**I. MELLÉKLET**

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Iscover 75 mg filmtabletta

Iscover 300 mg filmtabletta

1. **MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI összetétel**

Iscover 75 mg filmtabletta

75 mg klopidogrélt 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 klopidogrélt 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.

1. **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**

* 1. **Terápiás javallatok**

*Atherothromboticus események másodlagos prevenciója*

A klopidogrél javallata:

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

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

A klopidogrél-ASA kombináció indikációja:

* Közepes vagy magas kockázatú TIA-ban (ABCD2[[1]](#footnote-2) pontszám ≥4) vagy minor IS-ban (NIHSS[[2]](#footnote-3) ≤3) szenvedő, felnőtt betegeknél javallott a TIA vagy az IS esemény után 24 órán belül.

*Atherothromboticus és thromboemboliás események prevenciója pitvarfibrilláció fennállása esetén.*

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

Részletesebb ismertetést lásd 5.1 pont

**4.2 Adagolás és alkalmazás**

Adagolás

1. Felnőttek és idősek

Iscover 75 mg filmtabletta

A klopidogrél egyszeri napi adagja 75 mg.

Iscover 300 mg filmtabletta

Ez a 300 mg klopidogrélt tartalmazó tabletta telítő adagként alkalmazandó.

Akut coronaria szindrómában szenvedő betegekben:

* ST-eleváció nélküli akut coronaria szindróma (instabil angina vagy non-Q myocardialis infarctus), a klopidogrél‑kezelést egyszeri 300 mg telítő adaggal kell kezdeni és 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 klopidogrél-kezelést 300 mg telítő adaggal kell kezdeni és 75 mg napi egyszeri adaggal kell folytatni, ASA-val kombinálva, trombolitikummal, vagy anélkül. 75 év feletti betegeknek a klopidogrél-kezelést telítő adag nélkül kell elkezdeni. A kombinált kezelést a tünetek megjelenése után a lehető legkorábban el kell kezdeni, és legalább 4 hétig kell folytatni. A klopidogrél + ASA kombináció 4 héten túli alkalmazásának előnyét ilyen feltételek mellett nem vizsgálták (lásd 5.1 pont)

Közepes vagy magas kockázatú TIA-ban vagy minor IS-ban szenvedő, felnőtt betegeknél:

Közepes vagy magas kockázatú TIA-ban (ABCD2 pontszám ≥4) vagy minor IS-ban (NIHSS ≤3) szenvedő, felnőtt betegeknél telítő adagként 300 mg klopidogrélt kell adni, ezt követően naponta egyszer 75 mg klopidogrélt és (naponta egyszer 75‑100 mg) ASA-t. A klopidogrél‑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 klopidogrélt napi egyszeri 75 mg-os dózisban kell adni. A klopidogréllel 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.

1. Gyermekek és serdülők

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

1. Vesekárosodás

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

1. 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 thrombocyta-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 szerotoninvisszavétel‑ gátló (SSRI), erős CYP2C19‑induktor vagy egyéb, a vérzés kockázatát fokozó gyógyszerek, mint például a pentoxifillin (lásd 4.5 pont) kezelésben részesülő betegeknél, a klopidogrélt óvatosan kell alkalmazni. 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. Klopidogrél és orális antikoaguláns együttadása nem ajánlott, mivel növelheti a vérzések erősségét (lásd 4.5 pont).

Ha a betegen elektív sebészeti beavatkozást végeznek és a thrombocytaaggregáció-gátlás átmenetileg nem kívánatos, a klopidogrél 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 klopidogrél szedéséről. A klopidogrél 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 klopidogrél szedése esetén (önmagában vagy ASA-val kombinálva) és hogy bármilyen szokatlan vérzésről (hely és időtartam) be kell számolni a kezelőorvosnak.

*Thromboticus thrombocytopeniás purpura (TTP)*

Thromboticus thrombocytopeniás purpuráról (TTP) klopidogrél 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 klopidogrél‑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 klopidogrélt pedig abba kell hagyni.

*Friss ischaemiás stroke*

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

Tekintettel arra, hogy nincsenek rendelkezésre álló adatok, a kettős thrombocytaaggregáció-gátló kezelés nem ajánlott (lásd 4.1 pont).

* *A közelmúltban minor IS-en átesett, vagy közepes vagy magas kockázatú TIA-ban szenvedő olyan betegek, akiknél intervenció indikált vagy tervezett*

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

*Citokróm P450 2C19 (CYP2C19)*

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

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

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

*Tienopiridinek közötti keresztreakciók*

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

*Vesekárosodás*

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

*Májkárosodás*

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

* 1. **Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók**

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

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

*Glikoprotein IIb/IIIa‑blokkolók:* a klopidogrélt óvatosan kell alkalmaznia glikoprotein IIb/IIIa‑blokkoló kezelésben részesülő betegeknél (lásd 4.4 pont).

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

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

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

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

*Egyéb együttadott gyógyszerek:*

CYP2C19‑induktorok

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

A rifampicin erős CYP2C19‑induktor, ami emelkedett klopidogrél 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 klopidogrél részben a CYP2C19-en metabolizálódik aktív metabolitjává, ezért az ennek az enzimnek a működését gátló gyógyszerek alkalmazása várhatóan a klopidogrél aktív metabolitjának alacsonyabb gyógyszerszintjét 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 klopidogréllel egyidőben vagy 12 órás különbséggel naponta egyszer alkalmazott 80 mg omeprazol az aktív metabolit expozícióját telítő adag esetén 45%-kal és fenntartó adag esetén 40%-kal csökkentette. A csökkenés a thrombocytaaggregáció‑gátlás 39%-os (telítő adag) és 21%-os (fenntartó adag) csökkenésével járt. Az ezomeprazol várhatóan hasonló interakciót ad klopidogréllel.

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 klopidogréllel történő együttadása nem javasolt (lásd 4.4 pont).

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

A napi egyszeri 80 mg pantoprazollal történő egyidejű kezelés mellett az aktív metabolit 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 klopidogrél alkalmazható pantoprazollal együtt.

Nincs bizonyíték arra vonatkozóan, hogy egyéb savcsökkentők, mint pl. H2-gátlók vagy antacidumok befolyásolnák a klopidogrél 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 figyelték meg ritonavirrel vagy kobicisztáttal felerősített hatású ART‑kezelést kapó HIV betegeknél. Habár ezen eredmények klinikai relevanciája bizonytalan, ritonavirrel felerősített hatású ART-t kapó HIV-fertőzött betegeknél a telítő adagolási séma szerint alkalmazott klopidogrél kezelés alatt tapasztalt, az elzáródás megszűntetését kővetően jelentkező ismételt elzáródással kapcsolatos eseményekkel vagy thromboticus eseményekkel kapcsolatos spontán jelentések érkeztek. Az átlagos thrombocyta‑gátlás, a klopidogrél vagy a ritonavir együttes alkalmazásával csökkenhet, ezért a klopidogrél felerősített hatású ART-vel történő együttes alkalmazását kerülni kell.

Egyéb gyógyszerek:

Számos más klinikai vizsgálatot végeztek klopidogréllel és egyéb együttadott gyógyszerekkel a lehetséges farmakodinámiás és farmakokinetikai kölcsönhatások vizsgálatára. Nem figyeltek meg klinikailag szignifikáns farmakodinámiás kölcsönhatást, amikor klopidogrélt együtt adtak atenolollal, nifedipinnel illetve atenolollal és nifedipinnel együtt. Továbbá a klopidogrél farmakodinámiás hatását nem befolyásolta szignifikánsan fenobarbitál vagy ösztrogén együttadása.

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

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

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

A fent leírt specifikus gyógyszerkölcsönhatásokon kívül, nem végeztek interakciós vizsgálatokat egyéb, az atherothromboticus betegségben szenvedő betegek által szedett szokásos gyógyszerekkel. Ugyanakkor a klinikai vizsgálatokba beválasztott betegek különféle együtt 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 alkalmazás késleltetheti és csökkentheti a klopidogrél 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.

**4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

*Terhesség*

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

*Termékenység*

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

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

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

**4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

*A biztonságossági profil összefoglalása*

A klopidogrél 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 klopidogrél 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.

ACAPRIE vizsgálatban a klopidogréllel vagy az ASA-val kezelt betegeknél a vérzések teljes előfordulási gyakorisága 9,3% volt. A súlyos esetek előfordulási gyakorisága hasonló volt a klopidogrél és az ASA esetében.

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

A CLARITY vizsgálatban a klopidogrél 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 klopidogrél + 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 klopidogrél + ASA csoportban; 3,5% a placebo + ASA-csoportban), és főként a tápcsatornából származtak (3,5% vs. 1,8%). Több volt az intracraniális vérzés a klopidogrél + ASA terápiás csoportban, mint a placebó + ASA csoportban (1,4% versus 0,8%). Nem volt statisztikailag szignifikáns különbség az egyes csoportok között a fatális vérzések (1,1% a klopidogrél + ASA csoportban illetve 0,7% a placebo + ASA-csoportban) valamint a vérzéses stroke (0,8% és 0,6%) kialakulásának arányában.

*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 (**≥**1/100 – <1/10); nem gyakori (**≥**1/1000 – <1/100); ritka (**≥**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 |  |  |  | Klopidogréllel 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 betegeknél (gyakoribb a japán populációban)\* |
| Pszichiátriai kórképek |  |  |  | Hallucinációk, konfúzió |
| Idegrendszeri betegségek és tünetek |  | Intracranialis vérzés (néhány esetben halálos kimenetelt jelentettek)  fejfájás, paraesthesia, szédülés |  | Ízérzés zavara, ageusia |
| Szembetegségek és szemészeti tünetek |  | Szemvérzés (kötőhártya, szem, retina) |  |  |
| A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei |  |  | Forgó jellegű szédülés |  |
| Érbetegségek és tünetek | Haematoma, |  |  | Súlyos vérzés, műtéti sebek vérzése, vasculitis, hypotensio |
| Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek | Orrvérzés |  |  | Légzőrendszeri vérzés (vérköpés, tüdővérzés) brochospasmus, interstitialis pneumonia,  eosinophil pneumonia |
| Emésztőrendszeri betegségek és tünetek | Gastrointestinalis vérzés, hasmenés, hasi fájdalom, emésztési zavar | Gyomorfekély és nyombélfekély, gastritis, hányás, hányinger, székrekedés,  flatulentia | Retroperitonealis vérzés | Gastrointestinalis és retroperitonealis vérzés halálos kimenetellel, pancreatitis,colitis (beleértve az ulceratív és lymphocytás colitist), stomatitis |
| Máj- és epebetegségek illetve tünetek |  |  |  | Akut májelégtelenség, hepatitis, kóros májfunkciós vizsgálati eredmény |
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei | Suffusio | Bőrkiütés, viszketés, bőrbevérzés (purpura) |  | Dermatitis bullosa (erythema multiforme, Stevens-Johnson szindróma, toxicus epidermalis necrolysis, akut generalizált exanthematosus pustulosis (AGEP)), angioödéma,  gyógyszer-okozta túlérzékenységi szindróma,  eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS), erythematosus vagy exfoliatív bőrkiütés, urticaria, ekzema és lichen planus |
| A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek |  |  | Gynecomastia |  |
| A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei |  |  |  | Mozgásszervi vérzés (haemarthros), arthritis, arthralgia, myalgia |
| Vese- és húgyúti betegségek és tünetek |  | Haematuria |  | Glomerulonephritis, szérum kreatinin emelkedés |
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók: | Vérzés a szúrás helyén |  |  | Láz |
| Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei |  | Megnyúlt vérzési idő, csökkent neutrofil- és thrombocytaszám |  |  |

\*A klopidogréllel kapcsolatos, „nem ismert” gyakoriságú információ.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

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

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc) található elérhetőségek valamelyikén keresztül

* 1. **Túladagolás**

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

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

**5. Farmakológiai tulajdonságok**

* 1. **Farmakodinámiás tulajdonságok**

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

*Hatásmechanizmus*

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

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

*Farmakodinámiás hatások*

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

*Klinikai hatásosság és biztonságosság*

A klopidogrél biztonságosságát és hatásosságát 7 kettős vak klinikai vizsgálatban értékelték, melyekbe több mint 100 000 beteget vontak be: a CAPRIE vizsgálat (a klopidogrél és az ASA összehasonlítása), és a CURE, CLARITY, COMMIT, CHANCE, POINT és az ACTIVE-A vizsgálatok (a klopidogrél 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 klopidogréllel 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 klopidogrél 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 klopidogrél‑csoportban és 1020 eseményt az ASA-val kezeltekben (relatív rizikó csökkenés (RRR) 8,7%, [95%‑os CI: 0,2-16,4]; p = 0,045), ami azt jelenti, hogy minden 1000, két évig kezelt beteg esetében további 10 [CI: 0-20] betegben megelőzték az újabb ischaemiás történést. A teljes mortalitás, mint másodlagos végpont analízise nem mutatott szignifikáns különbséget a klopidogrél (5,8%) és az ASA (6,0%) csoport között.

Egy alcsoportok szerinti analízisben (myocardialis infarctus, ischaemiás stroke, és PAD) a legelőnyösebb hatásúnak (statisztikai szignifikancia p = 0,003) a PAD miatt beválasztott betegek esetén mutatkozott a szer (főleg azokban, akiknek anamnézisében myocardialis infarctus szerepelt) (RRR = 23,7%, CI: 8,9 -36,2), míg a legkevésbé előnyös (nem különbözött szignifikánsan az ASA-tól) stroke-os betegekben (RRR= 7,3%; CI: -5,7 - 18,7) [p = 0,258] volt. Azokban a betegekben, akiket kizárólag friss myocardialis infarctus alapján választottak be a vizsgálatba, a klopidogrél 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 klopidogrél alkalmazása kevésbé volt előnyös, mint a ≤ 75 éves betegekben.

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

*Akut coronaria szindróma*

A CURE vizsgálatban 12 562 ST-elevációval nem járó, akut coronaria szindrómás (instabil angina és non-Q myocardialis infarctus) beteget vizsgáltak, akiket az akut mellkasi fájdalom vagy az ischaemiának megfelelő klinikai tünetek jelentkezése után 24 órán belül választottak be a vizsgálatba. Azok a betegek feleltek meg a beválasztás követelményeinek, akik, új ischaemiára utaló EKG eltéréssel vagy legalább a normális felső határérték kétszereséig emelkedett szívizomenzim vagy troponin I vagy T szinttel kerültek felvételre. A betegeket randomizált módon klopidogréllel (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 klopidogrél és placebocsoport között a vérzések relatív előfordulási arányát.

Az elsődleges végpont [cardiovascularis halál, myocardialis infarctus (MI) vagy stroke] a klopidogrél‑csoportban 582 (9,3%) míg a placebocsoportban 719 (11,4%) betegben lépett fel. Ez a klopidogrél‑csoportban 20% relatív rizikócsökkenést jelent (95%-os CI 10%-28%, p=0,00009) [17% a relatív rizikócsökkenés a konzervatívan kezelt betegekben, 29% a stenttel vagy stent nélkül végrehajtott percutan transluminaris coronaria angioplastica (PTCA) és 10% a coronaria arteria bypass graft (CABG) esetén . Az új cardiovascularis eseményeket (elsődleges végpont) a 0-1 hónapban 22%-os (CI: 8,6, 33,4); az 1.-3. hónapban 32%-os (CI: 12,8, 46,4); a 3-6 hónapban 4%-os (CI: -26,9, 26,7); a 6.-9. hónapban 6%-os (CI: -33,5, 34,3) és a 9.-12. hónapban 14%-os (CI: -31,6, 44,2) relatív kockázatcsökkenéssel előzték meg. Következésképpen, a három hónapot meghaladó kezelés esetén, a klopidogrél + 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 klopidogrél 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 klopidogrél‑csoportban és 1187 betegben (18,8%) a placebocsoportban. Ez a klopidogrél‑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 klopidogrél‑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 rizikószintű betegek, diabetes, revascularisatio igénye, kor, nem, stb.) elért eredmények megegyeztek az elsődleges értékelés eredményeivel. Ez kifejezetten igaz arra a 2172, stent beültetésen átesett betegre (Stent-CURE) (ami 17%-a a teljes CURE populációnak), akiknél egy post-hoc értékelés alapján a klopidogrélre nézve kedvezőbb, szignifikáns, 26,2%-os, RRR-t mutatott a placebóhoz 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 klopidogrél 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 klopidogréllel 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 klopidogrél hatékonysága az alkalmazott ASA dózisától (75‑325 mg/nap) függetlenül megnyilvánult.

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

A CLARITY vizsgálatban 3491 beteget vizsgáltak, akiknek 12 órán belüli, ST‑elevációval járó myoacrdialis infarctusuk volt, és trombolitikus kezelést terveztek náluk. A betegek klopidogrélt (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), fibrinolítkus szerrel, és amikor az helyes volt, heparinnal kombinálva. A betegek követése 30 napig tartott. Az elsődleges összetett végpont egy, az infarctussal összefüggésben elzárt arteria képének megjelenése az elbocsátás előtti angiogramon, vagy halál, vagy a coronarográfia előtti ismételt myocardialis infarctus volt. Azoknál a betegeknél, akiknél nem volt angiográfia, az elsődleges végpont a halál vagy az ismételt myocardialis infarctus volt a 8. napig vagy a kórházi elbocsátásig. A betegpopuláció 19,7%-a nő volt és 29,2%-a ≥ 65 éves. Összesen a betegek 99,7%-a részesült fibrinolitikus (fibrin-specifikus: 68,7%, nem fibrin-specifikus: 31,1%), 89,5% heparin, 78,7% béta-blokkoló, 54,7% ACE-gátló‑ és 63% sztatin‑kezelésben.

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

A 2 × 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 klopidogrélt (75 mg/nap, n=22 961) vagy placebót (n=22 891) kaptak, ASA-val (162 mg/nap) kombinálva 28 napig vagy a kórházi elbocsátásig. Az együttes elsődleges (co-primary) végpont a bármely okból bekövetkezett halál és az 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 klopidogrél szignifikánsan, 7%-kal csökkentette a bármely okból bekövetkező halál relatív rizikóját (p=0,029) és az ismételt infarctus, stroke vagy halál kombinációjának relatív rizikóját 9%-kal (p=0,002), ami sorrendben 0,5%-os, illetve 0,9%-os abszolút csökkenést jelent. A kedvező hatás hasonló volt az életkor, a nemek és fibrinolitikummal kezelt vagy nem kezelt betegek esetén, és már 24 órán belül megfigyelhető volt.

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

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

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

**TOPIC** (*akut coronaria szindróma utáni 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, acetil-szalicilsavat és egy erősebb P2Y12 gátlót szedő betegeket, acetil-szalicilsav+klopidogrél 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 thrombocyta gátlásra adott válasz vizsgálata krónikus thrombocytaaggregáció‑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 klopidogrélt (8-14 napig) (n=1 304) kaptak. A 14. napon thrombocyta-funkciós vizsgálatot végeztek. A csak prasugrelt kapó betegek kezelését folytatták még 11,5 hónapig.

A deeszkalált adagot kapó betegeknél magas thrombocyta 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 klopidogrél kezelést 11,5 hónapig. Ezért a felügyelve deeszkalált kezelési karon lévő betegek vagy prasugrelt (40%) vagy klopidogrélt (60%) kaptak. Minden beteg kapott továbbra is acetil-szalicilsavat és egy évig utánkövették 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 thrombocytaaggregáció-gátló kezelés akut, minor IS-ban vagy közepes vagy magas kockázatú TIA-ban szenvedő betegeknél

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

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

Ebbe a randomizált, kettős vak, multicentrikus, placebokontrollos vizsgálatba 5170 olyan kínai beteget vontak be, akik akut TIA-ban (ABCD2 pontszám ≥4) vagy akut, minor stroke-ban (NIHSS ≤3) szenvedtek. Mindkét csoport betegei nyílt módon (a kezelőorvos döntése alapján 75‑300 mg) ASA-t kaptak az 1. napon. A klopidogrél-ASA kombinációra randomizált betegek 300 mg telítő adag klopidogrélt kaptak az 1. napon, melyet 75 mg klopidogrél 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-klopidogrélt 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 (ischaemias vagy vérzéses) stroke esemény előfordulása volt az akut, minor IS vagy magas kockázatú TIA utáni első 90 napon belül. Ez a klopidogrél-ASA csoportban 212 betegnél (8,2%) fordult elő, míg az ASA-csoportban 303 betegnél (11,7%), (relatív hazárd [RH]: 0,68; 95%-os konfidencia intervallum [CI]: 0,57­0.81; P<0,001). IS a klopidogrél-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 klopidogrél-ASA csoportban és 8 betegnél (0,3%) az ASA-csoportban (P=0,73). A bármilyen vérzéses esemény előfordulásának aránya 2,3% volt a klopidogrél-ASA csoportban és 1,6% az ASA-csoportban (RH: 1,41; 95%-os CI: 0,95-2,10; P=0,09).

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

Ebbe a randomizált, kettős vak, multicentrikus, placebokontrollos vizsgálatba nemzetközi szinten 4881 olyan beteget vontak be, akik akut TIA-ban (ABCD2 pontszám ≥4) vagy akut, minor stroke-ban (NIHSS ≤3) szenvedtek. Mindkét csoport minden betege nyílt módon (a kezelőorvos döntése alapján 50‑325 mg) ASA-t kaptott az 1. naptól a 90. napig. A klopidogrél-csoportba randomizált betegek 600 mg telítő adag klopidogrélt kaptak az 1. napon, melyet napi 75 mg klopidogrél követett a 2. naptól a 90. napig. A placebocsoportba randomizált betegek placebo-klopidogrélt 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 klopidogrél-ASA csoportban 121 betegnél (5,0%) fordult elő, míg az ASA-csoportban 160 betegnél (6,5%), (relatív hazárd [RH]: 0,75; 95%-os konfidencia intervallum [CI]: 0,59­0.95; P=0,02). Az IS, ami másodlagos végpont volt, a klopidogrél-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 klopidogrél-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 klopidogrél-ASA csoportban 40 betegnél (1,6%), míg az ASA-csoportban 13 betegnél (0,5%) jelentkezett (RH: 3,12; 95%-os CI: 1,67-5,83; P=0,001).

A CHANCE és a POINT vizsgálat időközi elemzése

A kettős thrombocytaaggregáció-gátló-kezelés 21 napnál hosszabb ideig történő alkalmazása nem járt további előnyökkel a hatásosságra nézve. Az alkalmazott kezeléseknél előforduló major ischaemiás események és major vérzések előfordulásának időbeni megoszlását a rövidtávú kettős thrombocytaaggregáció-gátló-kezelés hatása miatt elemezték

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

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  | Események száma |  |  |  |
| A CHANCE és a POINT vizsgálat végpontjai | Kezelési csoport | Összesen | 1. hét | 2. hét | 3. hét |
| Major ischaemiás események | ASA (n=5035) | 458 | 330 | 36 | 21 |
|  | CLP+ASA(n=5016) | 328 | 217 | 30 | 14 |
|  | Különbség | 130 | 113 | 6 | 7 |
| major vérzés | ASA (n=5035) | 18 | 4 | 2 | 1 |
|  | CLP+ASA(n=5016) | 30 | 10 | 4 | 2 |
|  | Különbség | -12 | -6 | -2 | -1 |

*Pitvarfibrilláció*

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

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

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

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

A betegek elsődleges kizárási kritériuma, az utóbbi hat hónapban előforduló pepticus fekélybetegség, korábbi intracerebrális vérzés, jelentős thrombocytopenia (vérlemezkeszám < 50 x 109/l), klopidogrél és orális antikoagulánsok alkalmazásának szükségessége, vagy a két összetevő bármelyikével szemben fennálló intolerancia.

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

A vizsgált betegpopuláció 41,8%-a nő volt. Az átlagéletkor 71 év volt, a páciensek 41,6%-a volt 75 éven felüli. A betegek összesen 23,0%-a részesült antiarrhythmiás 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 klopidogrél + 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 klopidogrél + 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).

*Gyermekekés serdülők*

Egy dózisemeléses vizsgálatban (PICOLO), amelyet a trombózis kialakulása által veszélyeztetett 86 újszülött, illetve 24 hónapnál fiatalabb csecsemő bevonásával végeztek, a klopidogrélt újszülötteknél és csecsemőknél 0,01; 0,1 majd 0,2 mg/kg‑os egymást követő dózisokkal, és csak újszülötteknél a 0,15 mg/kg‑os dózissal értékelték. A 0,2 mg/kg adag 49,3%-os átlagos százalékos gátlást ért el (5 mikroM ADP‑indukált thrombocyta‑aggregáció), amely hasonló volt a napi 75 mg-os adag 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 arteriás shuntöt készítettek, úgy randomizáltak, hogy a műtétig második szakaszáig 0,2 mg/kg klopidogrélt (n = 467) vagy placebót (n = 439) kapjanak a bázisterápiával egyidejűleg. A palliatív shunt‑műtét és a vizsgálati készítmény első alkalmazása közt eltelt átlagos idő 20 nap volt. A betegek mintegy 88%‑a kapott egyidejűleg ASA‑t (1-23 mg/ttkg/nap dózistartományban). Az elsődleges összetett végpontot tekintve, amelyet a halálozás, a shunt‑thrombosis vagy egy thromboticus természetű eseményt követően a 120 napos életkor előtti cardialis beavatkozás határoz meg, nem volt szignifikáns különbség a csoportok között: (89 [19,1%] a klopidogrél‑csoportban és 90 [20,5%] a placebocsoportban) (lásd 4.2 pont). A leggyakrabban jelentett mellékhatás a klopidogrél‑ 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 klopidogrélt. A hosszú távú követés során nem merült fel új biztonságossági aggály.

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

**5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

*Felszívódás*

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

*Eloszlás*

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

*Biotranszformáció*

A klopidogrélt a máj nagymértékben metabolizálja. *In vitro* és *in vivo* a klopidogrél két fő anyagcsere úton metabolizálódik, az egyik egy észterázok mediálta hidrolízis, ennek egy inaktív karboxilsav‑származék (85%-a keringő metabolitoknak) az eredménye, míg a másikat több citokróm P450 mediálja. A klopidogrél először egy 2-oxo-klopidogrél intermedier metabolittá alakul át. A 2‑oxo-klopidogrél intermedier metabolit ezt követő átalakulása egy aktív metabolitot, a klopidogrél 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 irreverzíbilisen kötődik a vérlemezke receptorokhoz, ilyen módon gátolva a vérlemezke-aggregációt.

Az aktív metabolit Cmax‑értéke 300 mg klopidogrél egyszeri adását követően kétszerese a négy napon át alkalmazott 75 mg-os fenntartó dózisénak. A Cmax 30-60 perccel az alkalmazást követően alakul ki.

*Elimináció*

Embernél a 14C-jelzett klopidogrél 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 klopidogrél 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-klopidogrél intermedier kialakításában érintett. A klopidogrél aktív metabolit farmakokinetikai és thrombocytaaggregáció‑gátló hatása, amint az *ex vivo* thrombocytaaggregációs 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 alléllel 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 klopidogrél farmakokinetikáját és vérlemezkékre gyakorolt hatását. A CYP2C19-et nagyon gyorsan, extenzíven és közepesen metabolizáló csoportok közt az aktívmetabolit‑expozíció és az átlagos thrombocytaaggregáció‑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 mikroM ADP) thrombocyta‑gátló hatás 24%‑kal (24 óra) és 37%-kal (5. nap) csökkent, míg az extenzíven metabolizálók esetén az IPA 39%-kal (24 óra) és 58%-kal (5. nap) és a közepesen metabolizálóknál 37%-kal (24 óra) és 60%-kal (5. nap) csökkent. A 600 mg/150 mg terápiás protokollban részesülő gyengén metabolizáló egyének esetén nagyobb 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, klopidogréllel kezelt, dinamikus állapotban lévő beteggel végzett 6 vizsgálat meta-analízise során kimutatták, hogy az aktívmetabolit‑expozíció az extenzív metabolizálókhoz képest a közepes mértékben metabolizálók esetén 28%-kal, a gyengén metabolizálók esetén pedig 72%-kal, míg a thrombocytaaggregáció‑gátlás IPA-ban kifejezve (5 μM ADP) rendre 5,9%-kal és 21,4%-kal csökkent.

A CYP2C19‑genotípusnak a klopidogréllel 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, klopidogréllel kezelt betegeknél vizsgálta, akiknél rendelkezésre áll a genotipizálás eredménye: CURE (n = 2721), CHARISMA (n = 2428), CLARITY-TIMI 28 (n = 227), TRITON-TIMI 38 (n = 1477) és ACTIVE-A (n = 601).

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

A CHARISMA és egy kohorszvizsgálatban (Simon) a gyorsan 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 klopidogrél aktív metabolitjának farmakokinetikája nem ismert ezekben a különleges betegcsoportokban.

*Vesekárosodás*

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

*Májkárosodás*

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

*Rassz*

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

**5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

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

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

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

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

Nem befolyásolta a nőstény és hím patkányok fertilitását és nem volt teratogén sem patkányokban, sem nyulakban. Szoptató patkányoknak adva, a klopidogrél enyhén késleltette az utódok fejlődését.

Izotóppal jelzett klopidogréllel végzett specifikus farmakokinetikai vizsgálatokban kimutatták, hogy az eredeti vegyület vagy metabolitjai kiválasztódnak az anyatejbe. Következésképpen közvetlen (enyhe toxicitás) vagy közvetett hatás (ízérzés csökkenése) nem zárható ki.

**6.** **Gyógyszerészeti JELLEMZŐK**

**6.1 Segédanyagok felsorolása**

*Mag:*

mannit (E421)

makrogol 6000

mikrokristályos cellulóz

hidrogénezett ricinusolaj

kismértékben szubsztituált hidroxi-propilcellulóz

*Bevonat:*

hipromellóz (E464)

laktóz monohidrát

triacetin (E1518)

titán-dioxid (E171)

vörös vas-oxid (E172)

*Fényesítő anyag:*

karnauba viasz

* 1. **Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

* 1. **Felhasználhatósági időtartam**

3 év.

* 1. **Különleges tárolási előírások**

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

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

* 1. **Csomagolás típusa és kiszerelése**

Iscover 75 mg filmtabletta

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

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

Iscover 300 mg filmtabletta

4 × 1, 10 × 1, 30 × 1 és 100 × 1 filmtabletta egységadagos alumínium buborékcsomagolást 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.

1. **A Forgalombahozatali engedély jogosultja**

sanofi-aventis groupe

54, rue La Boétie

F-75008 Paris

Franciaország

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

Iscover 75 mg filmtabletta

EU/1/98/070/001 - 28 filmtabletta PVC/PVDC/Alu buborékcsomagolásban dobozonként

EU/1/98/070/002 – 50 × 1 filmtabletta PVC/PVDC/Alu buborékcsomagolásban dobozonként

EU/1/98/070/003 - 84 filmtabletta PVC/PVDC/Alu buborékcsomagolásban dobozonként

EU/1/98/070/004 - 100 filmtabletta PVC/PVDC/Alu buborékcsomagolásban dobozonként

EU/1/98/070/005 - 30 filmtabletta PVC/PVDC/Alu buborékcsomagolásban dobozonként

EU/1/98/070/006 - 90 filmtabletta PVC/PVDC/Alu buborékcsomagolásban dobozonként

EU/1/98/070/007 - 14 filmtabletta PVC/PVDC/Alu buborékcsomagolásban dobozonként

EU/1/98/070/011 – 7 filmtabletta PVC/PVDC/Alu buborékcsomagolásban dobozonként

EU/1/98/070/013 – 28 filmtabletta Alu/Alu buborékcsomagolásban dobozonként

EU/1/98/070/014 – 50x1 filmtabletta Alu/Alu buborékcsomagolásban dobozonként

EU/1/98/070/015 – 84 filmtabletta Alu/Alu buborékcsomagolásban dobozonként

EU/1/98/070/016 – 100 filmtabletta Alu/Alu buborékcsomagolásban dobozonként

EU/1/98/070/017 – 30 filmtabletta Alu/Alu buborékcsomagolásban dobozonként

EU/1/98/070/018 – 90 filmtabletta Alu/Alu buborékcsomagolásban dobozonként

EU/1/98/070/019 – 14 filmtabletta Alu/Alu buborékcsomagolásban dobozonként

EU/1/98/070/020 – 7 filmtabletta Alu/Alu buborékcsomagolásban dobozonként

Iscover 300 mg filmtabletta

EU/1/98/070/008 – 4×1 filmtabletta egységadagos alumínium buborékcsomagolásban, dobozban

EU/1/98/070/009 – 30×1 filmtabletta egységadagos alumínium buborékcsomagolásban, dobozban

EU/1/98/070/010 – 100×1 filmtabletta egységadagos alumínium buborékcsomagolásban, dobozban

EU/1/98/070/012 – 10×1 filmtabletta egységadagos alumínium buborékcsomagolásban, 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 gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

**II. MELLÉKLET**

**A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK**

**B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**

**C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

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

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS 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

Delpharm Dijon

6, Boulevard de l’Europe

F-21800 Quétigny

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. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

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

* **Kockázatkezelési terv**

Nem értelmezhető

**III. MELLÉKLET**

**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

A. CÍMKESZÖVEG

|  |
| --- |
| **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**  **KÜLSŐ DOBOZ** |

|  |
| --- |
| **1. A GYÓGYSZER NEVE** |

Iscover 75 mg filmtabletta

klopidogrél

|  |
| --- |
| **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE** |

75 mg klopidogrél (hidrogén-szulfát formájában) tablettánként.

|  |
| --- |
| **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA** |

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

|  |
| --- |
| **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM** |

28 db filmtabletta

30 db filmtabletta

50 × 1 db filmtabletta

84 db filmtabletta

90 db filmtabletta

100 db filmtabletta

14 db filmtabletta

7 db filmtabletta

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

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazás.

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

|  |
| --- |
| **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES** |

|  |
| --- |
| **8. LEJÁRATI IDŐ** |

Felhasználható { hónap / év }

|  |
| --- |
| **9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK** |

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

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

|  |
| --- |
| **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-aventis groupe

54, rue La Boétie

F-75008 Paris

Franciaország

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

EU/1/98/070/001a 28 filmtabletta PVC/PVDC/Alu buborékcsomagolásban

EU/1/98/070/002a 50 × 1 filmtabletta PVC/PVDC/Alu buborékcsomagolásban

EU/1/98/070/003a 84 filmtabletta PVC/PVDC/Alu buborékcsomagolásban

EU/1/98/070/004a 100 filmtabletta PVC/PVDC/Alu buborékcsomagolásban

EU/1/98/070/005a 30 filmtabletta PVC/PVDC/Alu buborékcsomagolásban

EU/1/98/070/006a 90 filmtabletta PVC/PVDC/Alu buborékcsomagolásban

EU/1/98/070/007a 14 filmtabletta PVC/PVDC/Alu buborékcsomagolásban

EU/1/98/070/011a 7 filmtabletta PVC/PVDC/Alu buborékcsomagolásban

EU/1/98/070/013 28 filmtabletta Alu/Alu buborékcsomagolásban

EU/1/98/070/014 50x1 filmtabletta Alu/Alu buborékcsomagolásban

EU/1/98/070/015 84 filmtabletta Alu/Alu buborékcsomagolásban

EU/1/98/070/016 100 filmtabletta Alu/Alu buborékcsomagolásban

EU/1/98/070/017 30 filmtabletta Alu/Alu buborékcsomagolásban

EU/1/98/070/018 90 filmtabletta Alu/Alu buborékcsomagolásban

EU/1/98/070/019 14 filmtabletta Alu/Alu buborékcsomagolásban

EU/1/98/070/020 7 filmtabletta Alu/Alu buborékcsomagolásban

|  |
| --- |
| **13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA** |

Gy.sz.: {szám}

|  |
| --- |
| **14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE** |

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

|  |
| --- |
| **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

klopidogrél

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

sanofi-aventis groupe

|  |
| --- |
| **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 buborékcsomagolás** |

|  |
| --- |
| **1. A GYÓGYSZER NEVE** |

Iscover 75 mg filmtabletta

Klopidogrél

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

sanofi-aventis groupe

|  |
| --- |
| **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

klopidogrél

|  |
| --- |
| **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE** |

300 mg klopidogrél (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)** |

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazás.

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

|  |
| --- |
| **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES** |

|  |
| --- |
| **8. LEJÁRATI IDŐ** |

Felhasználható { 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-aventis groupe

54, rue La Boétie

F-75008 Paris

Franciaország

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

EU/1/98/069/008 4 × 1 filmtabletta egységadagos alumínium buborékcsomagolásban

EU/1/98/069/009 30 × 1 filmtabletta egységadagos alumínium buborékcsomagolásban

EU/1/98/069/010 100 × 1 filmtabletta egységadagos alumínium buborékcsomagolásban

EU/1/98/069/012 10 × 1 filmtabletta egységadagos alumínium buborékcsomagolásban

|  |
| --- |
| **13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA** |

Gy.sz.: {szám}

|  |
| --- |
| **14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE** |

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

|  |
| --- |
| **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 buborékcsomagolás** |

|  |
| --- |
| **1. A GYÓGYSZER NEVE** |

Iscover 300 mg filmtabletta

Klopidogrél

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

sanofi-aventis groupe

|  |
| --- |
| **3. LEJÁRATI IDŐ** |

Felh.: {hónap/év}

|  |
| --- |
| **4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA** |

Gy.sz.: {szám}

|  |
| --- |
| **5. EGYÉB INFORMÁCIÓK** |

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára**

**Iscover 75 mg filmtabletta**

klopidogrél

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

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

**A betegtájékoztató tartalma:**

* 1. Milyen típusú gyógyszer 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 klopidogrélt tartalmaz és a vérlemezkék ellen ható gyógyszerek csoportjába tartozik. A vérlemezkék a vérben található nagyon apró alakos elemek, melyek a véralvadáskor összetapadnak. A vérlemezke ellen ható gyógyszerek, az összetapadást megakadályozva, csökkentik a vérrögképződés (más néven trombózis) lehetőségét.

Az Iscover-t felnőttek szedik, alkalmazásának célja a vérrögképződés (trombózis) megakadályozása az elmeszesedett erekben (artériákban), ez a folyamat az aterotrombózis, mely aterotrombotikus eseményekhez vezethet (úgymint 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 ún. perifériás artériás betegsége van, vagy

- súlyos mellkasi fájdalma volt, ami „instabil angina” vagy „miokardiális infarktus” (szívroham) néven ismert. Ezen állapot kezeléseként, kezelőorvosa beültethetett egy, az ér belsejét tágító érmerevítőt (sztentet) az elzáródott vagy beszűkült artériába, hogy a megfelelő véráramlást visszaállítsa. Kezelőorvosa acetilszalicilsavat is rendelhet (sok gyógyszer tartalmazza ezt a vegyületet, amelyet fájdalom- és lázcsillapításra, valamint a vérrögképződés megakadályozására is használnak).

- a szélütés (sztrók/átmeneti agyi keringési zavarnak is nevezik) rövid időn belül megszűnő tünetei vagy enyhe szélütés jelentkezett Önnél. Kezelőorvosa az első 24 órában acetilszalicilsavat is rendelhet Önnek.

- szívritmuszavara van, amelyet „pitvarfibrilláció”-nak neveznek, és nem szedhet „orális antikoaguláns” néven ismert gyógyszereket (K-vitamin-antagonisták), amelyek megelőzik az új vérrögök képződését, és megakadályozzák a már meglévők további növekedését. 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 klopidogrélre vagy gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
* ha olyan betegsége van, ami jelenleg vérzést okoz, mint pl. gyomorfekély vagy koponyaűri vérzés.
* ha súlyos májbetegsége van;

Ha úgy gondolja, hogy ezek közül bármelyik vonatkozik Önre, vagy ha bármilyen kétsége van, 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 (pl. gyomorfekély) kockázatát jelentő kóros állapot
  + olyan vérképzőszervi betegség, ami belső vérzést idézhet elő (vérzés a szervezet bármelyik szövetében, szervében vagy ízületében)
  + friss, súlyos sérülés
  + friss sebészeti beavatkozás (fogászati is)
  + a következő 7 napban tervezett sebészeti beavatkozás (fogászati is)
  + ha az elmúlt 7 napban az egyik agyi verőere elzáródott (vérkeringési zavar okozta szélütés)
  + ha vese- vagy májbetegsége van
  + ha a betegsége kezelésére alkalmazott bármelyik gyógyszerre allergiája vagy allergiás reakciója volt
  + 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 ún. TTP vagy trombocitopéniás trombotikus purpura), mint a láz és a bőrbevérzés, mely a bőr alatt apró, piros, tűhegynyi pontok formájában jelentkezik, megmagyarázhatatlan, különleges fáradtsággal, zavartsággal és a bőr vagy szemek sárgás elszíneződésével (sárgaság) együtt, vagy ezen tünetek nélkül is (lásd 4. pont „Lehetséges mellékhatások”).
* Ha megvágja magát vagy megsérül, a szokásosnál kicsit hosszabb ideig tarthat, hogy a vérzés elálljon. Ez a gyógyszer hatásával függ össze, mert az gátolja a vérrögök kialakulását. Kisebb vágások, sérülések esetén, pl. megvágja magát valamivel, akár borotválkozás közben is, ennek nincs különösebb jelentősége. Ugyanakkor, ha vérzése miatt aggódik, azonnal keresse fel kezelőorvosát (lásd 4. pont „Lehetséges mellékhatások”).
* Kezelőorvosa vérvizsgálatot rendelhet el.

**Gyermekek és serdülők**

Ne adja ezt a gyógyszert gyermekeknek, mert nem hat.

**Egyéb gyógyszerek és 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, a vérlemezkék összecsapódása ellen ható gyógyszer,
* szelektív szerotoninvisszavétel‑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 klopidogrél‑kezelés alatt tájékoztassa kezelőorvosát, mielőtt bármilyen opioid gyógyszert ír fel Önnek (súlyos fájdalom kezelésére).

Ha súlyos mellkasi fájdalma (instabil angina vagy szívroham), enyhe fokú, átmeneti agyi keringési zavara vagy 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 elkezdene 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 (pl. 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 az adagolást illetően, 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 Iscover‑adagot (egy 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, a fent leírtak szerint.

Ha a szélütés (sztrók /átmeneti agyi keringési zavarnak is nevezik) rövid időn belül megszűnő tünetei vagy enyhe szélütés jelentkezett Önnél, kezelőorvosa egyszeri kezdő adagként 300 mg Iscover-t (egy 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 buborékcsomagolásra 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 hátterében bizonyos vérsejtek számának 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 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, pl. megvágja magát valamivel, akár borotválkozás közben is, ennek nincs különösebb jelentősége. Ugyanakkor, ha vérzése miatt aggódik, azonnal keresse fel kezelőorvosát (lásd 2. pont „Figyelmeztetések és óvintézkedések”).

**Az egyéb mellékhatások közé tartoznak:**

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

Hasmenés, hasi fájdalom, emésztési zavar vagy gyomorégés.

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

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

Ritka mellékhatások (1000 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

Forgó jellegű szédülés, a mell megnagyobbodása férfiaknál.

Nagyon ritka mellékhatások (10000 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

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

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

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

Emellett kezelőorvosa eltéréseket észlelhet a vér és vizeletvizsgálati eredményeiben.

**Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc) 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 buborékcsomagoláson 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 buborékcsomagolásba csomagolt, legfeljebb 30°C-on tárolandó.

Ha az Iscover Alu/Alu buborékcsomagolásba 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 klopidogrél. Minden tabletta 75 mg klopidogrélt (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 tabletta:

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

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

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

sanofi-aventis groupe

54, rue La Boétie

F-75008 Paris

Franciaország

Gyártók:

Sanofi Winthrop Industrie

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

vagy

Delpharm Dijon

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

vagy

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 képviseletéhez.

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Sanofi Belgium  Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 | **Lietuva**  UAB «SANOFI-AVENTIS LIETUVA»  Tel: +370 5 2755224 |
| **България**  SANOFI BULGARIA EOOD  Тел: +359 (0)2 970 53 00 | **Luxembourg/Luxemburg**  Sanofi Belgium  Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien) |
| **Česká republika**  sanofi-aventis, 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 | **Nederland**  Genzyme Europe B.V.  Tel: +31 20 245 4000 |
| **Eesti**  sanofi-aventis Estonia OÜ  Tel: +372 627 34 88 | **Norge**  sanofi-aventis Norge AS  Tlf: +47 67 10 71 00 |
| **Ελλάδα**  sanofi-aventis AEBE  Τηλ: +30 210 900 16 00 | **Österreich**  sanofi-aventis GmbH  Tel: +43 1 80 185 – 0 |
| **España**  sanofi-aventis, S.A.  Tel: +34 93 485 94 00 | **Polska**  sanofi-aventis Sp. z o.o.  Tel: +48 22 280 00 00 |
| **France**  sanofi-aventis France  Tél: 0 800 222 555  Appel depuis l’étranger: +33 1 57 63 23 23 | **Portugal**  Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda  Tel: +351 21 35 89 400 |
| **Hrvatska**  sanofi-aventis Croatia d.o.o.  Tel: +385 1 600 34 00 | **România**  Sanofi Romania SRL  Tel: +40 (0) 21 317 31 36 |
| **Ireland**  sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  Tel: +353 (0) 1 403 56 00 | **Slovenija**  sanofi-aventis d.o.o.  Tel: +386 1 560 48 00 |
| **Ísland**  Vistor hf.  Sími: +354 535 7000 | **Slovenská republika**  sanofi-aventis Slovakia s.r.o.  Tel: +421 2 33 100 100 |
| **Italia**  Sanofi S.r.l.  Tel: 800 536389 | **Suomi/Finland**  Sanofi Oy  Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300 |
| **Κύπρος**  sanofi-aventis Cyprus Ltd.  Τηλ: +357 22 871600 | **Sverige**  Sanofi AB  Tel: +46 (0)8 634 50 00 |
| **Latvija**  sanofi-aventis Latvia SIA  Tel: +371 67 33 24 51 | **United Kingdom**  Sanofi  Tel: +44 (0) 845 372 7101 |

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: < ÉÉÉÉ. hónap >**

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

**Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára**

**Iscover 300 mg filmtabletta**

klopidogrél

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

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

**A betegtájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer 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 klopidogrélt tartalmaz és a vérlemezkék ellen ható gyógyszerek csoportjába tartozik. A vérlemezkék a vérben található nagyon apró alakos elemek, melyek a véralvadáskor összetapadnak. A vérlemezke ellen ható gyógyszerek, az összetapadást megakadályozva, csökkentik a vérrögképződés (más néven trombóz) lehetőségét.

Az Iscover-t felnőttek szedik, alkalmazásának célja a vérrögképződés (trombózis) megakadályozása az elmeszesedett erekben (artériákban), ez a folyamat az aterotrombózis, mely aterotrombotikus eseményekhez vezethet (úgymint 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 ún. perifériás artériás betegsége van, vagy

- súlyos mellkasi fájdalma volt, ami „instabil angina” vagy „miokardiális infarktus” (szívroham) néven ismert. Ezen állapot kezeléseként, orvosa beültethetett egy, az ér belsejét tágító érmerevítőt (sztentet) az elzáródott vagy beszűkült artériába, hogy a megfelelő véráramlást visszaállítsa. Kezelőorvosa acetilszalicilsavat is rendelhet (sok gyógyszer tartalmazza ezt a vegyületet, amelyet fájdalom- és lázcsillapításra, valamint a vérrögképződés megakadályozására is használnak).

- a szélütés (sztrók/átmeneti agyi keringési zavarnak is nevezik) rövid időn belül megszűnő tünetei vagy enyhe szélütés jelentkezett Önnél. Kezelőorvosa az első 24 órában acetilszalicilsavat is rendelhet Önnek.

- szívritmuszavara van, amelyet „pitvarfibrilláció”-nak neveznek, és nem szedhet „orális antikoaguláns” néven ismert gyógyszereket (K-vitamin-antagonisták), amelyek megelőzik az új vérrögök képződését, és megakadályozzák a már meglévők további növekedését. 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 klopidogrélre vagy gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére;
* ha olyan betegsége van, ami jelenleg vérzést okoz, mint pl. gyomorfekély vagy koponyaűri vérzés;
* ha súlyos májbetegsége van.

Ha úgy gondolja, hogy ezek közül bármelyik vonatkozik Önre, vagy ha bármilyen kétsége van, 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 (pl. gyomorfekély) kockázatát jelentő kóros állapot
* olyan vérképzőszervi betegség, ami belső vérzést idézhet elő (vérzés a szervezet bármelyik szövetében, szervében vagy ízületében)
* friss, súlyos sérülés
* friss sebészeti beavatkozás (fogászati is)
* a következő 7 napban tervezett sebészeti beavatkozás (fogászati is)
  + ha az elmúlt 7 napban az egyik agyi verőere elzáródott (vérkeringési zavar okozta szélütés)
  + ha vese- vagy májbetegsége van
  + ha a betegsége kezelésére alkalmazott bármelyik gyógyszerre allergiája vagy allergiás reakciója volt
  + 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 ún. TTP vagy trombocitopéniás trombotikus purpura), mint a láz és a bőrbevérzés, mely a bőr alatt apró, piros, tűhegynyi pontok formájában jelentkezik, megmagyarázhatatlan, különleges fáradtsággal, zavartsággal és a bőr vagy szemek sárgás elszíneződésével (sárgaság) együtt vagy ezen tünetek nélkül is (lásd 4. pont „Lehetséges mellékhatások”).
* Ha megvágja magát vagy megsérül, a szokásosnál kicsit hosszabb ideig tarthat, hogy a vérzés elálljon. Ez a gyógyszer hatásával függ össze, mert az gátolja a vérrögök kialakulását. Kisebb vágások, sérülések esetén, pl. megvágja magát valamivel, akár borotválkozás közben is, ennek nincs különösebb jelentősége. Ugyanakkor, ha vérzése miatt aggódik, azonnal keresse fel kezelőorvosát (lásd 4. pont „Lehetséges mellékhatások”).
* Kezelőorvosa vérvizsgálatot rendelhet el.

**Gyermekek és serdülők**

Ne adja ezt a gyógyszert gyermekeknek, mert nem hat.

**Egyéb gyógyszerek és 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, a vérlemezkék összecsapódása ellen ható gyógyszer,
* szelektív szerotoninvisszavétel‑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 klopidogrél‑kezelés alatt tájékoztassa kezelőorvosát, mielőtt bármilyen opioid gyógyszert ír fel Önnek (súlyos fájdalom kezelésére).

Ha súlyos mellkasi fájdalma (instabil angina vagy szívroham), enyhe fokú, átmeneti agyi keringési zavara vagy 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 elkezdene 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 (pl. 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 az adagolást illetően, 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 Iscover‑adagot (egy 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, a fent leírtak szerint.

Ha a szélütés (sztrók/átmeneti agyi keringési zavarnak is nevezik) rövid időn belül megszűnő tünetei vagy enyhe szélütés jelentkezett Önnél, kezelőorvosa egyszeri kezdő adagként 300 mg Iscover-t (egy 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 hátterében bizonyos vérsejtek számának 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 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, pl. megvágja magát valamivel, akár borotválkozás közben is, ennek nincs különösebb jelentősége. Ugyanakkor, ha vérzése miatt aggódik, azonnal keresse fel kezelőorvosát (lásd 2. pont „Figyelmeztetések és óvintézkedések”).

**Az egyéb mellékhatások közé tartoznak:**

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

Hasmenés, hasi fájdalom, emésztési zavar vagy gyomorégés.

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

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

Ritka mellékhatások (1000 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

Forgó jellegű szédülés, a mell megnagyobbodása férfiaknál.

Nagyon ritka mellékhatások (10000 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

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

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

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

Emellett kezelőorvosa eltéréseket észlelhet a vér és vizeletvizsgálati eredményeiben.

**Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc) 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 buborékcsomagoláson 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 klopidogrél. Minden tabletta 300 mg klopidogrélt (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 tabletta.

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

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

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

sanofi-aventis groupe

54, rue La Boétie

F-75008 Paris

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 képviseletéhez.

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Sanofi Belgium  Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 | **Lietuva**  UAB «SANOFI-AVENTIS LIETUVA»  Tel: +370 5 2755224 |
| **България**  SANOFI BULGARIA EOOD  Тел: +359 (0)2 970 53 00 | **Luxembourg/Luxemburg**  Sanofi Belgium  Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien) |
| **Česká republika**  sanofi-aventis, 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 | **Nederland**  Genzyme Europe B.V.  Tel: +31 20 245 4000 |
| **Eesti**  sanofi-aventis Estonia OÜ  Tel: +372 627 3488 | **Norge**  sanofi-aventis Norge AS  Tlf: +47 67 10 71 00 |
| **Ελλάδα**  sanofi-aventis AEBE  Τηλ: +30 210 900 16 00 | **Österreich**  sanofi-aventis GmbH  Tel: +43 1 80 185 – 0 |
| **España**  sanofi-aventis, S.A.  Tel: +34 93 485 94 00 | **Polska**  sanofi-aventis Sp. z o.o.  Tel: +48 22 280 00 00 |
| **France**  sanofi-aventis France  Tél: 0 800 222 555  Appel depuis l’étranger: +33 1 57 63 23 23 | | **Portugal**  Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda  Tel: +351 21 35 89 400 |
| **Hrvatska**  sanofi-aventis Croatia d.o.o.  Tel: +385 1 600 34 00 | **România**  Sanofi Romania SRL  Tel: +40 (0) 21 317 31 36 |
| **Ireland**  sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  Tel: +353 (0) 1 403 56 00 | **Slovenija**  sanofi-aventis d.o.o.  Tel: +386 1 560 48 00 |
| **Ísland**  Vistor hf.  Sími: +354 535 7000 | **Slovenská republika**  sanofi-aventis Slovakia s.r.o.  Tel: +421 2 33 100 100 |
| **Italia**  Sanofi S.r.l.  Tel: 800 536 389 | **Suomi/Finland**  Sanofi Oy  Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300 |
| **Κύπρος**  sanofi-aventis Cyprus Ltd.  Τηλ: +357 22 871600 | **Sverige**  Sanofi AB  Tel: +46 (0)8 634 50 00 |
| **Latvija**  sanofi-aventis Latvia SIA  Tel: +371 67 33 24 51 | **United Kingdom**  Sanofi  Tel: +44 (0) 845 372 7101 |

**A betegtájékoztató legutóbbi felújításának dátuma: < ÉÉÉÉ. hónap >**

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

1. Életkor, vérnyomás, klinikai jellemzők, időtartam és cukorbetegség diagnózisa. [↑](#footnote-ref-2)
2. National Institutes of Health Stroke Scale [↑](#footnote-ref-3)