. Azokat a betegeket, akiknél a szerzett haemophiliát egyértelműen diagnosztizálták, szakembernek kell kezelni és gyógyítani, a klopido­d­relt pedig abba kell hagyni.

Friss ischaemiás stroke

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

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

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

Citokróm P450 2C19 (CYP2C19)

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

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

A CYP2C19 aktivitást indukáló gyó­gyszerek al­kal­mazása várhatóan növeli a klopido­gre­l aktív me­ta­bo­litjának szintjét és fokozhatja a vérzés kockázatát. Elővigyázatosságból, az erős CYP2C19 induk­torok együttes al­kal­mazását kerülni kell (lásd 4.5 pont).

CYP2C8-szubsztrátok

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

Tienopiridinek közötti keresztreakciók

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

Vese­károsodás

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

Máj­károsodás

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

Segédanyagok

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

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

Acetilszalicilsav (ASA): az ASA nem változtatja meg az ADP-indukálta thrombocyt­a­aggregáció klopido­gre­l által közvetített gátlását, azonban a klopido­gre­l fokozta az ASA kollagén indukálta thrombocyt­a­aggregációra kifejtett hatását. Mindamellett egy napig együttesen adott napi kétszer 500 mg ASA nem növelte szignifikánsan a klopido­gre­l által meghosszabbított vérzési időt. Farmakodinámiai in­terakció lehetséges az ASA és a klopido­gre­l között, ami a vér­zé­sek fokozott

kockázatához vezet. Ezért együttadásuk során fokozott elővigyázatosság szükséges. (lásd 4.4 pont). Ugyanakkor, egy évig együtt adagoltak klopidoget és ASA-t (lásd 5.1 pont).

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

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

Nem-szteroid gyulladásgátlók (NSAID-ok): egészséges önkéntesekkel végzett klinikai vizsgálatban klopidoget 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 klopidoget 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 thrombocyta-aktivációra és növelik a vérzés kockázatát az SSRI-k és a klopidoget egyidejű alkalmazása óvatosságot igényel.

Egyéb együttadott gyógyszerek:

CYP2C19 induktorok

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

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

CYP2C19-gátlók

Tekintettel arra, hogy a klopidoget részben a CYP2C19-en metabolizálódik aktív metabolitjává, ezért az ennek az enzimnek a működését gátló gyógyszerek alkalmazása várhatóan a klopidoget 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 klopidogettel 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 thrombocytaaggregáció gátlás 39%-os (telítő adag) és 21%-os (fenntartó adag) csökkenésével járt. Az ezomeprazol várhatóan hasonló interakciót ad klopidogettel.

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 klopidogettel 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 klopidozrel alkalmazható pantoprazollal együtt.

Nincs bizonyíték arra vonatkozóan, hogy egyéb savcsökkentők, mint pl. H₂-gátlók vagy antacidumok befolyásolnák a klopidozrel 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.

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

Egyéb gyógyszerek: Számos más klinikai vizsgálatot végeztek klopidozrellel és egyéb együttdott gyógyszerekkel a lehetséges farmakodinámiás és farmakokinetikai kölcsönhatások vizsgálatára. Nem figyelték meg klinikailag szignifikáns farmakodinámiás kölcsönhatást, amikor klopidozrelt együtt adtak atenolollal, nifedipinnel illetve atenolollal és nifedipinnel együtt. Továbbá a klopidozrel farmakodinámiás hatását nem befolyásolta szignifikánsan fenobarbitál vagy ösztrogén együttdadása.

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

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

CYP2C8-szubsztrát gyógyszerek: Egészséges önkénteseknél kimutatták, hogy a klopidozrel emeli a repaglinid-expozíciót. *In vitro* vizsgálatok kimutatták, hogy a repaglinid-expozíció emelkedése a klopidozrel glukuronid metabolitja által okozott CYP2C8-gátlásnak tulajdonítható. Az emelkedett plazmakoncentrációk miatt a klopidozrel 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 együttdott gyógyszeres kezelésben részesültek, mely magába foglalta a diuretikumokat, béta-blokkolókat, ACE-inhibitorokat, kalciumantagonistákat, 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 opioid agonsiták együttes alkalmazás késleltetheti és csökkentheti a klopidozrel felszívódását, feltehetően a lassult gyomorürülés miatt. Ennek klinikai jelentősége nem ismert. Megfontolandó a thrombocytáaggregáció-gátló parenterális formájának alkalmazása akut coronaria szindróma esetén olyan betegeknél, akiknél morfin vagy más opioid agonista alkalmazására is szükség van.

Rozuvasztatin:

A rozuvasztatin expozíció emelkedését figyelték meg klopidogrelt szedő betegeknél. A klopidogrel 300 mg-os dózisa esetén a rozuvasztatin AUC értéke 2-szeresére, C_{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 klopidogrel terhesség alatti expozíciójára vonatkozóan nem állnak rendelkezésre klinikai adatok, elővigyázatosságból a klopidogrel 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 klopidogrel kiválasztódik-e az emberi anyatejbe. Állatkísérletek a klopidogrel anyatejbe történő kiválasztódását igazolták. A Clopidogrel Taw Pharma-kezelés ideje alatt a szoptatást elővigyázatosságból fel kell függeszteni.

Termékenység

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

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

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

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A klopidogrel 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 klopidogrel 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 klopidogrellel 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 -csoportéhoz viszonyítva. A súlyos vérzések előfordulási gyakorisága hasonló volt a csoportok között. Ez változatlan volt az alapvető jellemzők és a fibrinolitikus- vagy heparinkezelés típusa alapján definiált beteg alcsoportokon belül is.

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

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

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

Mellékhatások táblázatos összefoglalója

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

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

Szervrendszer	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka, nem ismert*
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek		Thrombocytopenia, leukopenia, eosinophilia	Neutropenia beleértve a súlyos neutropeniát is	Thromboticus thrombocytopeniás purpura (TTP) (lásd 4.4 pont), aplasticus anaemia, pancytopenia, súlyos thrombocytopenia, szerzett haemophilia A, granulocytopenia, anaemia
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek				Klopido­drellel szemben jelentkező túlérzékenységi reakció során előforduló Kounis szindróma (allergiás eredetű vasospasticus angina / allergiás eredetű myocardialis infarctus)*

Szervrendszer	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka, nem ismert*
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 betegeknel (gyakoribb a japán populációban)*
Pszichiátriai kórképek				Hallucinációk, konfúzió
Idegrendszeri betegségek és tünetek		Intracranialis vérzés (néhány esetben halálos kimenetelt jelentettek) fejfájás, paraesthesia, szédülés		Ízérzés zavara, ageusia
Szembetegségek és szemészeti tünetek		Szemvérzés (kötőhártya, szem, retina)		
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei			Forgó jellegű szédülés	
Érbetegségek és tünetek	Haematoma,			Súlyos vérzés, műtéti sebek vérzése, vasculitis, hypotensio
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

Szervrendszer	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka, nem ismert*
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	
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 klopidoogrellel kapcsolatos, „nem ismert” gyakoriságú információ.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

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

4.9 Túlادagolás

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

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

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

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

Hatásmechanizmus

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

Klinikai hatásosság és biztonságosság

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

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

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

A klopido­grel szignifikánsan csökkentette az új ischaemiás törté­nések előfordulását (myocardialis infarctus, ischaemiás stroke és vasculáris halál összesített végpontja) az ASA-val összehasonlítva. Az "intention to treat" analízisben 939 eseményt figyeltek meg a klopido­grel-csoportban és 1020 eseményt az ASA-val kezelt­ekben (relatív rizikó csökkenés (RRR) 8,7%, [95 %-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 klopidogrel (5,8%) és az ASA (6,0%) csoport között.

Egy alcsoportok szerinti analízisben (myocardialis infarctus, ischaemiás stroke, és PAD) a legelőnyösebb hatásúnak (statisztikai szignifikancia $p = 0,003$) a PAD miatt bevásztott 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 klopidogrel 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 klopidogrel 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 bevásztás 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 klopidogrellel (300 mg telítődózis, majd 75 mg/nap, $n=6259$) vagy placebóval ($n=6303$), és mindkét csoportot ASA (75-325 mg/nap) és más standard terápiával kombinálva kezelték. A betegek kezelése 1 évig tartott. A CURE-ban 823 (6,6%) beteg kapott GPIIb/IIIa receptor antagonistát is. A betegek több mint 90%-a részesült heparin kezelésben, és az együttadott heparin nem befolyásolta szignifikáns mértékben a klopidogrel és placebocsoport között a vérzések relatív előfordulási arányát.

Az elsődleges végpont [cardiovascularis halál, myocardialis infarctus (MI) vagy stroke] a klopidogrel-csoportban 582 (9,3%) míg a placebocsoportban 719 (11,4%) betegben lépett fel. Ez a klopidogrel-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 klopidogrel + 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 klopidogrel 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 klopidogrel-csoportban és 1187 betegben (18,8%) a placebocsoportban. Ez a klopidogrel-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 klopidogrel-csoportban és 363 (5,8%) a placebocsoportban]. Az instabil angina miatt történt rehospitalizációs arányban nem észleltek hatást.

A betegek különböző alcsoportjaiban (pl. instabil angina, non-Q myocardialis infarctus, alacsonyított magas rizikósintű betegek, diabetes, revascularisatio igénye, kor, nem, stb.) elért eredmények megegyeztek az elsődleges értékelés eredményeivel. Ez kifejezetten igaz arra a 2172, stent beültetésen átesett betegre (Stent-CURE) (ami 17%-a a teljes CURE populációnak), akiknél egy post-hoc értékelés alapján a 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 dózistól (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, placebokontrollos, 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 klopidozrelt (300 mg telítő adag, majd 75 mg/nap, n=1752) vagy placebo (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 képenek megjelenése az elbocsátás előtti angiogramon, vagy halál, vagy a coronarográfia előtti ismételt myocardialis infarctus volt. Azoknál a betegekben, 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% sztatin-kezelésben.

A klopidozrel-csoport betegeinek 15%-a és a placebocsoport betegeinek 21,7%-a érte el az elsődleges végpontot, ami a klopidozrel 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 betegekben, akik a klopidozrelt 300 mg telítő dózisban (LD) kaptak (n = 933), a PCI-t követően szignifikánsan csökkent a cardiovascularis halál, a myocardialis infarctus vagy a stroke incidenciája azokhoz a betegekhez képest, akik placebo (n = 930) (3,6% a klopidozrel-előkezelés esetén versus 6,2% a placebo esetén, OR: 0,54; 95%-os CI: 0,35-0,85; $p = 0,008$). A klopidozrelt 300 mg telítő adagban kapó betegekben a PCI-t követő 30 nap során szignifikánsan csökkent a cardiovascularis halál, a myocardialis infarctus vagy a stroke incidenciája azokhoz a betegekhez képest, akik placebo (n = 930) (7,5% a klopidozrel-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 klopidozrel-előkezelés esetén versus 1,9% a placebo esetén, $p > 0,99$). Ennek az analízisnek az eredményei alátámasztják a klopidozrel telítő dózisának korai alkalmazását STEMI-ben, és a klopidozrel-előkezelés rutinszerű kezelési stratégiáját PCI-n áteső betegekben.

A 2 × 2 faktoriális COMMIT-vizsgálatban 45 852 beteget vizsgáltak, akiknél 24 órán belül EKG eltérésekkel (ügymint ST-eleváció, ST-depresszió vagy balszárblokk) igazolt myocardialis infarctusra utaló tünetek jelentkeztek. A betegek klopido­gre­l (75 mg/nap, n=22 961) vagy placebo­t (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 ismételten fellépő infarctus, stroke és halál első előfordulása volt. A betegpopuláció 27,8%-a nő volt, 58,8%-a ≥ 65 éves (26% ≥ 70 év) és 54,5% részesült fibrinolitikus kezelésben.

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

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

Ebben a randomizált faktoriális vizsgálatban 25 086, akut coronaria szindrómában (ACS) szenvedő alany vett részt, akiknél korai PCI-t terveztek. A betegeket véletlenszerűen sorolták be vagy a kettős dózisú (600 mg az 1. napon, ezt követően 150 mg a 2–7. napon, majd 75 mg naponta) versus standard dózisú (300 mg az 1. napon, ezt követően 75 mg naponta) klopido­gre­l-kezelésre, vagy a nagy dózisú (300–325 mg naponta) versus kis dózisú (75–100 mg naponta) ASA-kezelésre. A 24 835 bevont ACS betegnél coronaria-angiográfia vizsgálatot végeztek, és 17 263 beteg esett át PCI-n. A 17 263, PCI-n átesett betegnél a standard dózisú kezeléssel összehasonlítva, a kettős dózisú klopido­gre­l-kezelés csökkentette az elsődleges végpont arányát (3,9% versus 4,5% korrigált RH= 0,86, 95%-os CI: 0,74–0,99, p = 0,039) és szignifikánsan csökkentett a stent-trombózist (1,6% versus 2,3%, RH: 0,68; 95%-os CI: 0,55–0,85; p = 0,001). Súlyos vérzés gyakrabban fordult elő a kettős dózisú, mint a standard dózisú klopido­gre­l-kezelésnél (1,6% versus 1,1%, RH = 1,41, 95%-os CI: 1,09–1,83, p = 0,009). Ebben a vizsgálatban a klopido­gre­l 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 klopido­gre­l 600 mg-os telítődózisának előkezelésben történő alkalmazását értékelte a 300 mg-os klopido­gre­l telítő dózissal szemben, sürgős PCI előkészítésében STEMI-ben. A betegek a klopido­gre­l 600 mg-os telítő dózisát (n = 103) vagy a 300 mg-os telítő dózisát (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 klopido­gre­l telítő dózist kapó betegeknél jelentősen csökkent az infarktusz területének nagysága a 300 mg telítő dózist kapó betegekhez képest. Kevésbé volt gyakori a thrombolysis a G < 3 fokozatú MI-ben PCI után a 600 mg telítő dózis esetén (5,8% versus 16,3%, p = 0,031), javult a balkamrai ejekciós frakció (LVEF) a hazabocsátáskor (52,1 ± 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 revascularisációval és stentekkel akut myocardialis infarctusban, Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction*)

Ezt a post-hoc elemző vizsgálatot annak értékelésére végezték, hogy a 600 mg-os klopido­gre­l 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 betegénél (n=1153; 300 mg telítő dózist kapó csoport; n=2158; 600 mg telítő dózist kapó csoport) a szívkátéterezés 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-trombózis (1,7% versus 2,8%, $p=0,04$) szignifikánsan alacsonyabb arányát mutatták a 600 mg telítő dózis mellett, magasabb vérzési arányok nélkül. Többváltozós analízissel a 600 mg telítő dózis független előrejelzője volt a 30 napos súlyos 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 dózist kapó csoportban, és 9,4% a 300 mg telítő dózist kapó csoportban ($p=0,0005$). Az enyhe vérzések aránya 11,3% volt a 600 mg telítő dózist kapó csoportban, és 13,8% a 300 mg telítő dózist kapó csoportban ($p=0,03$).

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

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

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

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

Egy erősebb P2Y₁₂-receptor-gátlóról klopido-relre való váltást acetilszalicilsav adása mellett, az akut coronaria szindróma (ACS) akut fázisát követően után, két randomizált, vizsgáló által szponzorált

(investigator-sponsored study, ISS) – TOPIC és a TROPICAL-ACS – vizsgálatban, a kezelés kimenetelére vonatkozó adatokkal együtt értékelték.

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 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 thrombocyt-gátlás időzítése, Timing Of Platelet Inhibition after acute Coronary syndrome*)

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

A 646 ST-elevációval járó myocardialis infarctusban (STEMI-ben), nem-ST-eleváció nélküli myocardialis infarctusban (NSTEMI-ben), vagy instabil anginában szenvedő betegből összesen 645 beteget elemeztek [de-eszkálált DAPT (n=322); változatlan DAPT (n=323)]. Egy éves utánkövetést a de-eszkálált DAPT csoportban 316 betegnél (98,1%), a változatlan DAPT csoportban 318 betegnél (98,5%) végeztek. Az utánkövetés 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 valamelyike 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 de-eszkálált 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 de-eszkálált DAPT csoportban és 76 betegnél (23,5%) a változatlan DAPT csoportban ($p < 0,01$).

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

Ebbe a randomizált, nyílt vizsgálatba 2 610 biomarker pozitív, sikeres PCI-n átesett, ACS-ben szenvedő beteget vontak be. A betegek ASA-val kombinációban (< 100 mg/nap), randomizáltan vagy 5 vagy 10 mg/nap prasugrelt (0-14 napig) (n=1 306), vagy 5 vagy 10 mg/nap prasugrelt (0-7 napig) majd 75 mg/napra de-eszkálált adag klopidogrelt (8-14 napig) (n=1 304) kaptak. A 14. napon thrombocyt-funkciós vizsgálatot végeztek. A csak prasugrelt kapó betegek kezelését folytatták még 11,5 hónapig.

A de-eszkálált adagot kapó betegeknél magas thrombocyt 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 75mg/nap klopidogrel kezelést 11,5 hónapig. Ezért a felügyelve de-eszkálált kezelési karon lévő betegek vagy prasugrelt (40%) vagy klopidogrelt (60%) kaptak. Minden beteg kapott továbbra is acetil-szalicilsavat és egy évig utánkövezték őket.

Az elsődleges végpont (a szív-érrendszeri halálozás, a myocardialis infarctus, a stroke, és a BARC kritériumok szerinti ≥ 2 fokozatú vérzések összesített incidenciája a 12. hónapban) teljesült, non-

inferior volt. 95 betegnél (7%) a felügyelve de-eszkálált csoportból és 118 betegnél (9%) a kontrollcsoportból (non-inferioritási $p=0,0004$) volt esemény. A felügyelt de-eszkáláció 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 de-eszkálált csoportban a kontrollcsoporthoz képest (6%, $p=0,23$)] összkockázatában. Az összes vérzési esemény (BARC kritériumok szerinti 1-5 fokozat) kumulatív incidenciája 9% (114 esemény) volt a deeszkálált csoportban, szemben a kontrollcsoportban tapasztalható 11%-kal (137 esemény) ($p=0,14$).

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

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

CHANCE (*Clopidogrel in High-risk patients with Acute Non-disabling Cerebrovascular Events; klopido-grel 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-grel-ASA kombinációra randomizált betegek 300 mg telítő adag klopido-grelt kaptak az 1. napon, melyet 75 mg klopido-grel 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-grelt 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-grel-ASA csoportban 212 betegnél (8,2%) fordult elő, míg az ASA-csoportban 303 betegnél (11,7%), (relatív házárd [RH]: 0,68; 95%-os konfidencia intervallum [CI]: 0,570-0,81; $P<0,001$). IS a klopido-grel-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-grel-ASA csoportban és 8 betegnél (0,3%) az ASA-csoportban ($P=0,73$). A bármilyen vérzéses esemény előfordulásának aránya 2,3% volt a klopido-grel-ASA csoportban és 1,6% az ASA-csoportban (RH: 1,41; 95%-os CI: 0,95-2,10; $P=0,09$).

POINT (*Platelet-Oriented Inhibition in New TIA and Minor Ischemic Stroke; Thrombocyta-orientált gátlás újonnan jelentkező TIA és minor 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-grel-csoportba randomizált betegek 600 mg telítő adag klopido-grelt kaptak az 1. napon, melyet napi 75 mg klopido-grel követett a 2. naptól a 90. napig. A placebo-csoportba randomizált betegek placebo-klopido-grelt 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-grel-ASA csoportban 121 betegnél (5,0%) fordult elő, míg az ASA-csoportban 160 betegnél (6,5%), (relatív házárd [RH]: 0,75; 95%-os konfidencia intervallum [CI]: 0,590-0,95; $P=0,02$). Az IS, ami másodlagos végpont volt, a klopido-grel-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-grel-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 thrombocytaaggregáció-gátló-kezelés 21 napnál hosszabb ideig történő alkalmazása nem járt további előnyökkel a hatásosságra nézve. Az alkalmazott kezeléseknél előforduló major ischaemiás események és major vérzések előfordulásának időbeni megoszlását a rövidtávú kettős thrombocytaaggregáció-gátló-kezelés hatása miatt elemezték

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

		Események száma			
A CHANCE és a POINT vizsgálat végpontjai	Kezelési csoport	Összesen	1. hét	2. hét	3. hét
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 közötti életkor és emellett vagy gyógyszeres kezelést igénylő cukorbetegség, vagy korábbi, dokumentált myocardialis infarctus vagy dokumentált koszorúér-betegség, kezelt szisztémás magas vérnyomás, korábbi stroke, átmeneti agyi keringészavar (TIA) vagy nem központi idegrendszeri szisztémás embolia; 45%-nál kisebb balkamrai ejekciós frakcióval járó balkamra diszfunkció, valamint

dokumentált perifériás érbetegség. Az átlagos 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), klopidoogrel és orális antikoagulánsok alkalmazásának szükségessége, vagy a két összetevő bármelyikével szemben fennálló intolerancia.

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

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

Azon betegek száma, akiknél bekövetkezett az elsődleges végpont (az első stroke, myocardialis infarctus, nem központi idegrendszeri szisztémás embolia vagy érederetű halálozás bekövetkeztéig eltelt idő) 832 (22,1%) volt a klopidoogrel + 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 klopidoogrel + 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 dóziszemeléssel vizsgálatban (PICOLO), amelyet a trombózis kialakulása által veszélyeztetett 86 újszülött, illetve 24 hónapnál fiatalabb csecsemő bevonásával végeztek, a klopidoogrelt 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 thrombocyta aggregáció), amely hasonló volt a napi 75 mg-os adag klopidoogrelt szedő felnőtteknél észlelthez.

Egy randomizált, kettős vak, párhuzamos csoportos vizsgálatban (CLARINET), 906, veleszületett cianózissal járó szívbetegségben szenvedő újszülöttet és csecsemőt, akiknél palliatív szisztémás-pulmonális arteriális shuntöt készítettek, úgy randomizáltak, hogy a műtétig második szakaszáig 0,2 mg/kg klopidoogrelt (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 klopidoogrel-csoportban és 90 [20,5%] a placebo-csoportban) (lásd 4.2 pont). A leggyakrabban jelentett mellékhatás a klopidoogrel- 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 klopidoogrelt. A hosszú távú követés során nem merült fel új biztonságossági aggály.

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

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

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

Eloszlás

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

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

Elimináció

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

Farmakogenetika

A CYP2C19 mind az aktív metabolit, mind a 2-oxo-klopidoogrel intermedier kialakításában érintett. A klopidoogrel aktív metabolit farmakokinetikai és trombocitaaggregáció-gátló hatása, amint az *ex vivo* trombocitaaggregációs 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 többségeért a CYP2C19*2 és CYP2C19*3 allélek a felelősek. További, a csökkent, illetve hiányzó metabolizmusmal összefüggésbe hozható allélek a CYP2C19*4, *5, *6, *7 és *8. Egy gyengén metabolizáló beteg két, a fentiekben definiált, funkcióvesztéses alléllal rendelkezik. A gyengén metabolizáló genotípus publikált előfordulási gyakorisága a fehér populációban kb. 2%, a feketebőrűek között 4%, a kínaiak között pedig mintegy 14%. Vizsgálati módszerek rendelkezésre állnak a CYP2C19-genotípus meghatározására.

Egy keresztezett elrendezésű, 40 egészséges személyen, akik közül 10-10 fő a négy CYP2C19-metabolizáló csoportba tartozott (nagyon gyorsan, extenzíven, közepesen és gyengén metabolizáló csoport) végzett klinikai vizsgálatban a 300 mg-os telítő dózist követő 75 mg/nap-os, illetve a 600 mg-os telítő dózist követő 150 mg/nap-os adag 5 napon át történő adása mellett (dinamikus egyensúlyi állapotban) értékelték a klopidoogrel farmakokinetikáját és vérlemezkékre gyakorolt hatását. A CYP2C19-et nagyon gyorsan, extenzíven és közepesen metabolizáló csoportok közt az aktívmetabolit-expozíció és az átlagos trombocitaaggregáció-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 mikromol ADP) thrombocyt-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, klopido-rellel kezelt, dinamikus állapotban lévő beteggel végzett 6 vizsgálat meta-analízise során kimutatták, hogy az aktívmetabolit-expozíció az extenzív metabolizálókhoz képest a közepes mértékben metabolizálók esetén 28%-kal, a gyengén metabolizálók esetén pedig 72%-kal, míg a thrombocyt-aggregáció gátlás IPA-ban kifejezve (5 μ M ADP) rendre 5,9%-kal és 21,4%-kal csökkent.

A CYP2C19 genotípusnak a klopido-rellel 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, klopido-rellel kezelt betegek-nél 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 kohorszvizsgálatban (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 kohorszvizsgálatban (Simon) a gyorsan metabolizálókhöz képest csak a gyengén metabolizálóknál észleltek emelkedett esemény-rátát.

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

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

Különleges betegcsoportok

A klopido-rellel aktív metabolitjának farmakokinetikája nem ismert ezekben a különleges betegcsoportokban.

Vese-károsodás

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

Máj-károsodás

A klopido-rellel napi 75 mg-os dózisának 10 napon át folyó ismételt adagolása után súlyos máj-károsodásban szenvedő betegek-nél az ADP-vel indukált thrombocyt-aggregáció hasonló volt az egészségesekben megfigyelt-tel. 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 májelhváltozások voltak. Ezek az adatok a 75 mg/nap humán adagot legalább 25-szörösével meghaladó dózisok esetén fordultak elő, a máj metabolizáló enzimjeire gyakorolt hatás következményeiként. A klopido grel terápiás adagjaival kezelt emberekben nem figyeltek meg a máj metabolizáló enzimjeire gyakorolt hatást.

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

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

A klopido grelt vizsgálták számos *in vitro* és *in vivo* genotoxiciási 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 grellal 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:

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

Filmbevonat:

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

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

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

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

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

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

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

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Taw Pharma (Ireland) Limited
104 Lower Baggot Street
Dublin 2
Írország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/09/559/001-016

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma 2009. szeptember 21.

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

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

II. MELLÉKLET

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

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

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

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

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

B. A KIADÁSRA ÉS FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja az erre a termékre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista) szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

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

- **Kockázatkezelési terv**

Nem releváns.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Clopidogrel Taw Pharma 75 mg filmtabletta

Klopidogrel

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

75 mg klopidogrelt tartalmaz filmtablettánként (hidroklorid formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

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

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

7 db filmtabletta
14 db filmtabletta
28 db filmtabletta
30 db filmtabletta
30x1 db filmtabletta
50 db filmtabletta
50x1 db filmtabletta
56 db filmtabletta
84 db filmtabletta
90 db filmtabletta
100 db filmtabletta

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

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő 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

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

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

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

Taw Pharma (Ireland) Limited
104 Lower Baggot Street
Dublin 2
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Clopidogrel Taw Pharma 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 (7, 14, 28, 30, 30x1, 50, 50x1, 56, 84, 90 és 100 tablettát tartalmazó
dobozok)**

1. A GYÓGYSZER NEVE

Clopidogrel Taw Pharma 75 mg filmtabletta

klopidogrel

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Taw Pharma (Ireland) Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

NAPTÁRAS BUBORÉKCSOMAGOLÁS (7, 14, 28, 56 és 84 tablettát tartalmazó dobozok)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Clopidogrel Taw Pharma 75 mg filmtabletta

klopidogrel

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Taw Pharma (Ireland) Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

H
K
Sze
Cs
P
Szo
V

1. hét

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

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

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

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Clopidogrel Taw Pharma 75 mg filmtabletta klopidogrel

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 Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

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

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

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

A Clopidogrel Taw Pharma-t 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 Taw Pharma-t írtak fel Önnek a vérrögződés megakadályozása, valamint a fenti súlyos események kockázatának csökkentése érdekében, mert

- az artériák elmeszesedtek (az állapotot ateroszklerózisnak is nevezik),
- szívrohama, szélütése volt, vagy úgynevezett perifériás artériás betegsége van, vagy
- súlyos mellkasi fájdalom volt, ami „instabil angina” vagy „miokardiális infarktus” (szívroham) néven ismert. Ezen állapot kezeléseként, kezelőorvosa beültethetett egy, az ér belsejét tágító érmerevítőt (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 vérrögződés kialakulását, és megakadályozzák a már meglévő további növekedését. Kezelőorvosának tájékoztatnia kell Önt, hogy ennek az állapotnak a kezelésében az „orális antikoagulánsok” hatékonyabbak, mint az acetilszalicilsav vagy a Clopidogrel Taw Pharma és acetilszalicilsav kombináció. Kezelőorvosának a Clopidogrel Taw Pharma-t és az acetilszalicilsavat együtt kell felírnia Önnek abban az esetben, ha nem szedhet „orális antikoagulánsokat”.

2. Tudnivalók a Clopidogrel Taw Pharma szedése előtt

Ne szedje a Clopidogrel Taw Pharma-t

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

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

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Clopidogrel Taw Pharma szedése előtt beszéljen kezelőorvosával ha az alább felsorolt állapotok közül bármelyik vonatkozik Önre, akkor erről tájékoztatnia kell kezelőorvosát a Clopidogrel Taw Pharma bevétele előtt:

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

A Clopidogrel Taw Pharma-kezelés alatt:

- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Önnél sebészeti beavatkozást terveznek (beleértve a fogászatit is).
- Azonnal jelezze kezelőorvosának, ha Önnél olyan tünetek jelentkeznének (ez az úgynevezett TTP vagy trombocitopéniás trombotikus purpura), mint a láz és a bőrbevérzés, mely a bőr alatt apró, piros, tűhegynyi pontok formájában jelentkeznek, 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 Taw Pharma

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is. Néhány gyógyszer befolyásolhatja a Clopidogrel Taw Pharma 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 gyulladásos állapotainak kezelésére használnak,
 - o heparin, vagy bármely egyéb injekciós véralvadásgátló gyógyszer,
 - o tiklopidin, vagy más, 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,
 - o rifampicin (súlyos fertőzések kezelésére),
- gyomorpanaszainak kezelésére omeprazolt vagy ezomeprazolt szed,
- flukonazolt vagy vorikonazolt kap gombás fertőzések kezelésére,
- efavirenzet vagy egyéb retrovirus-ellenes gyógyszereket kap [HIV (emberi immunhiány-előidéző vírus) fertőzés kezelésére],
- karbamazepint kap az epilepszia bizonyos formájának a kezelésére,
- moklobemidet, a depresszió kezelésére használatos gyógyszert kap
- cukorbetegség kezelésére repaglinidet szed,
- daganatos betegség kezelésére paklitaxel kezelést kap,
- opioidok: a klopido-rel-kezelés alatt tájékoztassa kezelőorvosát, mielőtt bármilyen opioid gyógyszert ír fel Önnek (súlyos fájdalom kezelésére),
- rozuvasztatin (koleszterinszint csökkentésére).

Ha súlyos mellkasi fájdalma (instabil angina vagy szívroham), enyhe fokú, átmeneti agyi keringési zavara vagy vérkeringési zavar okozta szélütése volt, a Clopidogrel Taw Pharma-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.

Clopidogrel Taw Pharma egyidejű alkalmazása étellel és itallal

A Clopidogrel Taw Pharma étkezéssel vagy étkezéstől függetlenül is bevehető.

Terhesség és szoptatás

Terhesség alatt lehetőleg ne alkalmazza ezt a készítményt.

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

A készítmény alkalmazása alatt a szoptatás nem javasolt.

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

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

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Clopidogrel Taw Pharma valószínűleg nem befolyásolja a gépjárművezetéshez vagy a gépekkel történő munkavégzéshez szükséges képességeket.

A Clopidogrel Taw Pharma hidrogénezett ricinusolajat is tartalmaz

Ez gyomorpanaszokat vagy hasmenést okozhat

3. Hogyan kell szedni a Clopidogrel Taw Pharma-t?

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

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

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

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

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

Ha az előírtnál több Clopidogrel Taw Pharma-t vett be

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

Ha elfelejtette bevenni a Clopidogrel Taw Pharma-t

Ha elfelejtette bevenni a Clopidogrel Taw Pharma tablettát, de eszébe jutott a szokásos bevételi időponthoz számított 12 órán belül, akkor rögtön vegye be gyógyszerét. Ezután a következő tabletta bevételére 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 tabletta pótlására.

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

Ha idő előtt abbahagyja a Clopidogrel Taw Pharma szedését

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

Ha bármilyen további kérdése van a 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 együttjárhatnak a bőr alatt apró, piros, tühegynyi pontokként

megjelenő vérzéssel és/vagy zavartsággal, akár nem (lásd 2. pont „Figyelmeztetések és óvintézkedések”).

- Szájüregi duzzanat vagy bőrelváltozások, mint például kiütések, viszketés, hólyagos bőrelváltozások. Ezek allergiás reakciók tünetei lehetnek.

A Clopidogrel Taw Pharma szedése során jelentkező leggyakoribb mellékhatás a vérzés.

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

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

Ha megvágja magát vagy megsérül, a szokásosnál kicsit hosszabb ideig tarthat, hogy a vérzés elálljon. Ez a gyógyszer hatásával függ össze, mert az gátolja a vérrögök kialakulását. Kisebb vágások, sérülések esetén, például megvágja magát valamivel, akár borotválkozás közben is, ennek általában 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 beteget érinthet):

Hasmenés, hasi fájdalom, emésztési zavar vagy gyomorégés.

Nem gyakori mellékhatások (100 betegből legfeljebb 1 beteget 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 (10000 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 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 vizeletvizsgálat eredményeiben.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban 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 Taw Pharma-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

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

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

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Clopidogrel Taw Pharma

A készítmény hatóanyaga a klopidoogrel. Minden filmtabletta 75 mg klopidoogrelt (hidroklorid formájában) tartalmaz.

Egyéb összetevők:

- Tabletta mag: mikrokristályos cellulóz, vízments kolloid-szilícium-dioxid, kroszpovidon (A típusú), makrogol 6000, hidrogénezett ricinusolaj (lásd 2. pont "A Clopidogrel Taw Pharma hidrogénezett ricinusolajat is tartalmaz")
- Filmbevonatban: polivinil-alkohol, titán-dioxid (E171), vörös vas-oxid (E172), sárga vas-oxid (E172), talkum és makrogol 3000.

Milyen a Clopidogrel Taw Pharma külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A filmtabletta rózsaszínű, kerek mindkét oldalán domború felületű.

7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90 és 100 filmtabletta buborékcsoomagolásban és dobozban. Kartondobozban, naptáras buborékfóliában 7, 14, 28, 56 vagy 84 filmtablettát forgalmaznak. Kartondobozban, adagonként perforált buborékfóliában 30 x 1 vagy 50 x 1 filmtablettát forgalmaznak.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Taw Pharma (Ireland) Limited
104 Lower Baggot Street
Dublin 2
Írország

Gyártók:

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Szlovénia
TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Németország

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

België/Belgique/Belgien

Viatis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Mylan Healthcare CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Viatis Healthcare Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatis ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatri Healthcare GmbH
Tel: + 49 800 0700 800

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Viatri Hellas Ltd
Τηλ: +30 210 0 100 002

España

Viatri Pharmaceuticals, S.L.U.
Tel: + 34 900 102 712

France

Viatri Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Viatri Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Viatri Italia S.r.l.
Tel: +3902-612 46921

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: + 357 2220 7700

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

Nederland

Mylan B.V
Tel: + 31 (0) 20 426 3300

Norge

Viatri AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 24 18

Polska

Mylan Healthcare Sp. z.o.o
Tel.: +48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 21 412 72 56

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Mylan Healthcare d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatri Slovakia sr.o
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatri OY
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viatri AB
Tel: + 46 (0)8 630 19 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: < ÉÉÉÉ. hónap >

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