

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Iscover 75 mg filmtabletta
Iscover 300 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Iscover 75 mg filmtabletta

75 mg klopido grelt tartalmaz filmtablettánként (hidrogén-szulfát formájában).

Ismert hatású segédanyagok:

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

Iscover 300 mg filmtabletta

300 mg klopido grelt 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.

Iscover 75 mg filmtabletta

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

Iscover 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 klopido grell 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 beültetésén átesett betegeket, acetilszalicilsav (ASA) kezeléssel kombinálva.
 - ST-elevációval járó akut myocardialis infarctusban acetilszalicilsavval (ASA) kombinálva a percutan coronaria beavatkozáson (beleértve a stent-beültetésen) áteső vagy a trombolitikus/fibrinolyticus kezelésre alkalmas kezelt betegekben.

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

A klopido­gre­l-ASA kombináció indikációja:

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

Atherothromboticus és thromboemboliás események 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 javallott.

Részletesebb ismertetést lásd 5.1 pont

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

- Felnőttek és idősek

Iscover 75 mg filmtabletta

A klopido­gre­l egyszeri napi adagja 75 mg.

Iscover 300 mg filmtabletta

Ez a 300 mg klopido­gre­lt tartalmazó tablettát telítő adagként alkalmazandó.

Akut coronaria szindrómában szenvedő betegeknél:

- ST-eleváció nélküli akut coronaria szindróma (instabil angina vagy non-Q myocardialis infarctus) esetén, a klopido­gre­l-kezelést vagy egyszeri 300 mg vagy egyszeri 600 mg telítő adaggal kell kezdeni. A 600 mg-os telítő adagot fontolóra lehet venni azoknál a 75 évesnél fiatalabb betegeknél, akiknél percutan coronaria intervenciót fognak végezni (lásd 4.4 pont). A klopido­gre­l-kezelést 75 mg napi egyszeri adaggal kell folytatni (napi 75-325 mg acetilszalicilsavval [ASA] kombinálva). Tekintettel arra, hogy az ASA magasabb adagjai nagyobb vérzési kockázattal jártak, nem ajánlott a 100 mg napi ASA dózist meghaladni. A kezelés optimális időtartamát még nem állapították meg pontosan. A klinikai vizsgálati adatok a 12 hónapon át történő adagolást támasztják alá, melynek során a legkedvezőbb hatást a 3. hónapban észlelték (lásd 5.1 pont).
- ST-elevációval járó akut myocardialis infarctus:
 - A trombolitikus/fibrinolyticus kezelésre alkalmas kezelt betegeknél a klopido­gre­l-kezelést 300 mg telítő adaggal kell kezdeni és 75 mg napi egyszeri adaggal kell folytatni, ASA-val kombinálva, trombolitikummal, vagy anélkül. Gyógyszeres kezelést kapó, 75 év feletti betegeknek a klopido­gre­l-kezelést telítő adag nélkül kell 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)
 - Tervezett percutan coronaria intervenció (PCI) esetén:
 - A klopido­gre­l-kezelést 600 mg telítő dózissal kell kezdeni az elsődlegesen PCI-n áteső betegeknél, és azoknál a betegeknél, akik a PCI-n a fibrinolyticus kezelést követően több mint 24 órával esnek át. 75 éves vagy annál idősebb betegeknél a 600 mg telítő dózist óvatosan kell alkalmazni (lásd 4.4 pont).

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

² National Institutes of Health Stroke Scale

- 300 mg telítő dózist kell azoknak a betegeknek adni, akik a PCI-n a fibrinolyticus kezelést követő 24 órán belül esnek át.

A klopido­gre­l-ke­ze­lést napi egyszere 75 mg-os dózisban kell folytatni napi 75–100 mg ASA-val egyútt. A kombinált kezelést a tünetek megjelenése után a lehető leghamarabb el kell kezdeni, és legalább 12 hónapig kell folytatni (lásd 5.1 pont).

Közepes vagy magas kockázatú TIA-ban vagy minor IS-ban szenvedő, felnőtt betegek­nél: Közepes vagy magas kockázatú TIA-ban (ABCD2 pontszám ≥ 4) vagy minor IS-ban (NIHSS ≤ 3) szenvedő, felnőtt betegek­nél telítő adagként 300 mg klopido­gre­l-t kell adni, ezt követően naponta egyszer 75 mg klopido­gre­l-t 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 thrombocytaaggregáció-gátló kezeléssel kell folytatni.

Pitvarfibrillációban szenvedő betegek­nél a klopido­gre­l-t napi egyszere 75 mg-os dózisban kell adni. A klopido­gre­l-rel kombinációban ASA (75-100 mg/nap) kezelést kell kezdeni, és azt tartósan alkalmazni (lásd 5.1 pont).

Ha kimaradt egy adag:

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

Különleges betegcsoportok

- **Idősek**

ST-eleváció nélküli akut coronaria szindrómában (instabil angina vagy Q-hullámmal nem járó myocardialis infarctus):

- A 600 mg-os telítő dózist fontolóra lehet venni azoknál a 75 évesnél fiatalabb betegek­nél, akiknél percutan coronaria intervenciót fognak végezni (lásd 4.4 pont).

ST-elevációval járó akut myocardialis infarctus:

- Trombolitikus/fibrinolyticus kezelésre alkalmas kezelt betegek: 75 évesnél idősebb betegek­nél a klopido­gre­l-ke­ze­lést telítő dózis nélkül kell elkezdni.

A PCI-n elsődlegesen áteső betegek­nél, és azoknál a betegek­nél, akik a PCI-n a fibrinolyticus kezelést követően több mint 24 órával esnek át:

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

- **Gyermekek és serdülők**

A klopido­gre­l hatásossági aggályokra való tekintettel gyermekek­nél nem alkalmazható (lásd 5.1 pont).

- **Vesekárosodás**

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

- **Májkárosodás**

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

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

Étkezés közben és étkezéstől függetlenül is bevehető.

4.3 Ellenjavallatok

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

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Vérzés és hematológiai betegségek és tünetek

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

Ha a betegen elektív sebészeti beavatkozást végeznek és a thrombocytáaggregáció-gátlás átmenetileg nem kívánatos, a klopidoogrel alkalmazását 7 nappal a műtét előtt abba kell hagyni. A betegeknek minden tervezett sebészeti beavatkozás és minden új gyógyszer szedésének megkezdése előtt tájékoztatniuk kell az orvosokat és fogorvosokat a klopidoogrel szedéséről. A klopidoogrel 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 klopidoogrel szedése esetén (önmagában vagy ASA-val kombinálva) és hogy bármilyen szokatlan vérzésről (hely és időtartam) be kell számolni a kezelőorvosnak.

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

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

Thromboticus thrombocytopeniás purpura (TTP)

Thromboticus thrombocytopeniás purpuráról (TTP) klopidoogrel 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 klopidoogrel-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 klopidoogrelt pedig abba kell hagyni.

Friss ischaemiás stroke

- *A kezelés megkezdése*
 - Akut, minor IS-ban vagy közepes vagy magas kockázatú TIA-ban szenvedő betegeknél a kettős thrombocytáaggregáció-gátló kezelést (klopidogrel+ASA) az eseményt követő 24 órán belül el kell kezdeni.
 - A rövidtávú, kettős thrombocytáaggregáció-gátló kezelés előnyeiről és kockázatairól nem állnak rendelkezésre adatok akut, minor IS-ban vagy közepes vagy magas kockázatú TIA-ban szenvedő olyan betegeknél, akiknek a kórtörténetében (nem traumás eredetű) intracranialis vérzés szerepel.
 - A nem minor IS-ban szenvedő betegeknél a 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 thrombocytáaggregáció-gátló kezelés nem ajánlott (lásd 4.1 pont).
- *A közelmúltban minor IS-en átesett, vagy közepes vagy magas kockázatú TIA-ban szenvedő olyan betegek, akiknél intervenció indikált vagy tervezett*
Nincsenek a kettős thrombocytáaggregáció-gátló kezelést alátámasztó adatok olyan betegek esetében, akiknél carotis endarterectomia vagy intravascularis thrombectomy indikált, vagy olyan betegek esetében, akiknél thrombolysist vagy thrombocytáaggregáció-gátló kezelést terveznek. A kettős thrombocytáaggregáció-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 thrombocytá-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, prazugrél) szembeni túlérzékenységre vonatkozó anamnézisének, 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 haematológiai keresztreakciók, mint például a thrombocytopenia és neutropenia. Azoknál a betegeknél, akiknél korábban allergiás reakció és/vagy hematológiai reakció alakult ki egy tienopiridinre, nagyobb lehet egy másik tienopiridinre adott ugyanolyan vagy másfajta reakció kialakulásának a kockázata. A tienopiridinekre ismert allergiás betegeknél a túlérzékenység jeleinek figyelése javasolt.

Veseelégtelenség

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

Májelégtelenség

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

Az Iscover laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, teljes laktáz-hiányban 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 együttadása nem ajánlott, mivel növelheti a vérzések erősségét (lásd 4.4 pont). Bár a napi 75 mg-os dózisban alkalmazott klopidogrel a hosszútávú warfarin-kezelésben részesülő betegeknél nem módosította az S-warfarin farmakokinetikáját vagy a Nemzetközi Normalizált Rátát (INR), de a hemosztázisra gyakorolt, egymástól független hatásuk következtében a klopidogrel és a warfarin együttes alkalmazása növeli a vérzéses szövödmények kialakulásának kockázatát.

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

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

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

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

Nem-szteroid gyulladásgátlók (NSAID-ok): egészséges önkéntesekkel végzett klinikai vizsgálatban klopidogrel és naproxén együttadása fokozta az okkult gastrointestinalis vérzést. Azonban, mivel más NSAID-okkal kölcsönhatás vizsgálatot nem végeztek, jelenleg nem tisztázott, hogy fennáll-e a gastrointestinalis vérzés fokozott kockázata minden NSAID esetén. Következésképpen a NSAID-okat beleértve a COX-2 gátlókat és a klopidogrelt óvatosan kell együtt adni (lásd 4.4 pont).

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

Egyéb együttadott gyógyszerek:

CYP2C19-induktorok

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

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

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

Protonpumpa-gátlók (PPI/proton pump inhibitors)

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

Ennek a far­ma­ko­kinetikai/far­ma­ko­diná­miai in­terakciónak a fő cardiovascularis e­se­mé­nye­kre vonatkozó klinikai jelentőségéről a meg­figye­lé­ses és klinikai vizsgálatok során ellentmondásos adatokat jelentettek. Óvatosságból az omeprazol vagy ezomeprazol klopido­gre­l­lel törté­nő együt­ta­dá­sa nem javasolt (lásd 4.4 pont).

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

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

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

Felerősített hatású, antiretrovirális ke­ze­lés (boosted anti-retroviral therapy, ART): A felerősített hatású, antiretrovirális ke­ze­lést (ART) kapó HIV be­te­ge­knél a vascularis e­se­mé­nye­k kockázata ma­gas.

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

Egyéb gyó­gy­szere­k:

Számos más klinikai vizsgálatot vé­ge­z­tek klopido­gre­l­lel és egyéb együt­ta­dott gyó­gy­szere­kkel a lehetséges far­ma­ko­diná­miai és far­ma­ko­kinetikai kölcsönhatások vizsgálatára. Nem figye­l­te­k meg klinikailag szignifikáns far­ma­ko­diná­miai kölcsönhatást, amikor klopido­gre­l­lel egy­ütt adtak atenolollal,

nifedipinnel illetve atenolollal és nifedipinnel együtt. Továbbá a klopido­gre­l farmakodinámiás hatását nem befolyásolta szignifikánsan fenobarbitál vagy ösztro­gén együt­ta­da­sa.

A digoxin vagy a teofillin farmakokinetikáját klopido­gre­l­lel történő együt­ta­da­sa nem változtatta meg. Antacidumok nem változtatták meg a klopido­gre­l felszívódásának mértékét.

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

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

A fent leírt specifikus gyógyszerkölsönhatásokon kívül, nem végeztek interakciós vizsgálatokat egyéb, az atherothromboticus betegségben szenvedő betegek által szedett szokásos gyógyszerekkel. Ugyanakkor a klinikai vizsgálatokba bevásztott betegek különféle együt­ta­da­st adott gyógyszeres kezelésben részesültek, mely magába foglalta a diuretikumokat, béta-blokkolókat, ACE-inhibitorokat, kalciumantagonistákat, koleszterinszint-csökkentő gyógyszereket, coronaria-vazodilatátorokat, antidiabetikumokat (inzulint is), antiepileptikumokat és GPIIb/IIIa antagonistákat, bizonyítottan klinikailag jelentős nemkívánatos interakciók nélkül.

Ugyanúgy, mint más orális P2Y₁₂-gátlók esetén, az opioid agonsiták együt­tes alkalmazása késleltetheti és csökkentheti a klopido­gre­l felszívódását, feltehetően a lassult gyomorürülés miatt. Ennek klinikai jelentősége nem ismert. Megfontolandó a thrombocytaaggregáció-gátló parenterális formájának alkalmazása akut coronaria szindróma esetén olyan betegeknél, akiknél morfin vagy más opioid agonista alkalmazására is szükség van.

Rozuvasztatin: A rozuvasztatin expozíció emelkedését figyelték meg klopido­gre­l­lel 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. Az Iscover-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 klopido­drel 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 klopido­drel 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 klopido­drellel vagy az ASA-val kezelt betegeknél a vérzések teljes előfordulási gyakorisága 9,3% volt. A súlyos esetek előfordulási gyakorisága hasonló volt a klopido­drel és az ASA esetében.

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

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

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

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

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

Mellékhatások táblázatos összefoglalója

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

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

Szervrendszer	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka, nem ismert*
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek		Thrombocytopenia, leukopenia, eosinophilia	Neutropenia beleértve a súlyos neutropeniát is	Thromboticus thrombocytopeniás purpura (TTP) (lásd 4.4 pont), aplasticus anaemia, pancytopenia, súlyos thrombocytopenia, szerzett haemophilia A, granulocytopenia, anaemia
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek				Klopidogrellel szemben jelentkező túlérzékenységi reakció során előforduló Kounis szindróma (allergiás eredetű vasospasticus angina / allergiás eredetű myocardialis infarctus)
Immunrendszeri betegségek és tünetek				Szérumbetegség, anafilaktoid reakciók, tienopiridinek (mint a tiklopidin, a prasugrel) közötti kereszt-reaktív gyógyszer túlérzékenység (lásd 4.4 pont)*, inzulin autoimmun szindróma, ami súlyos hypoglycaemiához vezethet, különösen HLA DRA4 altípusú betegeknel (gyakoribb a japán populációban)*
Pszichiátriai kórképek				Hallucinációk, konfúzió
Idegrendszeri betegségek és tünetek		Intracranialis vérzés (néhány esetben halálos kimenetelt jelentettek) fejfájás, paraesthesia, szédülés		Ízérzés zavara, ageusia
Szembetegségek és szemészeti tünetek		Szemvérzés (kötőhártya, szem, retina)		
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei			Forgó jellegű szédülés	
Érbetegségek és tünetek	Haematoma,			Súlyos vérzés, műtéti sebek vérzése, vasculitis, hypotensio

Szervrendszer	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka, nem ismert*
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Orrvérzés			Légzőrendszeri vérzés (vérköpés, tüdővérzés) brochospasmus, interstitialis pneumonia, eosinophil pneumonia
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Gastrointestinalis vérzés, hasmenés, hasi fájdalom, emésztési zavar	Gyomorfekély és nyombélfekély, gastritis, hányás, hányinger, székrekedés, flatulentia	Retroperitonealis vérzés	Gastrointestinalis és retroperitonealis vérzés halálos kimenetellel, pancreatitis, colitis (beleértve az ulceratív és lymphocytás colitist), stomatitis
Máj- és epebetegségek illetve tünetek				Akut májelégtelenség, hepatitis, kóros májfunkciós vizsgálati eredmény
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Suffusio	Bőrkiütés, viszketés, bőrbevérzés (purpura)		Dermatitis bullosa (erythema multiforme, Stevens-Johnson szindróma, toxicus epidermalis necrolysis, akut generalizált exanthematosus pustulosis (AGEP)), angioödéma, gyógyszer-okozta túlérzékenységi szindróma, eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS), erythematosus vagy exfoliatív bőrkiütés, urticaria, ekzema és lichen planus
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek			Gynecomastia	
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

Szervrendszer	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka, nem ismert*
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		Megnyúlt vérzési idő, csökkent neutrofil- és thrombocytaszám		

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

Feltételezett mellékhatások bejelentése

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

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

4.9 Túladoagolás

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

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

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

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

Hatásmechanizmus

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

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

Farmakodinámiás hatások

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

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A klopidoogrel biztonságosságát és hatásosságát 7 kettős vak klinikai vizsgálatban értékelték, melyekbe több mint 100 000 beteget vontak be: a CAPRIE vizsgálat (a klopidoogrel és az ASA összehasonlítása), és a CURE, CLARITY, COMMIT, CHANCE, POINT és az ACTIVE-A vizsgálatok (a klopidoogrel 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 klopidoogrellel 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 klopidoogrel 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 klopidoogrel-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 klopidoogrel (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 klopidoogrel 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 klopidoogrel alkalmazása kevésbé volt előnyös, mint a ≤ 75 éves betegekben.

Mivel a CAPRIE vizsgálatot nem tervezték úgy, hogy a hatékonyságot az egyes alcsoportokban is vizsgálják, nem egyértelmű, hogy a relatív kockázat csökkenése az egyes állapotokban valóságos, vagy a véletlen eredménye.

Akut coronaria szindróma

A CURE vizsgálatban 12 562 ST-elevációval nem járó, akut coronaria szindrómás (instabil angina és non-Q myocardialis infarctus) beteget vizsgáltak, akiket az akut mellkasi fájdalom vagy az ischaemiának megfelelő klinikai tünetek jelentkezése után 24 órán belül választottak be a vizsgálatba. Azok a betegek feleltek meg a bevásztás követelményeinek, akik, új ischaemiára utaló EKG eltéréssel vagy legalább a normális felső határérték kétszereséig emelkedett szívizomenzim vagy troponin I vagy T szinttel kerültek felvételre. A betegeket randomizált módon klopidoogrellel (300 mg telítődózis, majd 75 mg/nap, $n=6259$) vagy placebóval ($n=6303$), és mindkét csoportot ASA (75-325 mg/nap) és más standard terápiával kombinálva kezelték. A betegek kezelése 1 évig tartott. A CURE-ban 823 (6,6%) beteg kapott GPIIb/IIIa receptor antagonistát is. A betegek több mint 90%-a részesült heparin kezelésben, és az együttadott heparin nem befolyásolta szignifikáns mértékben a klopidoogrel és placebocsoport között a vérzések relatív előfordulási arányát.

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

A betegek különböző alcsoportjaiban (pl. instabil angina, non-Q myocardialis infarctus, 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 klopidoogrelre 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 klopidoogrel 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 klopidoogrellel 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 klopidoogrel hatékonysága az alkalmazott ASA dózistól (75-325 mg/nap) függetlenül megfigyelhető.

ST- elevációval járó akut myocardialis infarctus

A klopidoogrel biztonságosságát és hatásosságát ST- elevációval járó akut myocardialis infarctusban (STEMI) szenvedő betegekben, 2 randomizált, placebokontrollos, kettős vak klinikai vizsgálatban, a CLARITY, a CLARITY prospektív alcsoport analízisében (CLARITY PCI), és a COMMIT vizsgálatokban értékelték.

A CLARITY vizsgálatban 3491 beteget vizsgáltak, akiknek 12 órán belüli, ST-elevációval járó myocardialis infarctusuk volt, és trombolitikus kezelést terveztek náluk. A betegek klopidoogrelt (300 mg telítő adag, majd 75 mg/nap, n=1752) vagy placebót (n=1739) kaptak, mindkettő ASA-val (150-325 mg telítő adag, majd 75-162 mg/nap), fibrinolitikus szerrel, és amikor az helyes volt, heparinnal kombinálva. A betegek követése 30 napig tartott. Az elsődleges összetett végpont egy, az infarctussal összefüggésben elzárt arteria kávének megjelenése az elbocsátás előtti angiogramon, vagy halál, vagy a coronarográfia előtti ismételt myocardialis infarctus volt. Azoknál a betegeknél, akiknél nem volt angiográfia, az elsődleges végpont a halál vagy az ismételt myocardialis infarctus volt a 8. napig vagy a kórházi elbocsátásig. A betegpopuláció 19,7%-a nő volt és 29,2%-a ≥ 65 éves. Összesen a betegek 99,7%-a részesült fibrinolitikus (fibrin-specifikus: 68,7%, nem fibrin-specifikus: 31,1%), 89,5% heparin, 78,7% béta-blokkoló, 54,7% ACE-gátló- és 63% sztatín-kezelésben.

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

A CLARITY PCI alcsoport analízisében 1863, PCI-n áteső STEMI beteg vett részt. A betegek­nél, akik a klopido­gre­lt 300 mg telítő dózisban (LD) kapták ($n=933$), a PCI-t követően szignifikánsan csökkent a cardiovascularis halál, a myocardialis infarctus vagy a stroke incidenciája azokhoz a betegek­hez képest, akik placebo­ból kaptak ($n=930$) (3,6% a klopido­gre­l-előkezelés esetén versus 6,2% a placebo esetén, OR: 0,54; 95%-os CI: 0,35-0,85; $p=0,008$). A klopido­gre­lt 300 mg telítő adagban kapó betegek­nél a PCI-t követő 30 nap során szignifikánsan csökkent a cardiovascularis halál, a myocardialis infarctus vagy a stroke incidenciája azokhoz a betegek­hez képest, akik placebo­ból kaptak (7,5% a klopido­gre­l-előkezelés esetén versus 12,0% a placebo esetén, OR: 0,59; 95%-os CI: 0,43-0,81; $p=0,001$). Ugyanakkor ez az összetett végpont a CLARITY teljes populációjában értékelve, nem volt statisztikailag szignifikáns másodlagos végpont. A két kezelés között nem figyeltek meg statisztikailag szignifikáns különbséget a súlyos vagy enyhe vérzések arányában (2,0% a klopido­gre­l-előkezelés esetén versus 1,9% a placebo esetén, $p > 0,99$). Ennek az analízisnek az eredményei alátámasztják a klopido­gre­l telítő dózisának korai alkalmazását STEMI-ben, és a klopido­gre­l-előkezelés rutinszerű kezelési stratégiáját PCI-n áteső betegek­nél.

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

A klopido­gre­l szignifikánsan, 7%-kal csökkentette a bármely okból bekövetkező halál relatív rizikóját ($p=0,029$) és az ismételt infarctus, stroke vagy halál kombinációjának relatív rizikóját 9%-kal ($p=0,002$), ami sorrendben 0,5%-os, illetve 0,9%-os abszolút csökkenést jelent. A kedvező hatás hasonló volt az életkor, a nemek és fibrinolitikummal kezelt vagy nem kezelt betegek esetén, és már 24 órán belül megfigyelhető volt.

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

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

Ebben a randomizált faktoriális vizsgálatban 25 086, akut coronaria szindrómában (ACS) szenvedő alany vett részt, akik­nél korai PCI-t terveztek. A betegek­et véletlenszerűen sorolták be vagy a kettős dózisú (600 mg az 1. napon, ezt követően 150 mg a 2–7. napon, majd 75 mg naponta) versus standard dózisú (300 mg az 1. napon, ezt követően 75 mg naponta) klopido­gre­l-kezelésre, vagy a nagy dózisú (300–325 mg naponta) versus kis dózisú (75–100 mg naponta) ASA-kezelésre. A 24 835 bevont ACS beteg­nél coronaria-angiográfia vizsgálatot végeztek, és 17 263 beteg esett át PCI-n. A 17 263, PCI-n átesett beteg­nél a standard dózisú kezeléssel összehasonlítva, a kettős dózisú klopido­gre­l-kezelés csökkentette az elsődleges végpont arányát (3,9% versus 4,5% korrigált RH= 0,86, 95%-os CI: 0,74-0,99, $p=0,039$) és szignifikánsan csökkentett a stent-trombózist (1,6% versus 2,3%, RH: 0,68; 95%-os CI: 0,55-0,85; $p=0,001$). Súlyos vérzés gyakrabban fordult elő a kettős dózisú, mint a standard dózisú klopido­gre­l-kezelés­nél (1,6% versus 1,1%, RH=1,41, 95%-os CI: 1,09-1,83, $p=0,009$). Ebben a vizsgálatban a klopido­gre­l 600 mg telítő dózis mindvégig hatásos volt a 75 éves vagy annál idősebb, és a 75 éves­nél fiatalabb betegek­nél.

ARMYDA-6 MI (*thrombocytáaggregáció-gátló kezelés a myocardialis károsodás csökkentésére angioplasztika során – myocardialis infarctus, The Antiplatelet therapy for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty - Myocardial Infarction*)

Ez a randomizált, prospektív, nemzetközi, multicentrikus vizsgálat a klopidozrel 600 mg-os telítődózisának előkezelésben történő alkalmazását értékelte a 300 mg-os klopidozrel telítő dózissal szemben, sürgős PCI előkészítésében STEMI-ben. A betegek a klopidozrel 600 mg-os telítő dózist (n=103) vagy a 300 mg-os telítő dózist (n=98) kapták a PCI előtt, majd 75 mg/nap dózis alkalmazását írták elő nekik a PCI utáni naptól legfeljebb 1 évig. A 600 mg klopidozrel telítő dózist kapó betegeknek jelentősen csökkent az infarktusz terület nagysága a 300 mg telítő dózist kapó betegekhez képest. Kevésbé volt gyakori a thrombolysis a G<3 fokozatú MI-ben PCI után a 600 mg telítő dózis esetén (5,8% versus 16,3%, p=0,031), javult a balkamrai ejekciós frakció (LVEF) a hazabocsátáskor (52,1 ±9,5% versus 48,8 ±11,3%, p=0,026), és kevesebb volt a 30 napon belül előforduló súlyos cardiovascularis nemkívánatos esemény (5,8% versus 15%, p=0,049). Nem figyeltek meg növekedést a vérzésben vagy a bemetszés helyén fellépő szövődmények tekintetében (másodlagos végpontok a 30. napon).

HORIZONS-AMI (*kimenetek harmonizálása revascularisatióval és stentekkel akut myocardialis infarctusban, Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction*)

Ezt a post-hoc elemző vizsgálatot annak értékelésére végezték, hogy a 600 mg-os klopidozrel telítő dózis gyorsabb és nagyobb gátlást biztosít-e a thrombocytá aktivációban. Az elemzés egy 600 mg-os telítő dózis hatását vizsgálta a 300 mg-oshoz képest a 30 napos klinikai kimenetelnél a fő vizsgálat 3311 betegénél (n=1153; 300 mg telítő dózist kapó csoport; n=2158; 600 mg telítő dózist kapó csoport) a szívkátéterezés előtt, amelyet 75 mg/nap dózis követett ≥6 hónapig a hazabocsátás után. Az eredmények a 30 napos, nem korrigált mortalitási arány (1,9% versus 3,1%, p=0,03), a reinfarctus (1,3% versus 2,3%, p=0,02) és a határozott vagy valószínű stent-trombózis (1,7% versus 2,8%, p=0,04) szignifikánsan alacsonyabb arányát mutatták a 600 mg telítő dózis mellett, magasabb vérzési arányok nélkül. Többváltozós analízissel a 600 mg telítő dózis független előrejelzője volt a 30 napos súlyos cardialis nemkívánatos események alacsonyabb arányának (RH: 0,72 [95%-os CI: 0,53–0,98], p=0,04). A (CABG-vel nem összefüggő) súlyos vérzések aránya 6,1% volt a 600 mg telítő dózist kapó csoportban, és 9,4% a 300 mg telítő dózist kapó csoportban (p=0,0005). Az enyhe vérzések aránya 11,3% volt a 600 mg telítő dózist kapó csoportban, és 13,8% a 300 mg telítő dózist kapó csoportban (p=0,03).

Hosszú távú (12 hónapos) klopidozrel + ASA kezelés STEMI betegeknek PCI-t követően

CREDO (*klopidozrel a megfigyelés alatti nemkívánatos események csökkentésére, Clopidogrel for the Reduction of Adverse Events During Observation*)

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

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

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

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

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

Az erősebb P2Y₁₂ gátló, ticagrelor és prasugrel adta klinikai előny, a pivotális vizsgálataikban a visszatérő ischaemiás események [köztük az akut és szubakut stent-trombózis (ST), a myocardialis infarctus, és a sürgős revascularisatio] szignifikáns csökkentésével függ össze. Bár az ischaemiás előny konzisztens volt az első évben, az ACS utáni visszatérő ischaemiás események újbóli előfordulásának nagyobb mértékű csökkenését figyelték meg a kezelés kezdetét követő napokban. Ezzel ellentétben, a post hoc elemzések az erősebb P2Y₁₂ gátlókkal kapcsolatos vérzési kockázat statisztikailag szignifikáns emelkedését mutatták, elsősorban a fenntartó fázisban, az ACS-t követő egy hónap után. A TOPIC és TROPICAL-ACS vizsgálatokat úgy tervezték, hogy azt vizsgálják, hogyan csökkenthetők a vérzési események a hatásosság fenntartása mellett.

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

Ebbe a vizsgáló által szponzorált, randomizált, nyílt vizsgálatba percutan coronaria intervenciót (PCI-t) igénylő ACS-ben szenvedő betegeket vontak be. Az első hónapban mellékhatást nem mutató, acetilszalicilsavat és egy erősebb P2Y₁₂ gátlót szedő betegeket, acetil-szalicilsav+klopidogetrel fix kombinációjára [deeszkalált kettős thrombocytaaggregáció-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 ≥ 2 fokozatú vérzések az ACS utáni 1 évben, 43 betegnél (13,4%) fordult elő a de-eszkalált DAPT csoportban és 85 betegnél (26,3%) a változatlan DAPT csoportban (p < 0,01). Ezt a statisztikailag szignifikáns különbséget nagyrészt a kevesebb vérzési esemény adta, az ischaemiás végpontokban eltérést nem jelentettek (p=0,36), míg a BARC kritériumok szerinti ≥ 2 fokozatú vérzések gyakorisága csökkent a deeszkalált DAPT csoportban (4,0%) a változatlan DAPT csoportban észlelt 14,9%-hoz képest (p < 0,01). BARC

kritériumok szerinti vérzési események 30 betegnél (9,3%) jelentkeztek a deeszkalált DAPT csoportban és 76 betegnél (23,5%) a változatlan DAPT csoportban ($p < 0,01$).

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

Ebbe a randomizált, nyílt vizsgálatba 2610 biomarker pozitív, sikeres PCI-n átesett, ACS-ben szenvedő beteget vontak be. A betegek ASA-val kombinációban (< 100 mg/nap), randomizáltan vagy 5 vagy 10 mg/nap prasugrelt (0-14 napig) ($n=1306$), vagy 5 vagy 10 mg/nap prasugrelt (0-7 napig) majd 75 mg/napra deeszkalált adag klopidogetrelt (8-14 napig) ($n=1304$) kaptak. A 14. napon thrombocytá-funkciós vizsgálatot végeztek. A csak prasugrelt kapó betegek kezelését folytatták még 11,5 hónapig.

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

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

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

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

CHANCE (*Clopidogrel in High-risk patients with Acute Non-disabling Cerebrovascular Events; klopidogetrel 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 ≥ 4) vagy akut, minor stroke-ban (NIHSS ≤ 3) szenvedtek. Mindkét csoport beteget nyílt módon (a kezelőorvos döntése alapján 75-300 mg) ASA-t kaptak az 1. napon. A klopidogetrel-ASA kombinációra randomizált betegek 300 mg telítő adag klopidogetrelt kaptak az 1. napon, melyet 75 mg klopidogetrel 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-klopidogetrelt 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 klopidogetrel-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 klopidogetrel-ASA csoportban 204 betegnél (7,9%) jelentkezett, míg az ASA-csoportban 295 betegnél (11,4%), (RH: 0,67; 95%-os CI: 0,56-0,81; $P<0,001$). Vérzéses stroke 8 betegnél (0,3%) jelentkezett

mindkét csoportban. Közepesen súlyos vagy súlyos vérzés 7 betegnél (0,3%) jelentkezett a klopido-rel-ASA csoportban és 8 betegnél (0,3%) az ASA-csoportban (P=0,73). A bármilyen vérzéses esemény előfordulásának aránya 2,3% volt a klopido-rel-ASA csoportban és 1,6% az ASA-csoportban (RH: 1,41; 95%-os CI: 0,95-2,10; P=0,09).

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

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

Az elsődleges hatásossági végpont a major ischaemiás események (az IS, a MI, vagy a halál, melynek hátterében vascularis ischaemiás esemény állt) előfordulása volt a 90. napon. Ez a klopido-rel-ASA csoportban 121 betegnél (5,0%) fordult elő, míg az ASA-csoportban 160 betegnél (6,5%), (relatív hazard [RH]: 0,75; 95%-os konfidencia intervallum [CI]: 0,590-0,95; P=0,02). Az IS, ami másodlagos végpont volt, a klopido-rel-ASA csoportban 112 betegnél (4,6%) jelentkezett, míg az ASA-csoportban 155 betegnél (6,3%), (RH: 0,72; 95%-os CI: 0,56-0,92; P=0,01). Major vérzés, ami elsődleges biztonságossági végpont volt, a klopido-rel-ASA csoportban 2432 betegből 23-nál (0,9%), míg az ASA-csoportban 2449 betegből 10-nél (0,4%) jelentkezett (RH: 2,32; 95%-os CI: 1,10-4,87; P=0,02). Minor vérzéses esemény a klopido-rel-ASA csoportban 40 betegnél (1,6%), míg az ASA-csoportban 13 betegnél (0,5%) jelentkezett (RH: 3,12; 95%-os CI: 1,67-5,83; P < 0,001).

A CHANCE és a POINT vizsgálat időközi elemzése

A kettős thrombocyt-aggregáció-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 thrombocyt-aggregáció-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- és ASA-kezelés.

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

Az ACTIVE vizsgálatba dokumentált pitvarfibrillációban szenvedő betegeket randomizáltak, akiknél vagy állandósult pitvarfibrilláció állt fenn, vagy akiknél az utóbbi 6 hónap során legalább két alkalommal jelentkezett átmeneti pitvarfibrilláció, illetve anamnézisükben a következők közül még legalább egy kockázati tényező szerepelt: 75 éves vagy annál magasabb életkor, illetve 55 és 74 év közötti életkor és emellett vagy gyógyszeres kezelést igénylő cukorbetegség, vagy korábbi, dokumentált myocardialis infarctus vagy dokumentált koszorúér-betegség, kezelt szisztémás magas vérnyomás, korábbi stroke, átmeneti agyi keringésszavar (TIA) vagy nem központi idegrendszeri szisztémás embolia; 45%-nál kisebb balkamrai ejekciós frakcióval járó balkamra diszfunkció, valamint dokumentált perifériás érbetegség. Az átlagos CHADS₂ (a pitvarfibrilláló betegeknél a stroke kockázatát jelző) pontszám 2,0 volt (tartomány: 0-6).

A betegek elsődleges kizárási kritériuma, az utóbbi hat hónapban előforduló pepticus fekélybetegség, korábbi intracerebrális vérzés, jelentős thrombocytopenia (vérlemezkeszám < 50 x 10⁹/l), klopido- 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 képzetlenség, az elesés, valamint a fejsérülés veszélye, illetve speciális vérzési kockázat miatt volt alkalmatlan a K-vitamin-antagonista kezelésre, a betegek 26%-ánál a kezelőorvos döntésének alapja az volt, hogy a beteg nem egyezett bele K-vitamin-antagonista szedésébe.

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

Azon betegek száma, akiknél bekövetkezett az elsődleges végpont (az első stroke, myocardialis infarctus, nem központi idegrendszeri szisztémás embolia vagy éreredetű halálozás bekövetkeztéig eltelt idő) 832 (22,1%) volt a klopido- + 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 hátterében elsősorban a stroke előfordulásának nagymértékű csökkenése áll.

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

Egy randomizált, kettős vak, párhuzamos csoportos vizsgálatban (CLARINET), 906, veleszületett cianózissal járó szívbetegségben szenvedő újszülöttet és csecsemőt, akiknél palliatív szisztémás-pulmonális arteriális shuntöt készítettek, úgy randomizáltak, hogy a műtétig második szakaszáig 0,2 mg/kg klopido­gre­l (n = 467) vagy placebo­­t (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 klopido­gre­l-csoportban és 90 [20,5%] a placebo­csoportban) (lásd 4.2 pont). A leggyakrabban jelentett mellékhatás a klopido­gre­l- 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 klopido­gre­l. A hosszú távú követés során nem merült fel új biztonságossági aggály.

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

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

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

Eloszlás

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

Biotranszformáció

A klopido­gre­l a máj nagymértékben metabolizálja. *In vitro* és *in vivo* a klopido­gre­l két fő anyagszere­vén­ten 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 klopido­gre­l először egy 2-oxo-klopido­gre­l intermedier metabolit­á­lakul át. A 2-oxo-klopido­gre­l intermedier metabolit ezt követő átalakulása egy aktív metabolitot, a klopido­gre­l 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 vérlemezke-aggregációt.

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

Elimináció

Embernél a ^{14}C -jelzett klopido­gre­l 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 klopido­gre­l 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-klopido­gre­l intermedier kialakításában érintett. A klopido­gre­l aktív metabolit farmakokinetikai és thrombocytáaggregáció-gátló hatása, amint az *ex vivo* thrombocytáaggregációs vizsgálatokban mérhető volt, függ a CYP2C19 genotípustól.

A CYP2C19*1 allél a teljes funkcionális metabolizmusért felelős, míg a CYP2C19*2 és a CYP2C19*3 allélek a nem funkcionális metabolizmusért felelősek. A gyengén metabolizáló fehér (85%) és ázsiai (99%) betegekben lévő, csökkent működésű allélek többségéért a CYP2C19*2 és CYP2C19*3 allélek a felelősek. További, a csökkent, illetve hiányzó metabolizmussal összefüggésbe hozható allélek a CYP2C19*4, *5, *6, *7 és *8. Egy gyengén metabolizáló beteg két, a fentiekben definiált, funkcióvesztéses alléllal rendelkezik. A gyengén metabolizáló genotípus publikált előfordulási gyakorisága a fehér populációban kb. 2%, a feketebőrűek között 4%, a kínaiak között pedig mintegy 14%. Vizsgálati módszerek rendelkezésre állnak a CYP2C19 genotípus meghatározására.

Egy keresztezett elrendezésű, 40 egészséges személyen akik közül 10-10 fő a négy CYP2C19-metabolizáló csoportba tartozott (nagyon gyorsan, extenzíven, közepesen és gyengén metabolizáló csoport) végzett klinikai vizsgálatban a 300 mg-os telítő dózist követő 75 mg/nap-os, illetve a 600 mg-os telítő dózist követő 150 mg/nap-os adag 5 napon át történő adása mellett (dinamikus egyensúlyi állapotban) értékelték a klopidozrel farmakokinetikáját és vérlemezékrekre gyakorolt hatását. A CYP2C19-et nagyon gyorsan, extenzíven és közepesen metabolizáló csoportok közt az aktívmetabolit-expozíció és az átlagos thrombocytáaggregáció-gátlás (IPA) tekintetében nem volt lényeges különbség. Az extenzíven metabolizálókhoz képest a gyengén metabolizálók esetén 63-71%-kal csökkent az aktív metabolit-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 extenzíven metabolizálókhoz képest a közepes mértékben metabolizálók esetén 28%-kal, a gyengén metabolizálók esetén pedig 72%-kal, míg a thrombocytáaggregáció-gátlás IPA-ban kifejezve (5 μ 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 metabolizálókhoz képest csak a gyengén metabolizálóknál észleltek emelkedett esemény-rátát.

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

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

Különleges betegcsoportok

A klopido­gre­l aktív me­ta­bo­lit­já­nak far­ma­ko­ki­ne­ti­ká­ja nem is­mert ezek­ben a kü­lön­le­ges be­te­gecso­portok­ban.

Vese­ká­ro­so­dás

A klopido­gre­l 75 mg dó­zi­sa­nak is­mé­te­lt ada­go­lá­sa után sú­lyos ve­se­be­te­gec­se­gben sze­nev­dő be­te­gek­ben (kre­a­ti­nin clear­ance 5-15 ml/perc) az ADP-vel in­du­kált throm­bo­cy­ta­ag­gre­gá­ció gátlá­sa ki­seb­b mé­ré­tek­ű volt (25%) az egé­sz­se­gec­se­gben meg­figyelt­nél, azon­ban a vér­zé­si idő meg­hossz­abbodá­sa ha­son­ló volt a klopido­gre­l 75 mg napi ada­gját sze­dőké­vel, ezen felül a kli­ni­kai to­le­ran­cia jó volt va­lamen­nyi be­te­ge­se­te­én.

Máj­ká­ro­so­dás

A klopido­gre­l napi 75 mg-os dó­zi­sa­nak 10 na­pon át fo­lyó is­mé­te­lt ada­go­lá­sa után sú­lyos máj­ká­ro­so­dás­ban sze­nev­dő be­te­gek­nél az ADP-vel in­du­kált throm­bo­cy­ta­ag­gre­gá­ció ha­son­ló volt az egé­sz­se­gec­se­gben meg­figyelt­tel. A vér­zé­si idő átlagos meg­nyúlá­sa is ha­son­ló volt a két cso­port­ban.

Rassz

A gyéngén és közepesen me­ta­bo­lizá­ló CYP2C19-tí­pusok kiala­ku­lá­saért felelős CYP2C19 al­lélek pre­va­len­ciá­ja a rassz­tól/et­ni­ku­m­tól függően eltérő (lásd Far­ma­ko­ge­ne­ti­ka). Ezen CYP-tí­pus ge­no­ti­pi­zá­lá­sa­nak a kli­ni­kai ki­me­ne­tel e­se­mé­nyeire gyako­rolt kli­ni­kai ha­tá­sa­inak megítéléséhez ázsiai po­pu­lá­ciók e­se­te­én korlátozott iro­dal­mi adat áll ren­de­le­ke­zésre.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

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

Patkányokban és majmokban nagyon magas ada­go­k e­se­te­én rossz gas­tri­cus to­le­ra­bi­li­ta­ról szá­mol­tak be (gas­tri­ti­si, gyomor ero­sió és/vagy hányás).

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

A klopido­gre­lt vizsgálták számos *in vitro* és *in vivo* ge­no­to­xi­ci­ta­si vizsgálatban és nem mu­ta­tot­ta ge­no­to­xi­kus ha­tást.

Nem be­fo­lyá­sol­ta a nőstény és hím patkányok fer­ti­li­ta­stát és nem volt tera­to­gén sem patkányokban, sem nyulakban. Szoptató patkányoknak adva, a klopido­gre­l enyhén késleltette az utódok fej­lő­de­stét. Izotóppal jelzett klopido­gre­l­lel végzett specifi­kus far­ma­ko­ki­ne­ti­kai vizsgálatokban ki­mu­ta­tá­ták, hogy az eredeti vegyület vagy me­ta­bo­lit­jai ki­vá­lasztódnak az anyatejbe. Kö­vet­ke­zé­sképpen köz­vet­len (enyhe to­xi­ci­ta­si) 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

Iscover 75 mg filmtabletta

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

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

Iscover 300 mg filmtabletta

4 × 1, 10 × 1, 30 × 1 és 100 × 1 filmtabletta egységadagos 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

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franciaország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Iscover 75 mg filmtabletta

EU/1/98/070/001 - 28 filmtabletta PVC/PVDC/Alu buboréksomagolásban dobozonként
EU/1/98/070/002 – 50 × 1 filmtabletta PVC/PVDC/Alu buboréksomagolásban dobozonként
EU/1/98/070/003 - 84 filmtabletta PVC/PVDC/Alu buboréksomagolásban dobozonként
EU/1/98/070/004 - 100 filmtabletta PVC/PVDC/Alu buboréksomagolásban dobozonként
EU/1/98/070/005 - 30 filmtabletta PVC/PVDC/Alu buboréksomagolásban dobozonként
EU/1/98/070/006 - 90 filmtabletta PVC/PVDC/Alu buboréksomagolásban dobozonként
EU/1/98/070/007 - 14 filmtabletta PVC/PVDC/Alu buboréksomagolásban dobozonként
EU/1/98/070/011 – 7 filmtabletta PVC/PVDC/Alu buboréksomagolásban dobozonként
EU/1/98/070/013 – 28 filmtabletta Alu/Alu buboréksomagolásban dobozonként
EU/1/98/070/014 – 50x1 filmtabletta Alu/Alu buboréksomagolásban dobozonként
EU/1/98/070/015 – 84 filmtabletta Alu/Alu buboréksomagolásban dobozonként
EU/1/98/070/016 – 100 filmtabletta Alu/Alu buboréksomagolásban dobozonként
EU/1/98/070/017 – 30 filmtabletta Alu/Alu buboréksomagolásban dobozonként
EU/1/98/070/018 – 90 filmtabletta Alu/Alu buboréksomagolásban dobozonként
EU/1/98/070/019 – 14 filmtabletta Alu/Alu buboréksomagolásban dobozonként
EU/1/98/070/020 – 7 filmtabletta Alu/Alu buboréksomagolásban dobozonként

Iscover 300 mg filmtabletta

EU/1/98/070/008 – 4×1 filmtabletta egységadagos alumínium buboréksomagolásban, dobozban
EU/1/98/070/009 – 30×1 filmtabletta egységadagos alumínium buboréksomagolásban, dobozban
EU/1/98/070/010 – 100×1 filmtabletta egységadagos alumínium buboréksomagolásban, dobozban
EU/1/98/070/012 – 10×1 filmtabletta egységadagos alumínium buboréksomagolásban, dobozban.

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

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma 1998. július 15.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2008. június 19.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

<ÉÉÉÉ.HH.NN.>

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

- Iscover 75 mg filmtabletta

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

Sanofi S.r.l.
Strada Statale 17, Km 22
67019 Scoppito (AQ) – Olaszország

- Iscover 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 FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

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

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

- **Kockázatkezelési terv**

Nem releváns.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Iscover 75 mg filmdoboz
klopidogrel

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

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

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

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

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

28 db filmdoboz
30 db filmdoboz
50 × 1 db filmdoboz
84 db filmdoboz
90 db filmdoboz
100 db filmdoboz
14 db filmdoboz
7 db filmdoboz

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

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Száján át történő alkalmazásra.

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható { hónap / év }

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

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franciaország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/98/070/001a 28 filmtabletta PVC/PVDC/Alu buboréksomagolásban
EU/1/98/070/002a 50 × 1 filmtabletta PVC/PVDC/Alu buboréksomagolásban
EU/1/98/070/003a 84 filmtabletta PVC/PVDC/Alu buboréksomagolásban
EU/1/98/070/004a 100 filmtabletta PVC/PVDC/Alu buboréksomagolásban
EU/1/98/070/005a 30 filmtabletta PVC/PVDC/Alu buboréksomagolásban
EU/1/98/070/006a 90 filmtabletta PVC/PVDC/Alu buboréksomagolásban
EU/1/98/070/007a 14 filmtabletta PVC/PVDC/Alu buboréksomagolásban
EU/1/98/070/011a 7 filmtabletta PVC/PVDC/Alu buboréksomagolásban
EU/1/98/070/013 28 filmtabletta Alu/Alu buboréksomagolásban
EU/1/98/070/014 50x1 filmtabletta Alu/Alu buboréksomagolásban
EU/1/98/070/015 84 filmtabletta Alu/Alu buboréksomagolásban
EU/1/98/070/016 100 filmtabletta Alu/Alu buboréksomagolásban
EU/1/98/070/017 30 filmtabletta Alu/Alu buboréksomagolásban
EU/1/98/070/018 90 filmtabletta Alu/Alu buboréksomagolásban
EU/1/98/070/019 14 filmtabletta Alu/Alu buboréksomagolásban
EU/1/98/070/020 7 filmtabletta Alu/Alu buboréksomagolásban

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.: {szám}

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Iscover 75 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:

SN:

NN:

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

Iscover 75 mg filmtabletta
klopidogrel

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Sanofi Winthrop Industrie

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.: {hónap/év}

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.: {szám}

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Naptári napok:

H

K

Sze

Cs

P

Szo

V

1. hét

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

3. hét Kizárólag 28; 84 tablettát tartalmazó dobozoknál

4. hét Kizárólag 28; 84 tablettát tartalmazó dobozoknál

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

30, 50 × 1, 90 és 100 tablettát tartalmazó buboréksomagolás

1. A GYÓGYSZER NEVE

Iscover 75 mg filmtabletta
Klopidogrel

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Sanofi Winthrop Industrie

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.: {hónap/év}

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.: {szám}

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Iscover 300 mg filmtabletta
klopidogrel

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

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

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 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 { hónap / év }

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**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franciaország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/98/069/008 4 × 1 filmtabletta egységadagos alumínium buboréksomagolásban
EU/1/98/069/009 30 × 1 filmtabletta egységadagos alumínium buboréksomagolásban
EU/1/98/069/010 100 × 1 filmtabletta egységadagos alumínium buboréksomagolásban
EU/1/98/069/012 10 × 1 filmtabletta egységadagos alumínium buboréksomagolásban

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.: {szám}

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

Iscover 300 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

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

4 × 1, 10 × 1, 30 × 1, 100 × 1 tablettát tartalmazó buborékcsoomagolás

1. A GYÓGYSZER NEVE

Iscover 300 mg filmtabletta
Klopidogrel

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Sanofi Winthrop Industrie

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.: {hónap/év}

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.: {szám}

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Iscover 75 mg filmtabletta klopidogrel

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

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha 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 az Iscover és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Iscover szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Iscover-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Iscover-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Iscover és milyen betegségek esetén alkalmazható?

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

Az Iscover-t felnőttek szedik, alkalmazásának célja a vérrögképződés (trombózis) megakadályozása az elmeszesedett erekben (artériákban), ez a folyamat az ateroszklerózis, mely ateroszklerotikus eseményekhez vezethet (úgy mint a szélütés, szívroham vagy halál).

Iscover-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, kezelőorvosa beültetett 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 meglévő további növekedését. Kezelőorvosának tájékoztatnia kell Önt, hogy ennek az állapotnak a kezelésében az „orális antikoagulánsok” hatékonyabbak, mint az acetilszalicilsav vagy az Iscover és acetilszalicilsav kombináció. Kezelőorvosának az Iscover-t és az acetilszalicilsavat együtt kell felírnia Önnek abban az esetben, ha nem szedhet „orális antikoagulánsokat”.

2. Tudnivalók az Iscover szedése előtt

Ne szedje az Iscover-t

- ha allergiás (túlérzékeny) a klopidogrelre vagy 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, az Iscover szedésének elkezdése előtt keresse fel kezelőorvosát.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

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

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

Az Iscover-kezelés alatt:

- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Önnél sebészeti beavatkozást terveznek (beleértve a fogászati is).
- Azonnal jelezze kezelőorvosának, ha Önnél olyan tünetek jelentkeznek (ez az úgynevezett TTP vagy trombocitopéniás trombotikus purpura), mint a láz és a bőrbevérzés, mely a bőr alatt apró, piros, tühegynyi pontok formájában jelentkezik, megmagyarázhatatlan, különleges fáradtsággal, zavartsággal és a bőr vagy szemek sárgás elszíneződésével (sárgaság) együtt, vagy ezen tünetek nélkül is (lásd 4. pont „Lehetséges mellékhatások”).
- Ha megvágja magát vagy megsérül, a szokásosnál kicsit hosszabb ideig tarthat, hogy a vérzés elálljon. Ez a gyógyszer hatásával függ össze, mert az gátolja a vérrögök kialakulását. Kisebb vágások, sérülések esetén, 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 az Iscover

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vénnyél nélkül kapható készítményeket is. Néhány gyógyszer befolyásolhatja az Iscover alkalmazását, és fordítva.

Mindenképpen tájékoztatnia kell kezelőorvosát, ha az alábbi gyógyszereket alkalmazza:

- olyan gyógyszereket, melyek növelik a vérzés kockázatát, mint például:

- szájon át szedhető véralvadásgátló (antikoaguláns), vagyis olyan gyógyszer, amely a vérrögzépződést akadályozza,
- nem-szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszer, amit az izmok vagy ízületek fájdalmas és/vagy gyulladásos állapotainak kezelésére használnak,
- heparin, vagy bármely egyéb injekciós véralvadásgátló gyógyszer,
- tiklopidin, vagy más, a vérlemezkék összecsapódása ellen ható gyógyszer,
- szelektív szerotoninviszavétel-gátló gyógyszerek (a teljesség igénye nélkül például a fluoxetin vagy fluvoxamin), amiket általában a depresszió kezelésére alkalmaznak,
- 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 klopogrel-kezelés alatt tájékoztassa kezelőorvosát, mielőtt bármilyen opioid gyógyszert ír fel Önnek (súlyos fájdalom kezelésére),
- rozuvasztatin (koleszterinszint csökkentésére).

Ha súlyos mellkasi fájdalma (instabil angina vagy szívroham), enyhe fokú, átmeneti agyi keringési zavara vagy vérkeringési zavar okozta szélütése volt, az Iscover-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 Iscover egyidejű alkalmazása étellel és itallal

Az Iscover étkezéssel vagy étkezéstől függetlenül is bevehető.

Terhesség és szoptatás

Terhesség alatt lehetőleg ne alkalmazza ezt a készítményt.

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

Az Iscover valószínűleg nem befolyásolja a gépjárművezetéshez vagy a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

Az Iscover laktózt tartalmaz

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

Az Iscover hidrogénezett ricinusolajat is tartalmaz

Ez gyomorpanaszokat és hasmenést okozhat.

3. Hogyan kell szedni az Iscover-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 Plavix tabletta naponta egyszer, amelyet szájon át, étkezés közben vagy attól függetlenül, naponta azonos időpontban kell bevenni.

Ha súlyos mellkasi fájdalma volt (instabil angina vagy szívroham), kezelőorvosa kezdő adagként 300 mg vagy 600 mg Iscover-t (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 Iscover tabletta naponta egyszer, a fent leírtak szerint.

Ha a szélütés (sztrók /átmeneti agyi keringési zavarnak is nevezik) rövid időn belül megszűnő tünetei vagy vérkeringési zavar okozta enyhe szélütés jelentkezett Önnél, kezelőorvosa egyszeri kezdő adagként 300 mg Iscover-t (1 darab 300 mg-os vagy 4 darab 75 mg-os tabletta) rendelhet. Ezt követően a javasolt adag egy 75 mg-os Iscover tabletta naponta egyszer és acetilszalicilsav 3 hétig, a fent leírtak szerint. Ezt követően kezelőorvosa vagy csak Iscover vagy csak acetilszalicilsav-kezelést rendelhet.

Az Iscover-t a kezelőorvosa által előírt ideig kell szednie.

Ha az előírtnál több Iscover-t vett be

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

Ha elfelejtette bevenni az Iscover-t

Ha elfelejtette bevenni az Iscover 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.

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

Ha idő előtt abbahagyja az Iscover 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 háttérben bizonyos vérszámok ritkán előforduló csökkenése állhat.

- májműködés zavarára utaló tünetek jelentkeznek, mint például a bőr és/vagy a szem sárgás elszíneződése (sárgaság), akár együttjárna 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.

Az Iscover szedése során jelentkező leggyakoribb mellékhatás a vérzés. A vérzés jelentkezhet gyomor vagy bélvérzés, bőrvérzés, vérömleny (szokatlan vérzés vagy bőr alatti véraláfutás), orrvérzés, vérvezelés formájában, Néhány esetben a szem bevérzését, koponyaűri vérzést, tüdő- vagy ízületi vérzést jelentettek.

Ha azt tapasztalja, hogy az Iscover 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 (10 000 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

Sárgaság, erős hasi fájdalom hátfájással, vagy anélkül, láz, esetenként köhögéssel járó nehézlégzés, testszerte jelentkező allergiás reakciók, (például, általános melegség érzés, hirtelen kialakuló, akár ájuláshoz is vezető rossz közérzettel) szájüregi duzzanat, hólyagos bőrelváltozások, túlérzékenységi reakció a bőrön, szájnyálkahártya gyulladás (sztomatitisz), vérnyomáscsökkenés, zavartság, hallucinációk, ízületi fájdalom, izomfájdalom, az ízérzés megváltozása vagy az ízérzés elvesztése.

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

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

Emellett kezelőorvosa eltéréseket észlelhet a vér és vizeletvizsgálati eredményeiben.

Mellékhatások bejelentése

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

5. Hogyan kell az Iscover-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

Kérjük, a tárolási körülményekre vonatkozóan olvassa el a dobozon feltüntetett információkat.
Ha az Iscover PVC/PVDC/Alu buborékcsoomagolásba csomagolt, legfeljebb 30°C-on tárolandó.
Ha az Iscover Alu/Alu buborékcsoomagolásba csomagolt, 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 az Iscover?

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

Egyéb összetevők (lásd 2. pont „Az Iscover laktózt tartalmaz” és „Az Iscover hidrogénezett ricinusolajat is tartalmaz”):

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

Milyen az Iscover külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Iscover 75 mg filmtabletta rózsaszín, kerek, mindkét oldalán domború, egyik oldalán „75”, másik oldalán „1171” mélynyomású jelzéssel ellátott filmbevonatú tableta:

- 7, 14, 28, 30, 84, 90 és 100 filmtablettát tartalmazó dobozban, PVC/PVDC/alumínium buborékcsoomagolásban vagy alumínium buborékcsoomagolásban,
- 50 × 1 filmtablettát tartalmazó egységadagos PVC/PVDC/alumínium buborékcsoomagolásban vagy alumínium buborékcsoomagolásban kerül forgalomba. Nem feltétlenül mindegyik kiszere­lés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártók

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franciaország

Gyártók:

Sanofi Winthrop Industrie
1, Rue de la Vierge, Ambarès & Lagrave, F-33565 Carbon Blanc cedex, Franciaország
vagy
Sanofi S.r.l.
Strada Statale 17, Km 22
67019 Scoppito (AQ) – Olaszország

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

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България

Swixx Biopharma EOOD

Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika

Sanofi s.r.o.

Tel: +420 233 086 111

Danmark

Sanofi A/S

Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel.: 0800 52 52 010

Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Eesti

Swixx Biopharma OÜ

Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ

Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.

Tel: +34 93 485 94 00

France

Sanofi Winthrop Industrie

Tél: 0 800 222 555

Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.

Tel: 800 536389

Lietuva

Swixx Biopharma UAB

Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.

Tel: +36 1 505 0050

Malta

Sanofi S.r.l.

Tel: +39 02 39394275

Nederland

Sanofi B.V.

Tel: +31 20 245 4000

Norge

sanofi-aventis Norge AS

Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH

Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

Sanofi Sp. z o.o.

Tel: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL

Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.

Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy

Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: < ÉÉΕΕ. hónap >

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

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Iscover 300 mg filmtabletta klopidogrel

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

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha 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 az Iscover és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Iscover szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Iscover-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Iscover-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Iscover és milyen betegségek esetén alkalmazható?

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

Az Iscover-t felnőttek szedik, alkalmazásának célja a vérrögképződés (trombózis) megakadályozása az elmeszesedett erekben (artériákban), ez a folyamat az ateroszklerózis, mely ateroszklerotikus eseményekhez vezethet (úgy mint a szélütés, szívroham vagy halál).

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

- az artériák elmeszesedtek (az állapotot ateroszklerózisnak is nevezik),
- szívroham, szélütés 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 tágitó 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 meglévő további növekedését. Kezelőorvosának tájékoztatnia kell Önt, hogy ennek az állapotnak a kezelésében az „orális antikoagulánsok” hatékonyabbak, mint az acetilszalicilsav vagy az Iscover és acetilszalicilsav kombináció. Kezelőorvosának az Iscovert és az acetilszalicilsavat együtt kell felírnia Önnek abban az esetben, ha nem szedhet „orális antikoagulánsokat”.

2. Tudnivalók az Iscover szedése előtt

Ne szedje az Iscover-t

- ha allergiás (túlérzékeny) a klopidogrelre vagy 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, az Iscover szedésének elkezdése előtt keresse fel kezelőorvosát.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

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

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

Az Iscover-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 az Iscover

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is. Néhány gyógyszer befolyásolhatja az Iscover alkalmazását, és fordítva.

Mindenképpen tájékoztatnia kell kezelőorvosát, ha az alábbi gyógyszereket alkalmazza:

- olyan gyógyszereket, melyek növelik a vérzés kockázatát, mint például:

- szájon át szedhető véralvadásgátló (antikoaguláns), vagyis olyan gyógyszer, amely a vérrögképződést akadályozza,
- nem-szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszer, amit az izmok vagy ízületek fájdalmas és/vagy gyulladásos állapotainak kezelésére használnak,
- heparin, vagy bármely egyéb injekciós véralvadásgátló gyógyszer,
- tiklopidin, vagy más, a vérlemezkék összecsapódása ellen ható gyógyszer,
- szelektív szerotoninviszavétel-gátló gyógyszerek (a teljesség igénye nélkül például a fluoxetin vagy fluvoxamin), amiket általában a depresszió kezelésére alkalmaznak,
- rifampicin (súlyos fertőzések kezelésére).
- gyomorpanaszainak kezelésére omeprazolt vagy ezomeprazolt szed,
- flukonazolt vagy vorikonazolt kap gombás fertőzések kezelésére,
- karbamazepint kap az epilepszia bizonyos formájának a kezelésére,
- efavirenzet vagy egyéb, retrovírus-ellenes gyógyszereket kap [HIV (emberi immunhiány-előidéző vírus) fertőzés 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 (instabil angina vagy szívroham), enyhe fokú, átmeneti agyi keringési zavara vagy vérkeringési zavar okozta szélütése volt, az Iscover-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 Iscover egyidejű alkalmazása étellel és itallal

Az Iscover étkezéssel vagy étkezéstől függetlenül is bevehető.

Terhesség és szoptatás

Terhesség alatt lehetőleg ne alkalmazza ezt a készítményt.

Ha Ön terhes vagy fennáll a terhesség gyanúja, az Iscover szedésének megkezdése előtt tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Amennyiben az Iscover szedése során terhes lesz, azonnal keresse fel kezelőorvosát, mivel terhesség alatt nem ajánlott az Iscover-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 elkezdené szedni, beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Iscover valószínűleg nem befolyásolja a gépjárművezetéshez vagy a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

Az Iscover laktózt tartalmaz

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

Az Iscover hidrogénezett ricinusolajat is tartalmaz

Ez gyomorpanaszokat és hasmenést okozhat.

3. Hogyan kell szedni az Iscover-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 Plavix tabletta naponta egyszer, amelyet szájon át, étkezés közben vagy attól függetlenül, naponta azonos időpontban kell bevenni.

Ha súlyos mellkasi fájdalma volt (instabil angina vagy szívroham), kezelőorvosa kezdő adagként 300 mg vagy 600 mg Iscover-t (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 Iscover tabletta naponta egyszer, a fent leírtak szerint.

Ha a szélütés (sztrók/átmeneti agyi keringési zavarnak is nevezik) rövid időn belül megszűnő tünetei vagy vérkeringési zavar okozta enyhe szélütés jelentkezett Önnél, kezelőorvosa egyszeri kezdő adagként 300 mg Iscover-t (1 darab 300 mg-os vagy 4 darab 75 mg-os tabletta) rendelhet. Ezt követően a javasolt adag egy 75 mg-os Iscover tabletta naponta egyszer és acetilszalicilsav 3 hétig, a fent leírtak szerint. Ezt követően kezelőorvosa vagy csak Iscover vagy csak acetilszalicilsav-kezelést rendelhet.

Az Iscover-t a kezelőorvosa által előírt ideig kell szednie.

Ha az előírtnál több Iscover-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 háttérben 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.

Az Iscover 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 bevérvését, koponyaüri vérzést, tüdő- vagy ízületi vérzést jelentettek.

Ha azt tapasztalja, hogy az Iscover 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

különbösebb 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 (10 000 betegből legfeljebb 1-et érinthet):
Sárgaság, erős hasi fájdalom hátfájással, vagy anélkül, láz, esetenként köhögéssel járó nehézlégzés, testszerte jelentkező allergiás reakciók (például, általános melegség érzés, hirtelen kialakuló, akár ájuláshoz is vezető rossz közérzettel), szájjüregi 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 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 az Iscover-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.

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 az Iscover?

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

Egyéb összetevők (lásd 2. pont „Az Iscover laktózt tartalmaz” és „Az Iscover hidro­gé­nezett ricinusolajat is tartalmaz”):

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

Milyen az Iscover külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Iscover 300 mg filmtabletta ovális, rózsaszín, mindkét oldalán domború, egyik oldalán „300”, másik oldalán „1332” mélynyomású jelzéssel ellátott filmbevonatú tableta.

Az Iscover 4 × 1, 10 × 1, 30 × 1 és 100 × 1 filmtablettát tartalmazó dobozban, egységadagos alumínium buboréksomagolásban kerül forgalomba. Nem feltétlenül mindegyik kiszere­lés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártók

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franciaország

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 képviselőéhez.

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika

Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536 389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

Sanofi Sp. z o.o.
Tel: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

A betegtájékoztató legutóbbi felújításának dátuma: < ÉÉÉÉ. hónap >

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