

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

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Clopidogrel Zentiva 75 mg filmtabletta  
Clopidogrel Zentiva 300 mg filmtabletta

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

### Clopidogrel Zentiva 75 mg filmtabletta

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

*Ismert hatású segédanyagok:*

3 mg laktózt és 3,3 mg hidrogénezett ricinusolajat tartalmaz filmtablettánként.

### Clopidogrel Zentiva 300 mg filmtabletta

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

*Ismert hatású segédanyagok:*

12 mg laktózt és 13,2 mg hidrogénezett ricinusolajat tartalmaz filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

### Clopidogrel Zentiva 75 mg filmtabletta

Rózsaszín, kerek, mindkét oldalán domború, egyik oldalán „75”, másik oldalán „1171” mélynyomású jelzéssel.

### Clopidogrel Zentiva 300 mg filmtabletta

Rózsaszín, ovális, mindkét oldalán domború, egyik oldalán „300”, másik oldalán „1332” mélynyomású jelzéssel

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

#### Atherothromboticus események másodlagos prevenciója

A klopidogrel javallata:

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

Közepes vagy magas kockázatú TIA-ban (transiens ischaemiás attack) vagy minor ischaemiás strokeban (IS) szenvedő betegeknél

A klopido­gre­l-ASA kombináció indikációja:

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

Atherothromboticus és thromboemboliás események megelőzése pitvarfibrilláció fennállása esetén.

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

Részletesebb ismertetést lásd 5.1 pont

## 4.2 Adagolás és alkalmazás

### Adagolás

*Felnőttek és idősek*

#### Clopidogrel Zentiva 75 mg filmtabletta

A klopido­gre­l egyszeri napi adagja 75 mg.

#### Clopidogrel Zentiva 300 mg filmtabletta

Ez a 300 mg klopido­gre­lt tartalmazó tabletta telítő adagként alkalmazandó.

Akut coronaria szindrómában szenvedő betegeknél:

- ST-eleváció nélküli akut coronaria szindróma (instabil angina vagy non-Q myocardialis infarctus), a klopido­gre­l-kezelést egyszeri 300 mg vagy egyszeri 600 mg telítő adaggal kell kezdeni. A 600 mg-os telítő adagot fontolóra lehet venni azoknál a 75 évesnél fiatalabb betegeknél, akiknél percutan coronaria intervenciót fognak végezni (lásd 4.4 pont). A klopido­gre­l-kezelést 75 mg napi egyszeri adaggal kell folytatni (napi 75-325 mg acetilszalicilsavval [ASA] kombinálva). Tekintettel arra, hogy az ASA magasabb adagjai nagyobb vérzési kockázattal jártak, nem ajánlott a 100 mg napi ASA-dózist meghaladni. A kezelés optimális időtartamát még nem állapították meg pontosan. A klinikai vizsgálati adatok a 12 hónapon át történő adagolást támasztják alá, melynek során a legkedvezőbb hatást a 3. hónapban észlelték (lásd 5.1 pont).
- ST-elevációval járó akut myocardialis infarctus: a klopido­gre­l-kezelést 300 mg telítő adaggal kell kezdeni és 75 mg napi egyszeri adaggal kell folytatni, ASA-val kombinálva, trombolitikummal, vagy anélkül. Gyógyszeres kezelést kapó, 75 év feletti betegeknél a klopido­gre­l-kezelést telítő adag nélkül kell elkezdni. A kombinált kezelést a tünetek megjelenése után a lehető legkorábban el kell kezdeni, és legalább 4 hétig kell folytatni. A klopido­gre­l + ASA kombináció 4 héten túli alkalmazásának előnyét ilyen feltételek mellett nem vizsgálták (lásd 5.1 pont).

Közepes vagy magas kockázatú TIA-ban vagy minor IS-ban szenvedő, felnőtt betegeknél: Közepes vagy magas kockázatú TIA-ban (ABCD<sup>2</sup> pontszám  $\geq 4$ ) vagy minor IS-ban (NIHSS<sup>2</sup>  $\leq 3$ ) szenvedő, felnőtt betegeknél telítő adagként 300 mg klopido­gre­lt kell adni, ezt követően naponta egyszer 75 mg klopido­gre­lt és (naponta egyszer 75-100 mg) ASA-t. A klopido­gre­l-ASA kezelést az esemény után 24 órán belül el kell kezdeni és 21 napig folytatni kell, majd ezt követően egyszeres trombocitaaggregáció-gátló kezeléssel kell folytatni.

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

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

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

Ha kimaradt egy adag:

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

*Gyermekek és serdülők*

A klopido grell hatásossági aggályok miatt gyermekeknél nem alkalmazható (lásd 5.1 pont).

*Vesekárosodás*

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

*Májkárosodás*

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

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

Étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül is bevehető.

#### **4.3 Ellenjavallatok**

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

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

Vérzés és hematológiai betegségek és tünetek

A vérzés és a hematológiai mellékhatások fokozott veszélye miatt haladéktalanul meg kell kezdeni a vérkép ellenőrzését és/vagy egyéb szükséges vizsgálatok elvégzését abban az esetben, amikor vérzésre utaló klinikai tünetek jelentkeznek a kezelés során (lásd 4.8 pont). Ugyanúgy, mint más 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 szerotoninviszavétel-gátló (SSRI), vagy erős CYP2C19-induktor vagy egyéb, a vérzés kockázatát fokozó gyógyszerek, mint például a pentoxifillin-kezelésben (lásd 4.5 pont) részesülő betegeknél, a klopido grelt óvatosan kell alkalmazni. A vérzés fokozott kockázata miatt a stroke szekunder prevenciójára alkalmazott hármas thrombocytaaggregáció-gátló-terápia (klopido grell + 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 grell és orális antikoaguláns együttdadása nem ajánlott, mivel növelheti a vérzések erősségét (lásd 4.5 pont).

Ha a beteg elektív sebészeti beavatkozást végeznek és a thrombocytaaggregáció-gátlás átmenetileg nem kívánatos, a klopido grell alkalmazását 7 nappal a műtét előtt abba kell hagyni. A betegeknak minden tervezett sebészeti beavatkozás és minden új gyógyszer szedésének megkezdése előtt tájékoztatniuk kell az orvosokat és fogorvosokat a klopido grell szedéséről. A klopido grell 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 klopido­gre­l szedése esetén (ön­ma­gá­ban vagy ASA-val kombinálva) és hogy bármilyen szokatlan vérzésről (hely és időtartam) be kell számolniuk orvosuknak.

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.

#### Thromboticus thrombocytopeniás purpura (TTP)

Thromboticus thrombocytopeniás purpuráról (TTP) klopido­gre­l 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 klopido­gre­l-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 klopido­gre­l­rel 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 (klopido­gre­l+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 klopido­gre­l 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 thrombocytaaggregációgátló 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 klopido­gre­l előírt adagban történő alkalmazásakor kevesebb aktív klopido­gre­l-metabolit képződik, és kisebb mértékben hat a thrombocyta-funkcióra. Rendelkezésre állnak a beteg CYP2C19-genotípusának meghatározására szolgáló vizsgálati módszerek.

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

A CYP2C19 aktivitást indukáló gyógyszerek alkalmazása várhatóan növeli a 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, prazugrel) szembeni túlér­zé­kenységre vonatkozó anamnézisét, mivel beszámoltak tienopiridinek közötti allergiás kereszt-reaktivitá­sról (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 más­mí­lyen reakció kialakulásának a kockázata. A tienopiridinekre ismerten allergiás betegeknél a túlér­zé­kenyég jeleinek figyelése javasolt.

#### Vesekárosodás

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

#### Májkárosodás

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

#### Segédanyagok

A Clopidogrel Zentiva laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, teljes laktázhiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

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

### **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

#### Vérzési kockázattal járó gyógyszerek

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

#### *Orális antikoagulánsok*

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

#### *Glikoprotein IIb/IIIa-blokkolók*

A klopido­gre­lt 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. Mindamellet­te egy napig együttesen adott napi kétszer 500 mg ASA nem növelte szignifikánsan a klopido­gre­l által meghosszabbított vérzési időt. Farmakodinámiás interakció lehetséges az ASA és a klopido­gre­l között, ami a vérzések fokozott kockázatához vezet. Ezért együt­ta­da­su­k során fokozott elővigyázatosság szükséges (lásd 4.4 pont). Ugyanakkor, egy évig együt­te­den adagoltak klopido­gre­lt és ASA-t (lásd 5.1 pont).

### *Heparin*

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

### *Trombolitikumok*

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

### *Nem-szteroid gyulladásgátlók (NSAID-ok)*

Egészséges önkéntesekkel végzett klinikai vizsgálatban klopido­d­rel és naproxén együttes adása fokozta az okkult gastrointestinalis vérzést. Azonban, mivel más NSAID-okkal kölcsönhatás vizsgálatot nem végeztek, jelenleg nem tisztázott, hogy fennáll-e a gastrointestinalis vérzés fokozott kockázata minden NSAID esetén. Következésképpen a NSAID-okat beleértve a COX-2 gátlókat és a klopido­d­relt 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 klopido­d­rel egyidejű alkalmazása óvatosságot igényel.

### Egyéb együttadott gyógyszerek:

#### *CYP2C19-induktorok*

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

A rifampicin erős CYP2C19-induktor, ami emelkedett klopido­d­rel 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 klopido­d­rel részben a CYP2C19-en metabolizálódik aktív metabolitjává, ezért az ennek az enzimnek a működését gátló gyógyszerek alkalmazása várhatóan a klopido­d­rel 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.

#### *Proton-pumpa gátlók (PPI/Proton Pump Inhibitors)*

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

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 klopido­d­rellel történő együttadása nem javasolt (lásd 4.4 pont).

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

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

Nincs bizonyíték arra vonatkozóan, hogy egyéb savcsökkentők, mint pl. H<sub>2</sub>-gátlók vagy antacidumok befolyásolnák a klopidoogrel thrombocytáaggregáció gátló hatását.

#### *Hatásfokozóval kiegészített antiretrovirális kezelés (boosted anti-retroviral therapy, ART)*

A hatásfokozóval kiegészített antiretrovirális kezelést (ART) kapó HIV betegeknél a vascularis események kockázata magas.

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

#### Egyéb gyógyszerek

Számos más klinikai vizsgálatot végeztek klopidoogrellel és egyéb együttdott gyógyszerekkel a lehetséges farmakodinámiás és farmakokinetikai kölcsönhatások vizsgálatára. Nem figyeltek meg klinikailag szignifikáns farmakodinámiás kölcsönhatást, amikor klopidoogrelt együtt adtak atenolollal, nifedipinnel illetve atenolollal és nifedipinnel együtt. Továbbá a klopidoogrel farmakodinámiás hatását nem befolyásolta szignifikánsan fenobarbitál vagy ösztrogén együttdadása.

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

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

#### *CYP2C8-szubsztrát gyógyszerek*

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

A fent leírt specifikus gyógyszerkölcsönhatásokon kívül, nem végeztek interakciós vizsgálatokat egyéb, az atherothromboticus betegségben szenvedő betegek által szedett szokásos gyógyszerekkel. Ugyanakkor a klinikai vizsgálatokba bevásztott betegek különféle 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 P2Y<sub>12</sub>-gátlók esetén, az opioid agonsiták együttes alkalmazás késleltetheti és csökkentheti a klopidoogrel 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 Klopidogrel Zentiva-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 klopido­gre­l + ASA--csoportban nagyobb­nak bizonyult, mint a placebo + ASA-csoportban (6,7% versus 4,3%). A jelentős vérzéses események a legtöbb esetben mindkét csoportban extracraniális eredetűek voltak (5,3% a klopido­gre­l + ASA csoportban; 3,5% a placebo + ASA-csoportban), és főként a tápcsatornából származtak (3,5% vs. 1,8%). Több volt az intracraniális vérzés a klopido­gre­l + ASA terápia­s csoportban, mint a placebo + ASA csoportban (1,4% versus 0,8%). Nem volt statisztikailag szignifikáns különbség az egyes csoportok között a fatális vérzések (1,1% a klopido­gre­l + ASA csoportban illetve 0,7% a placebo + ASA-csoportban) valamint a vérzéses stroke (0,8% és 0,6%) kialakulásának arányában.

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

#### Mellékhatások táblázatos összefoglalója

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

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

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

| Szervrendszer                                                   | Gyakori                                                             | Nem gyakori                                                                                            | Ritka                    | Nagyon ritka, nem ismert*                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Immunrendszeri betegségek és tünetek                            |                                                                     |                                                                                                        |                          | Szérumbetegség, anafilaktoid reakciók, tienopiridinek (mint a tiklopidin, a prazugrel) közötti kereszt-reaktív gyógyszer túlérzékenység (lásd 4.4 pont)*, inzulin autoimmun szindróma, ami súlyos hypoglykaemiához vezethet, különösen HLA DRA4 altípusú betegeknél (gyakoribb a japán populációban)* |
| Pszichiátriai kórképek                                          |                                                                     |                                                                                                        |                          | Hallucinációk, konfúzió                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Idegrendszeri betegségek és tünetek                             |                                                                     | Intracranialis vérzés (néhány esetben halálos kimenetelt jelentettek) fejfájás, paraesthesia, szédülés |                          | Ízérzés zavara, ageusia                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Szembetegségek és szemészeti tünetek                            |                                                                     | Szemvérzés (kötőhártya, szem, retina)                                                                  |                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei      |                                                                     |                                                                                                        | Forgó jellegű szédülés   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Érbetegségek és tünetek                                         | Haematoma                                                           |                                                                                                        |                          | Súlyos vérzés, műtéti sebek 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, szérum kreatinin emelkedés                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók              | Vérzés a szúrás helyén |                                                              |              | Láz                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei                         |                        | Megnyúlt vérzési idő, csökkent neutrofil- és thrombocytaszám |              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

\*A klopidoგრеллел 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

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

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

## 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

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

#### Hatásmechanizmus

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

#### Farmakodinámiás hatások

Napi 75 mg adagok ismételt adagolása az első naptól kezdve lényegesen gátolta az ADP-indukálta trombocytaaggregációt; ez a hatás fokozatosan növekedett és a 3-7. nap között alakult ki az egyensúlyi állapot. Ebben az egyensúlyi állapotban az átlag gátlási szint 75 mg napi adag mellett 40% és 60% között volt. Fokozatosan, általában 5 nappal a kezelés megszakítása után állt vissza az alapértékre a trombocytaaggregáció 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), ischaemias stroke (7. nap és 6. hónap között) vagy igazolt perifériás artériás betegség (PAD) formájában nyilvánult meg. A betegeket randomizáltan 75 mg/nap klopidogrellel 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 vascularis 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 kezeltékben (relatív rizikó csökkenés (RRR) 8,7%, [95%-os CI: 0,2-16,4];

$p = 0,045$ ), ami azt jelenti, hogy minden 1000, két évig kezelt beteg esetében további 10 [CI: 0-20] betegben megelőzték az újabb ischaemiás történést. A teljes mortalitás, mint másodlagos végpont analízise nem mutatott szignifikáns különbséget a klopidozrel (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 klopidozrel 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 klopidozrel alkalmazása kevésbé volt előnyös, mint a  $\leq 75$  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 klopidozrellel (300 mg telítődózis, majd 75 mg/nap,  $n=6259$ ) vagy placeboval ( $n=6303$ ), és mindkét csoportot ASA (75-325 mg/nap) és más standard terápiával kombinálva kezelték. A betegek kezelése 1 évig tartott. A CURE-ban 823 (6,6%) beteg kapott GPIIb/IIIa receptor antagonistát is. A betegek több mint 90%-a részesült heparin kezelésben, és az együttadott heparin nem befolyásolta szignifikáns mértékben a klopidozrel és placebo csoport között a vérzések relatív előfordulási arányát.

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

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

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

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

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

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

A CLARITY vizsgálatban 3491 beteget vizsgáltak, akiknek 12 órán belüli, ST-elevációval járó myocardialis infarctusuk volt, és trombolitikus kezelést terveztek náluk. A betegek 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 káépének megjelenése az elbocsátás előtti angiogramon, vagy halál, vagy a coronarográfia előtti ismételt myocardialis infarctus volt. Azoknál a betegeknél, akiknél nem volt angiográfia, az elsődleges végpont a halál vagy az ismételt myocardialis infarctus volt a 8. napig vagy a kórházi elbocsátásig. A betegpopuláció 19,7%-a nő volt és 29,2%-a  $\geq 65$  éves. Összesen a betegek 99,7%-a részesült fibrinolitikus (fibrin-specifikus: 68,7%, nem fibrin-specifikus: 31,1%), 89,5% heparin, 78,7% béta-blokkoló, 54,7% ACE-gátló és 63% sztatín-kezelésben.

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

A klopidozrel 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.

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

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

Az erősebb P2Y<sub>12</sub> gátló, ticagrelor és prasugrel adta klinikai előny, a pivotális vizsgálataikban a visszatérő ischaemiás események [köztük az akut és szubakut stent-trombózis (ST), a myocardialis infarctus, és a sürgős revascularisatio] szignifikáns csökkentésével függ össze. Bár az ischaemiás előny konzisztens volt az első évben, az ACS utáni visszatérő ischaemiás események újbóli előfordulásának nagyobb mértékű csökkenését figyelték meg a kezelés kezdetét követő napokban. Ezzel ellentétben, a post hoc elemzések az erősebb P2Y<sub>12</sub> gátlókkal kapcsolatos vérzési kockázat statisztikailag szignifikáns emelkedését mutatták, elsősorban a fenntartó fázisban, az ACS-t követő egy hónap után. A TOPIC és TROPICAL-ACS vizsgálatokat úgy tervezték, hogy azt vizsgálják, hogyan csökkenthetők a vérzési események a hatásosság fenntartása mellett.

*TOPIC (akut coronaria szindróma utáni 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 P2Y<sub>12</sub> gátlót szedő betegeket, acetil-szalicilsav+klopidogrel fix kombinációjára [deeszkalált 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, vagy ST-eleváció nélküli myocardialis infarctusban (NSTEMI-ben), vagy instabil anginában szenvedő betegből összesen 645 beteget elemeztek [deeszkalált DAPT (n=322); változatlan DAPT (n=323)]. Egy éves utánkövetést a deeszkalált DAPT csoportban 316 betegnél (98,1%), a változatlan DAPT csoportban 318 betegnél (98,5%) végeztek. Az utánkövetési idő mediánja 359 nap volt mindkét csoportban. A vizsgált csoportok jellemzői hasonlóak voltak a két csoportban.

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

*TROPICAL-ACS (a 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=1306), vagy 5 vagy 10 mg/nap prasugrelt (0-7 napig) majd 75 mg/napra deeszkalált 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 deeszkalált adagot kapó betegeknél magas thrombocyt reaktivitás (HPR) vizsgálatot végeztek. Ha a HPR eredmény  $\geq 46$  egység volt, a betegeket visszaállították 5 vagy 10 mg/nap prasugrelre 11,5 hónapig, ha a HPR eredmény  $< 46$  egység volt, a betegek folytatták a 75mg/nap klopidogrel-kezelést 11,5 hónapig. Ezért a felügyelve deeszkalált kezelési karon lévő betegek vagy prasugrelt (40%) vagy

klopidogrelt (60%) kaptak. Minden beteg kapott továbbra is acetil-szalicilsavat és egy évig utánkövezték őket.

Az elsődleges végpont (a szív-érrendszeri halálozás, a myocardialis infarctus, a stroke, és a BARC kritériumok szerinti  $\geq 2$  fokozatú vérzések összesített incidenciája a 12. hónapban) teljesült, non-inferior volt. 95 betegnél (7%) a felügyelve deeszkálált csoportból és 118 betegnél (9%) a kontrollcsoportból (non-inferioritási  $p=0,0004$ ) volt esemény. A felügyelt deeszkáláció nem eredményezett emelkedést sem az ischaemiás események (2,5% a csökkentett csoportban és 3,2% a kontrollcsoportban, non-inferioritási  $p=0,0115$ ), sem a BARC kritériumok szerinti  $\geq 2$  fokozatú vérzésekre vonatkozó fő másodlagos végpont [5% a deeszkálált csoportban a kontrollcsoporthoz képest (6%,  $p=0,23$ )] összkockázatában. Az összes vérzési esemény (BARC kritériumok szerinti 1-5 fokozat) kumulatív incidenciája 9% (114 esemény) volt a deeszkálált csoportban, szemben a kontrollcsoportban tapasztalható 11%-kal (137 esemény) ( $p=0,14$ ).

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

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

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

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

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

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

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

Az elsődleges hatásossági végpont a major ischaemiás események (az IS, a MI, vagy a halál, melynek hátterében vascularis ischaemiás esemény állt) előfordulása volt a 90. napon. Ez a klopidogrel-ASA csoportban 121 betegnél (5,0%) fordult elő, míg az ASA-csoportban 160 betegnél (6,5%), (relatív hazard [RH]: 0,75; 95%-os konfidencia intervallum [CI]: 0,59-0,95;  $P=0,02$ ). Az IS, ami másodlagos

végpont volt, a klopido-rel-ASA csoportban 112 betegnél (4,6%) jelentkezett, míg az ASA-csoportban 155 betegnél (6,3%), (RH: 0,72; 95%-os CI: 0,56-0,92; P=0,01). Major vérzés, ami elsődleges biztonságossági végpont volt, a klopido-rel-ASA csoportban 2432 betegből 23-nál (0,9%), míg az ASA-csoportban 2449 betegből 10-nél (0,4%) jelentkezett (RH: 2,32; 95%-os CI: 1,10-4,87; P=0,02). Minor vérzéses esemény a klopido-rel-ASA csoportban 40 betegnél (1,6%), míg az ASA-csoportban 13 betegnél (0,5%) jelentkezett (RH: 3,12; 95%-os CI: 1,67-5,83; P<0,001).

#### A CHANCE és a POINT vizsgálat időközi elemzése

A kettős 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 közti életkor és emellett vagy gyógyszeres kezelést igénylő cukorbetegség, vagy korábbi, dokumentált myocardialis infarctus vagy dokumentált koszorúér-betegség, kezelt szisztémás magas vérnyomás, korábbi stroke, átmeneti agyi keringészavar (TIA) vagy nem központi idegrendszeri szisztémás

embolia; 45%-nál kisebb balkamrai ejekciós frakcióval járó balkamra diszfunkció, valamint dokumentált perifériás érbetegség. Az átlagos CHADS<sub>2</sub> (a pitvarfibrilláló betegeknél a stroke kockázatát jelző) pontszám 2,0 volt (tartomány: 0-6).

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

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

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

Azon betegek száma, akiknél bekövetkezett az elsődleges végpont (az első stroke, myocardialis infarctus, nem központi idegrendszeri szisztémás embolia vagy éreredetű 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 kockázatcsökkenés; 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 kockázatcsökkenés; 95%-os CI: 16,8%-38,3%; p = 0,00001).

#### *Gyermekek és serdülők*

Egy dózisemeléses 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 microM ADP-indukált thrombocytáaggregáció), amely hasonló volt a napi 75 mg-os adag Clopidogrel Zentiva-ot szedő felnőtteknél észlelthez.

Egy randomizált, kettős vak, párhuzamos csoportos vizsgálatban (CLARINET), 906, veleszületett cianotikus szívbetegségben szenvedő újszülöttet és csecsemőt, akiknél palliatív szisztémás-pulmonális arteriás 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 placebocsoportban) (lásd 4.2 pont). A leggyakrabban jelentett mellékhatás a klopidoogrel- és a placebocsoportban 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 plazma proteinekhez (sorrendben 98%, ill. 94%). *In vitro* széles koncentrációhatárokon belül a kötődés nem telítendő.

### Biotranszformáció

A klopidoogrelt a máj nagymértékben metabolizálja. *In vitro* és *in vivo* a klopidoogrel két fő anyagcsere úton metabolizálódik, az egyik egy észterázok mediálta hidrolízis, ennek egy inaktív karboxilsav-származék (85%-a keringő metabolitoknak) az eredménye, míg a másikat 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-izoenzimek közreműködésével. Az *in vitro* izolált aktív tiol-származék gyorsan és irreverzibilisen kötődik a vérlemezke receptorokhoz, ilyen módon gátolva a vérlemezkeaggregációt.

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  $^{14}\text{C}$ -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* trombocita-aggregációs vizsgálatokban mérhető volt, függ a CYP2C19-genotípustól.

A CYP2C19\*1 allél a teljes funkcionális metabolizmusért felelős, míg a CYP2C19\*2 és a CYP2C19\*3 allélek a nem funkcionális metabolizmusért felelősek. A gyengén metabolizáló fehér (85%) és ázsiai (99%) betegekben lévő, csökkent működésű allélek többségeért a CYP2C19\*2 és CYP2C19\*3 allélek a felelősek. További, a csökkent, illetve hiányzó metabolizmus 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) thrombocytá-gátló hatás 24%-kal (24 óra) és 37%-kal (5. nap) csökkent, míg az extenzíven metabolizálók esetén az IPA 39%-kal (24 óra) és 58%-kal (5. nap) és a közepesen metabolizálóknál 37%-kal (24 óra) és 60%-kal (5. nap) csökkent. A 600 mg/150 mg terápiás protokollban részesülő gyengén metabolizáló egyének esetén nagyobb aktívmetabolit-expozíció volt megfigyelhető, mint a 300 mg/75 mg terápiás protokollban részesülő gyengén metabolizáló csoport esetén. Továbbá, az IPA 32% (24 óra) és 61% (5. nap) volt, ami nagyobb volt, mint a 300 mg/75 mg terápiás protokollban részesülő, gyengén metabolizáló egyének esetén, és hasonló volt a 300 mg/75 mg terápiás protokollban részesülő, egyéb CYP2C19 metabolizáló csoportok esetén. A klinikai végpontvizsgálatok során ezen betegcsoportok számára nem állapítottak meg megfelelő adagolási rendet.

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

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

A TRITON-TIMI 38 és 3 kohorszvizsgálatban (Collet, Sibbing, Giusti) a közepesen vagy gyengén 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 klopidozrel aktív metabolitjának farmakokinetikája nem ismert ezekben a különleges betegcsoportokban.

#### *Veseelégtelenség*

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

#### *Májelégtelenség*

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

#### *Rassz*

A gyengén és közepesen metabolizáló CYP2C19-típusok kialakulásáért felelős CYP2C19 allélek prevalenciája a rassztól/etnikumtól függően eltérő (lásd Farmakogenetika). Ezen CYP-típus

genotipizálásának a klinikai kimenetel eseményeire gyakorolt klinikai hatásainak megítéléséhez ázsiai populációk esetén korlátozott irodalmi adat áll rendelkezésre.

### 5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Patkányban és majomban végzett nem klinikai jellegű vizsgálatokban a leggyakrabban megfigyelt hatások a 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 klopidogetrel terápiás adagjaival kezelt emberekben nem figyelték 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 figyelték meg, amikor klopidogetrelt 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 megfigyelték).

A klopidogetrelt 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 klopidogetrel enyhén késleltette az utódok fejlődését. Izotóppal jelzett klopidogetrellel 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

*Mag:*

mannit (E421)  
makrogol 6000  
mikrokristályos cellulóz  
hidrogénezett ricinusolaj  
kismértékben szubsztituált hidroxipropilcellulóz

*Bevonat:*

hipromellóz (E464)  
laktóz monohidrát  
triacetin (E1518)  
titán-dioxid (E171)  
vörös vas-oxid (E172)

*Fényesítő anyag:*

karnauba viasz

### 6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

### 6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

#### **6.4 Különleges tárolási előírások**

PVC/PVDC/Alu buboréksomagolásban legfeljebb 30°C-on tárolandó.

Alu/Alu buboréksomagolásban ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

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

##### Clopidogrel Zentiva 75 mg filmtabletta

7, 14, 28, 30, 50, 84, 90 és 100 filmtablettát tartalmazó PVC/PVDC/Alumínium buboréksomagolásban vagy alumínium buboréksomagolásban, dobozban.

50 × 1 filmtablettát tartalmazó adagonként perforált PVC/PVDC/alumínium buboréksomagolásban vagy alumínium buboréksomagolásban, dobozban.

##### Clopidogrel Zentiva 300 mg filmtabletta

4 × 1, 10 × 1, 30 × 1 és 100 × 1 filmtabletta adagonként perforált alumínium buboréksomagolást tartalmazó dobozban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

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

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

### **7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

Zentiva k.s.

U kabelovny 130

102 37 Prague 10

Csehország

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

##### Clopidogrel Zentiva 75 mg filmtabletta

EU/1/08/465/001 – 14 filmtabletta PVC/PVDC/Alu buboréksomagolásban dobozonként

EU/1/08/465/002 – 14 filmtabletta Alu/Alu buboréksomagolásban dobozonként

EU/1/08/465/003 – 28 filmtabletta PVC/PVDC/Alu buboréksomagolásban dobozonként

EU/1/08/465/004 – 28 filmtabletta Alu/Alu buboréksomagolásban dobozonként

EU/1/08/465/005 – 30 filmtabletta PVC/PVDC/Alu buboréksomagolásban dobozonként

EU/1/08/465/006 – 30 filmtabletta Alu/Alu buboréksomagolásban dobozonként

EU/1/08/465/007 – 50 × 1 filmtabletta PVC/PVDC/Alu buboréksomagolásban dobozonként

EU/1/08/465/008 – 50 × 1 filmtabletta Alu/Alu buboréksomagolásban dobozonként

EU/1/08/465/009 – 84 filmtabletta PVC/PVDC/Alu buboréksomagolásban dobozonként

EU/1/08/465/010 – 84 filmtabletta Alu/Alu buboréksomagolásban dobozonként

EU/1/08/465/011 – 90 filmtabletta PVC/PVDC/Alu buboréksomagolásban dobozonként

EU/1/08/465/012 – 90 filmtabletta Alu/Alu buboréksomagolásban dobozonként

EU/1/08/465/013 – 100 filmtabletta PVC/PVDC/Alu buboréksomagolásban dobozonként

EU/1/08/465/014 – 100 filmtabletta Alu/Alu buboréksomagolásban dobozonként

EU/1/08/465/018 - 7 filmtabletta PVC/PVDC/Alu buboréksomagolásban dobozonként

EU/1/08/465/019 - 7 filmtabletta Alu/Alu buboréksomagolásban dobozonként

EU/1/08/465/021 - 50 filmtabletta PVC/PVDC/Alu buboréksomagolásban dobozonként

Clopidogrel Zentiva 300 mg filmtabletta

EU/1/08/465/015 4 × 1 filmtabletta adagonként perforált alumínium buboréksomagolásban, dobozban

EU/1/08/465/016 30 × 1 filmtabletta adagonként perforált alumínium buboréksomagolásban, dobozban

EU/1/08/465/017 100 × 1 filmtabletta adagonként perforált alumínium buboréksomagolásban, dobozban

EU/1/08/465/020 10 × 1 filmtabletta adagonként perforált alumínium buboréksomagolásban, dobozban

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

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2008. július 16.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2012. december 17.

**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 GYÁRTÓK**
- 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 GYÁRTÓK**

### A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

- Clopidogrel Zentiva 75 mg filmtabletta

Sanofi Winthrop Industrie  
1, rue de la Vierge  
Ambarès & Lagrave  
F-33565 Carbon Blanc cedex  
Franciaország

Delpharm Dijon  
6, Boulevard de l'Europe  
F-21800 Quétigny  
Franciaország

S.C. Zentiva S.A.  
B-dul Theodor Pallady nr. 50, sector 3,  
032266 Bukarest  
Románia

- Clopidogrel Zentiva 300 mg filmtabletta

Sanofi Winthrop Industrie  
1, rue de la Vierge  
Ambarès & Lagrave  
F-33565 Carbon Blanc cedex  
Franciaország

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

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

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

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

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

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

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

- **Kockázatkezelési terv**

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

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

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

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

## **A. CÍMKESZÖVEG**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### KÜLSŐ DOBOZ

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Clopidogrel Zentiva 75 mg filmtabletta  
klopidogrel

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

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

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

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

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

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

Legfeljebb 30°C-on tárolandó (PVC/PVDC/Alu buboréksomagolásban)

Vagy Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást (Alu/Alu buboréksomagolásban)

## **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**

Zentiva k.s.  
U kabelovny 130  
102 37 Prague 10  
Csehország

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

EU/1/08/465/001 – 14 filmtabletta  
EU/1/08/465/002 – 14 filmtabletta  
EU/1/08/465/003 – 28 filmtabletta  
EU/1/08/465/004 – 28 filmtabletta  
EU/1/08/465/005 – 30 filmtabletta  
EU/1/08/465/006 – 30 filmtabletta  
EU/1/08/465/007 – 50 × 1 filmtabletta  
EU/1/08/465/008 – 50 × 1 filmtabletta  
EU/1/08/465/009 – 84 filmtabletta  
EU/1/08/465/010 – 84 filmtabletta  
EU/1/08/465/011 – 90 filmtabletta  
EU/1/08/465/012 – 90 filmtabletta  
EU/1/08/465/013 – 100 filmtabletta  
EU/1/08/465/014 – 100 filmtabletta  
EU/1/08/465/018 – 7 filmtabletta  
EU/1/08/465/019 – 7 filmtabletta  
EU/1/08/465/021 – 50 filmtabletta

## **13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.: {szám}

## **14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

## **15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

|                                                     |
|-----------------------------------------------------|
| <b>16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK</b> |
|-----------------------------------------------------|

Clopidogrel Zentiva 75 mg

|                                           |
|-------------------------------------------|
| <b>17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD</b> |
|-------------------------------------------|

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

|                                                 |
|-------------------------------------------------|
| <b>18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA</b> |
|-------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK****(7, 14, 28 és 84 tablettát tartalmazó buborékcsomagolás)****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Clopidogrel Zentiva 75 mg tableta  
klopidogrel

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Zentiva k.s.

**3. LEJÁRATI IDŐ**

Felh.:

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.: {szám}

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

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

**30, 50, 50 × 1, 90 és 100 tablettát tartalmazó buborékcsomagolás**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Clopidogrel Zentiva 75 mg tableta  
klopidogrel

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Zentiva k.s.

**3. LEJÁRATI IDŐ**

Felh.:

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.: {szám}

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### KÜLSŐ DOBOZ

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Clopidogrel Zentiva 300 mg filmtabletta  
klopidogrel

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

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

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

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

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

4 × 1 db filmtabletta  
30 × 1 db filmtabletta  
100 × 1 db filmtabletta  
10 × 1 db filmtabletta

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

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

#### 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****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**

Zentiva k.s.  
U kabelovny 130  
102 37 Prague 10  
Csehország

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

EU/1/08/465/015 4 × 1 filmtabletta  
EU/1/08/465/016 30 × 1 filmtabletta  
EU/1/08/465/017 100 × 1 filmtabletta  
EU/1/08/465/020 10 × 1 filmtabletta

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.: {szám}

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

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

Clopidogrel Zentiva 300 mg

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

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

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

|                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------|
| <b>4 × 1, 10 × 1, 30 × 1, 100 × 1 tablettát tartalmazó buborékcsoomagolás</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------|

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

Clpidogrel Zentiva 300 mg tablett  
kpidogrel

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

Zentiva k.s.

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

Felh.:

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

Gy.sz.: {szám}

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

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

### Clopidogrel Zentiva 75 mg filmtabletta klopidogrel

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

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

#### A betegtájékoztató tartalma

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

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

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

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

Clopidogrel Zentiva-t írtak fel Önnek a vérrögképződés megakadályozása, valamint a fenti súlyos események kockázatának csökkentése érdekében, mert

- az artériák elmeszesedtek (az állapotot ateroszklerózisnak is nevezik),
- szívrohama, szélütése volt, vagy úgynevezett perifériás artériás betegsége van, vagy
- súlyos mellkasi fájdalom volt, ami „instabil angina” vagy „miokardiális infarktus” (szívroham) néven ismert. Ezen állapot kezeléseként, orvosa 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 vérrögképződés megakadályozására is használnak).
- a szélütés (sztrók/átmeneti agyi keringési zavar) rövid időn belül megszűnő tünetei vagy vérkeringési zavar okozta enyhe szélütés jelentkezett Önnél. Kezelőorvosa az első 24 órában acetilszalicilsavat is rendelhet Önnek.
- szívritmuszavara van, amelyet „pitvarfibrilláció”-nak neveznek, és nem szedhet „orális antikoaguláns” néven ismert gyógyszereket (K-vitamin-antagonisták), amelyek megelőzik az új vérrögök képződését, és megakadályozzák a már meglévők további növekedését. Orvosának tájékoztatnia kell Önt, hogy ennek az állapotnak a kezelésében az „orális antikoagulánsok” hatékonyabbak, mint az acetilszalicilsav vagy a Clopidogrel Zentiva és acetilszalicilsav kombináció. Orvosának a Clopidogrel Zentiva-t és az acetilszalicilsavat együtt kell felírnia Önnek abban az esetben, ha nem szedhet „orális antikoagulánsokat”.

## **2. Tudnivalók a Clopidogrel Zentiva szedése előtt**

### **Ne szedje a Clopidogrel Zentiva-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 Zentiva szedésének elkezdése előtt keresse fel kezelőorvosát.

### **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

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

- ha vérzés veszélye áll fenn:
  - o ami belső vérzés (például gyomorfekély) kockázatát jelentő kóros állapot
  - o olyan vérképzőszervi betegség, ami belső vérzést idézhet elő (vérzés a szervezet bármelyik szövetében, szervében vagy ízületében)
  - o friss, súlyos sérülés
  - o friss sebészeti beavatkozás (fogászati is)
  - o 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 Zentiva-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, tühegnyi pontok formájában jelentkezik, megmagyarázhatatlan, különleges fáradtsággal, zavartsággal és a bőr vagy szemek sárgás elszíneződésével (sárgaság) együtt, vagy ezen tünetek nélkül is (lásd 4. pont „Lehetséges mellékhatások”).
- Ha megvágja magát vagy megsérül, a szokásosnál kicsit hosszabb ideig tarthat, hogy a vérzés elálljon. Ez a gyógyszer hatásával függ össze, mert az gátolja a vérrögök kialakulását. Kisebb vágások, sérülések esetén, például megvágja magát valamivel, akár borotválkozás közben is, ennek nincs különösebb jelentősége. Ugyanakkor, ha vérzése miatt aggódik, azonnal keresse fel kezelőorvosát (lásd 4. pont „Lehetséges mellékhatások”).
- Kezelőorvosa vérvizsgálatot rendelhet el.

### **Gyermekek és serdülők**

Ne adja ezt a gyógyszert gyermekeknek, mert nem hat.

### **Egyéb gyógyszerek és a Clopidogrel Zentiva**

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

Néhány gyógyszer befolyásolhatja a Clopidogrel Zentiva 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 vérrögzépződést 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 szerotoninvisszavétel-gátló gyógyszerek (a teljesség igénye nélkül például a fluoxetin vagy fluvoxamin), amiket általában a depresszió kezelésére alkalmaznak.
  - o rifampicin (súlyos fertőzések kezelésére)
- gyomorpanaszainak kezelésére omeprazolt vagy ezomeprazolt szed,
- flukonazolt vagy vorikonazolt kap gombás fertőzések kezelésére,
- efavirenzet vagy egyéb, retrovírus-ellenes gyógyszereket kap [HIV (emberi immunhiány-előidéző vírus) fertőzés kezelésére],
- karbamazepint kap az epilepszia bizonyos formájának a kezelésére,
- moklobemidet, a depresszió kezelésére használatos gyógyszert kap,
- cukorbetegség kezelésére repaglinidet szed,
- daganatos betegség kezelésére paklitaxel-kezelést kap,
- opioidok: a klopido-grel-kezelés alatt tájékoztassa kezelőorvosát, mielőtt bármilyen opioid gyógyszert ír fel Önnek (súlyos fájdalom kezelésére),
- rozuvasztatin (koleszterinszint csökkentésére).

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

### **Az étel és az ital hatása a Clopidogrel Zentiva-ra**

A Clopidogrel Zentiva éhgyomorra és étkezés közben is bevehető.

### **Terhesség és szoptatás**

Terhesség alatt lehetőleg ne alkalmazza ezt a készítményt.

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

A készítmény alkalmazása alatt a szoptatás nem javasolt.

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

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

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

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

### **A Clopidogrel Zentiva laktózt tartalmaz**

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

### **A Clopidogrel Zentiva hidrogénezett ricinusolajat is tartalmaz**

Ez gyomorpanaszokat és hasmenést okozhat.

### **3. Hogyan kell szedni a Clopidogrel Zentiva-t**

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 Zentiva 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 Zentiva-adagot (1 vagy 2 darab 300 mg-os vagy 4 vagy 8 darab 75 mg-os tabletta) rendelhet. Ezt követően a javasolt adag egy 75 mg-os Clopidogrel Zentiva 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 Zentiva-t (egy darab 300 mg-os vagy 4 darab 75 mg-os tabletta) rendelhet. Ezt követően a javasolt adag egy 75 mg-os Clopidogrel Zentiva tabletta naponta egyszer és acetilszalicilsav 3 hétig, a fent leírtak szerint. Ezt követően kezelőorvosa, vagy csak Clopidogrel Zentiva-t vagy csak acetilszalicilsav-kezelést rendelhet.

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

#### **Ha az előírtnál több Clopidogrel Zentiva-t vett be**

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

#### **Ha elfelejtette bevenni a Clopidogrel Zentiva-t**

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

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

#### **Ha idő előtt abbahagyja a Clopidogrel Zentiva szedését**

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

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

### **4. Lehetséges mellékhatások**

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

**Azonnal keresse fel kezelőorvosát, ha:**

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

**A Clopidogrel Zentiva szedése során jelentkező leggyakoribb mellékhatás a vérzés.** A vérzés jelentkezhet gyomor vagy bélvérzés, bőrvérzés, vérömleny (szokatlan vérzés vagy bőr alatti véraláfutás), orrvérzés, vérvizelés formájában. Néhány esetben a szem bevérezését, koponyaüri vérzést, tüdő- vagy ízületi vérzést jelentettek.

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

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

**Az egyéb mellékhatások közé tartoznak:**

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

Hasmenés, hasi fájdalom, emésztési zavar vagy gyomorégés.

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

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

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 az ízérzés elvesztése.

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

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

Emellett kezelőorvosa eltéréseket észlelhet a vér és vizeletvizsgálati eredményeiben.

**Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a 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 Zentiva-t tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő (Felhasználható, Felh.:) után ne szedje a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

A tárolási körülményekre vonatkozóan olvassa el a dobozon feltüntetett információkat.

Ha a Clopidogrel Zentiva PVC/PVDC/Alu buboréksomagolásba csomagolt, legfeljebb 30°C-on tárolandó.

Ha a Clopidogrel Zentiva Alu/Alu buboréksomagolásba csomagolt, nem igényel különleges tárolást.

Ne alkalmazza gyógyszert, ha a bomlás látható jeleit észleli.

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

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz a Clopidogrel Zentiva?**

A készítmény hatóanyaga a klopido­gre­l. Minden tableta 75 mg klopido­gre­lt (hidro­gén-szulfát formájában) tartalmaz.

Egyéb összetevők (lásd 2. pont „A Clopidogrel Zentiva laktózt tartalmaz,” és „A Clopidogrel Zentiva hidrogénezett ricinusolajat is tartalmaz”):

- Tablettamag: mannit (E421), hidrogénezett ricinusolaj, mikrokristályos cellulóz, makrogol 6000 és kismértékben szubsztituált hidroxipropilcellulóz
- Bevonat: laktóz (tejcukor), hipromellóz (E464), triacetin (E1518), vörös vas-oxid (E172), titán-dioxid (E171)
- Fényesítő anyag: karnauba viasz

### **Milyen a Clopidogrel Zentiva külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

A Clopidogrel Zentiva 75 mg filmtabletta (tabletta) rózsaszín, kerek, mindkét oldalán domború, egyik oldalán „75”, másik oldalán „1171” mélynyomású jelzéssel ellátott filmbevonatú tabletták:

- 7, 14, 28, 30, 50, 84, 90 és 100 filmtablettát tartalmazó dobozban, PVC/PVDC/alumínium buboréksomagolásban vagy alumínium buboréksomagolásban,
- 50 × 1 filmtablettát tartalmazó adagonként perforált PVC/PVDC/alumínium buboréksomagolásban vagy alumínium buboréksomagolásban kerül forgalomba.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártók**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

Zentiva k.s.

U kabelovny 130

102 37 Prague 10

Csehország

Gyártók:

Sanofi Winthrop Industrie

1, Rue de la Vierge, Ambarès & Lagrave, F-33565 Carbon Blanc cedex, Franciaország  
vagy

Delpharm Dijon

6, Boulevard de l'Europe, F-21800 Quétigny, Franciaország

vagy  
S.C. Zentiva S.A.  
B-dul Theodor Pallady nr. 50, sector 3,  
032266 Bukarest  
Románia

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

**België/Belgique/Belgien**

Zentiva, k.s.  
Tél/Tel: +32 (78) 700 112  
PV-Belgium@zentiva.com

**България**

Zentiva, k.s.  
Тел: + 35924417136  
PV-Bulgaria@zentiva.com

**Česká republika**

Zentiva, k.s.  
Tel: +420 267 241 111  
PV-Czech-Republic@zentiva.com

**Danmark**

Zentiva Denmark ApS  
Tlf: +45 787 68 400  
PV-Denmark@zentiva.com

**Deutschland**

Zentiva Pharma GmbH  
Tel: +49 (0) 800 53 53 010  
PV-Germany@zentiva.com

**Eesti**

Zentiva, k.s.  
Tel: +372 52 70308  
PV-Estonia@zentiva.com

**Ελλάδα**

Zentiva, k.s.  
Τηλ: +30 211 198 7510  
PV-Greece@zentiva.com

**España**

Zentiva Spain S.L.U.  
Tel: +34 91 111 58 93  
PV-Spain@zentiva.com

**Lietuva**

Zentiva, k.s.  
Tel: +370 52152025  
PV-Lithuania@zentiva.com

**Luxembourg/Luxemburg**

Zentiva, k.s.  
Tél/Tel: +352 208 82330  
PV-Luxembourg@zentiva.com

**Magyarország**

Zentiva Pharma Kft.  
Tel.: +36 1 299 1058  
PV-Hungary@zentiva.com

**Malta**

Zentiva, k.s.  
Tel: +356 2034 1796  
PV-Malta@zentiva.com

**Nederland**

Zentiva, k.s.  
Tel: +31 202 253 638  
PV-Netherlands@zentiva.com

**Norge**

Zentiva Denmark ApS  
Tlf: +45 787 68 400  
PV-Norway@zentiva.com

**Österreich**

Zentiva, k.s.  
Tel: +43 720 778 877  
PV-Austria@zentiva.com

**Polska**

Zentiva Polska Sp. z o.o.  
Tel: + 48 22 375 92 00  
PV-Poland@zentiva.com

**France**

Zentiva France  
Tél: +33 (0) 800 089 219  
PV-France@zentiva.com

**Hrvatska**

Zentiva d.o.o.  
Tel: +385 1 6641 830  
PV-Croatia@zentiva.com

**Ireland**

Zentiva, k.s.  
Tel: +353 818 882 243  
PV-Ireland@zentiva.com

**Ísland**

Zentiva Denmark ApS  
Sími: +354 539 5025  
PV-Iceland@zentiva.com

**Italia**

Zentiva Italia S.r.l.  
Tel: +39 800081631  
PV-Italy@zentiva.com

**Κύπρος**

Zentiva, k.s.  
Τηλ: +30 211 198 7510  
PV-Cyprus@zentiva.com

**Latvija**

Zentiva, k.s.  
Tel: +371 67893939  
PV-Latvia@zentiva.com

**Portugal**

Zentiva Portugal, Lda  
Tel: +351210601360  
PV-Portugal@zentiva.com

**România**

ZENTIVA S.A.  
Tel: +4 021.304.7597  
PV-Romania@zentiva.com

**Slovenija**

Zentiva, k.s.  
Tel: +386 360 00 408  
PV-Slovenia@zentiva.com

**Slovenská republika**

Zentiva, a.s.  
Tel: +421 2 3918 3010  
PV-Slovakia@zentiva.com

**Suomi/Finland**

Zentiva Denmark ApS  
Puh/Tel: +358 942 598 648  
PV-Finland@zentiva.com

**Sverige**

Zentiva Denmark ApS  
Tel: +46 840 838 822  
PV-Sweden@zentiva.com

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ, hónap}**

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

## Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

### Clopidogrel Zentiva 300 mg filmtabletta

klopidogrel

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

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

#### A betegájékoztató tartalma:

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

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

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

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

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

- az artériák elmeszesedtek (az állapotot ateroszklerózisnak is nevezik),
- szívrohama, szélütése volt, vagy úgynevezett perifériás artériás betegsége van, vagy
- súlyos mellkasi fájdalom volt, ami „instabil angina” vagy „miokardiális infarktus” (szívroham) néven ismert. Ezen állapot kezeléseként, orvosa 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 vérrögképződés megakadályozására is használnak).
- a szélütés (sztrók/átmeneti agyi keringési zavar) rövid időn belül megszűnő tünetei vagy vérkeringési zavar okozta enyhe szélütés jelentkezett Önnél. Kezelőorvosa az első 24 órán acetilszalicilsavat is rendelhet Önnek.
- szívritmuszavara van, amelyet „pitvarfibrilláció”-nak neveznek, és nem szedhet „orális antikoaguláns” néven ismert gyógyszereket (K-vitamin-antagonisták), amelyek megelőzik az új vérrögök képződését, és megakadályozzák a már meglévők további növekedését. Kezelőorvosának tájékoztatnia kell Önt, hogy ennek az állapotnak a kezelésében az „orális antikoagulánsok” hatékonyabbak, mint az acetilszalicilsav vagy a Clopidogrel Zentiva és acetilszalicilsav kombináció. Kezelőorvosának a Clopidogrel Zentiva-t és az acetilszalicilsavat együtt kell felírnia Önnek abban az esetben, ha nem szedhet „orális antikoagulánsokat”.

## 2. Tudnivalók a Clopidogrel Zentiva szedése előtt

### Ne szedje a Clopidogrel Zentiva-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 Zentiva szedésének elkezdése előtt keresse fel kezelőorvosát.

### Figyelmeztetések és óvintézkedések

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

- ha vérzés veszélye áll fenn:
  - o ami belső vérzés (például gyomorfekély) kockázatát jelentő kóros állapot
  - o olyan vérképzőszervi betegség, ami belső vérzést idézhet elő (vérzés a szervezet bármelyik szövetében, szervében vagy ízületében)
  - o friss, súlyos sérülés
  - o friss sebészeti beavatkozás (fogászati is)
  - o 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 Zentiva-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 trombocitopénias trombotikus purpura), mint a láz és a bőrbevérzés, mely a bőr alatt apró, piros, tühegnyi pontok formájában jelentkezik, megmagyarázhatatlan, különleges fáradtsággal, zavartsággal és a bőr vagy szemek sárgás elszíneződésével (sárgaság) együtt vagy ezen tünetek nélkül is (lásd 4. pont „Lehetséges mellékhatások”).
- Ha megvágja magát vagy megsérül, a szokásosnál kicsit hosszabb ideig tarthat, hogy a vérzés elálljon. Ez a gyógyszer hatásával függ össze, mert az gátolja a vérrögök kialakulását. Kisebb vágások, sérülések esetén, például megvágja magát valamivel, akár borotválkozás közben is, ennek nincs különösebb jelentősége. Ugyanakkor, ha vérzése miatt aggódik, azonnal keresse fel kezelőorvosát (lásd 4. pont „Lehetséges mellékhatások”).
- Kezelőorvosa vérvizsgálatot rendelhet el.

### Gyermekek és serdülők

Ne adja ezt a gyógyszert gyermekeknek, mert nem hat.

### Egyéb gyógyszerek és a Clopidogrel Zentiva

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

Néhány gyógyszer befolyásolhatja a Clopidogrel Zentiva 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 gyulladással állapotainak kezelésére használnak,
- o heparin, vagy bármely egyéb injekciós véralvadásgátló gyógyszer kap,
- o tiklopidin vagy más, a vérlemezék 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, retrovírus-ellenes gyógyszereket kap [HIV (emberi immunhiány-előidéző vírus) fertőzés kezelésére],
- karbamazepint kap az epilepszia bizonyos formájának a kezelésére,
- moklobemidet, a depresszió kezelésére használatos gyógyszert kap.
- cukorbetegség kezelésére repaglinidet szed,
- daganatos betegség kezelésére paklitaxel-kezelést kap,
- opioidok: a klopido-rel-kezelés alatt tájékoztassa kezelőorvosát, mielőtt bármilyen opioid gyógyszert ír fel Önnek (súlyos fájdalom kezelésére),
- rozuvasztatin (koleszterinszint csökkentésére).

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

### **Az étel és az ital hatása a Clopidogrel Zentiva-ra**

A Clopidogrel Zentiva éhgyomorra és étkezés közben is bevehető.

### **Terhesség és szoptatás**

Terhesség alatt lehetőleg ne alkalmazza ezt a készítményt.

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

A készítmény alkalmazása alatt a szoptatás nem javasolt.

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

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

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

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

### **A Clopidogrel Zentiva laktózt tartalmaz**

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

### **A Clopidogrel Zentiva hidrogénezett ricinusolajat is tartalmaz**

Ez gyomorpanaszokat és hasmenést okozhat.

### 3. Hogyan kell szedni a Clopidogrel Zentiva-t

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 Zentiva 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 Zentiva adagot (1 vagy 2 darab 300 mg-os vagy 4 vagy 8 darab 75 mg-os tabletta) rendelhet. Ezt követően a javasolt adag egy 75 mg-os Clopidogrel Zentiva 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 Zentiva-t (egy darab 300 mg-os vagy 4 darab 75 mg-os tabletta) rendelhet. Ezt követően a javasolt adag egy 75 mg-os Clopidogrel Zentiva tabletta naponta egyszer és acetilszalicilsav 3 hétig, a fent leírtak szerint. Ezt követően kezelőorvosa, vagy csak Clopidogrel Zentiva vagy csak acetilszalicilsav-kezelést rendelhet.

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

#### **Ha az előírtnál több Clopidogrel Zentiva-t vett be**

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

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

### 4. Lehetséges mellékhatások

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

#### **Azonnal keresse fel kezelőorvosát, ha:**

- láz, fertőzés tünetei vagy nagyfokú fáradtság jelentkezik. Ezeknek a hátterében bizonyos vérszámok ritkán előforduló csökkenése állhat.
- májműködés zavarára utaló tünetek jelentkeznek, mint például a bőr és/vagy a szem sárgás elszíneződése (sárgaság), akár együttjárnak a bőr alatt apró, piros, tűhegynyi 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 Zentiva szedése során jelentkező leggyakoribb mellékhatás a vérzés.** A vérzés jelentkezhet gyomor vagy bélvérzés, bőrvérzés, vérömleny (szokatlan vérzés vagy bőr alatti véráramlás), orrvérzés, vérvizelés formájában. Néhány esetben a szem bevérzését, koponyaüri vérzést, tüdő- vagy ízületi vérzést jelentettek.

### **Ha azt tapasztalja, hogy a Clopidogrel Zentiva szedése közben hosszabb ideig tart a vérzés**

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

### **Az egyéb mellékhatások közé tartoznak:**

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

Hasmenés, hasi fájdalom, emésztési zavar vagy gyomorégés.

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

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

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 az ízérzés elvesztése.

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

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

Emellett kezelőorvosa eltéréseket észlelhet a vér és vizeletvizsgálati eredményeiben.

### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell a Clopidogrel Zentiva-t tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buborékcsomagoláson feltüntetett lejárati idő után (Felhasználható, Felh.:) ne szedje a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

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

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

## 6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

### Mit tartalmaz a Clopidogrel Zentiva?

A készítmény hatóanyaga a klopido­grel. Minden tableta 300 mg klopido­grelt (hidrogén-szulfát formájában) tartalmaz.

Egyéb összetevők (lásd 2. pont „A Clopidogrel Zentiva laktózt tartalmaz, és „A Clopidogrel Zentiva hidrogénezett ricinusolajat is tartalmaz”:

- Tablettamag: mannit (E421), hidrogénezett ricinusolaj, mikrokristályos cellulóz, makrogol 6000 és kismértékben szubsztituált hidroxipropilcellulóz
- Bevonat: laktóz (tejcukor), hipromellóz (E464), triacetin (E1518), vörös vas-oxid (E172), titán-dioxid (E171)
- Fényesítő anyag: karnauba viasz

### Milyen a Clopidogrel Zentiva külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Clopidogrel Zentiva 300 mg ovális, rózsaszín, mindkét oldalán domború, egyik oldalán „300”, másik oldalán „1332” mélynyomású jelzéssel ellátott filmbevonatú tableta (tabletta).

A Clopidogrel Zentiva 4 × 1, 10 × 1, 30 × 1 és 100 × 1 filmtablettát tartalmazó dobozban, adagonként perforált alumínium buborékcsoomagolásban kerül forgalomba. Nem feltétlenül mindegyik kiszere­lés kerül kereskedelmi forgalomba.

### A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

Zentiva k.s.  
U kabelovny 130  
102 37 Prague 10  
Csehország

Gyártó

Sanofi Winthrop Industrie  
1, Rue de la Vierge, Ambarès & Lagrave, F-33565 Carbon Blanc cedex, Franciaország

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

#### **België/Belgique/Belgien**

Zentiva, k.s.  
Tél/Tel: +32 (78) 700 112  
PV-Belgium@zentiva.com

#### **Lietuva**

Zentiva, k.s.  
Tel: +370 52152025  
PV-Lithuania@zentiva.com

#### **България**

Zentiva, k.s.  
Тел: + 35924417136  
PV-Bulgaria@zentiva.com

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Zentiva, k.s.  
Tél/Tel: +352 208 82330  
PV-Luxembourg@zentiva.com

#### **Česká republika**

Zentiva, k.s.  
Tel: +420 267 241 111  
PV-Czech-Republic@zentiva.com

#### **Magyarország**

Zentiva Pharma Kft.  
Tel.: +36 1 299 1058  
PV-Hungary@zentiva.com

#### **Danmark**

Zentiva Denmark ApS  
Tlf: +45 787 68 400  
PV-Denmark@zentiva.com

#### **Malta**

Zentiva, k.s.  
Tel: +356 2034 1796  
PV-Malta@zentiva.com

**Deutschland**

Zentiva Pharma GmbH  
Tel: +49 (0) 800 53 53 010  
PV-Germany@zentiva.com

**Eesti**

Zentiva, k.s.  
Tel: +372 52 70308  
PV-Estonia@zentiva.com

**Ελλάδα**

Zentiva, k.s.  
Τηλ: +30 211 198 7510  
PV-Greece@zentiva.com

**España**

Zentiva Spain S.L.U.  
Tel: +34 91 111 58 93  
PV-Spain@zentiva.com

**France**

Zentiva France  
Tél: +33 (0) 800 089 219  
PV-France@zentiva.com

**Hrvatska**

Zentiva d.o.o.  
Tel: +385 1 6641 830  
PV-Croatia@zentiva.com

**Ireland**

Zentiva, k.s.  
Tel: +353 818 882 243  
PV-Ireland@zentiva.com

**Ísland**

Zentiva Denmark ApS  
Sími: +354 539 5025  
PV-Iceland@zentiva.com

**Italia**

Zentiva Italia S.r.l.  
Tel: +39 800081631  
PV-Italy@zentiva.com

**Κύπρος**

Zentiva, k.s.  
Τηλ: +30 211 198 7510  
PV-Cyprus@zentiva.com

**Latvija**

Zentiva, k.s.  
Tel: +371 67893939  
PV-Latvia@zentiva.com

**Nederland**

Zentiva, k.s.  
Tel: +31 202 253 638  
PV-Netherlands@zentiva.com

**Norge**

Zentiva Denmark ApS  
Tlf: +45 787 68 400  
PV-Norway@zentiva.com

**Österreich**

Zentiva, k.s.  
Tel: +43 720 778 877  
PV-Austria@zentiva.com

**Polska**

Zentiva Polska Sp. z o.o.  
Tel: + 48 22 375 92 00  
PV-Poland@zentiva.com

**Portugal**

Zentiva Portugal, Lda  
Tel: +351210601360  
PV-Portugal@zentiva.com

**România**

ZENTIVA S.A.  
Tel: +4 021.304.7597  
PV-Romania@zentiva.com

**Slovenija**

Zentiva, k.s.  
Tel: +386 360 00 408  
PV-Slovenia@zentiva.com

**Slovenská republika**

Zentiva, a.s.  
Tel: +421 2 3918 3010  
PV-Slovakia@zentiva.com

**Suomi/Finland**

Zentiva Denmark ApS  
Puh/Tel: +358 942 598 648  
PV-Finland@zentiva.com

**Sverige**

Zentiva Denmark ApS  
Tel: +46 840 838 822  
PV-Sweden@zentiva.com

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}**

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