

PROFESSIONELE INLIGTING

SKEDULERINGSSTATUS

S3

1 NAAM VAN DIE MEDISYNE

BECLOP 75 mg filmbedekte tablette

2 KWALITATIEWE EN KWANTITATIEWE SAMESTELLING

Elke BECLOP filmbedekte tablet bevat klopidogrel bisulfaat ekwivalent aan klopidogrel 75 mg.

Bevat suiker: laktose monohidraat 94,425 mg per tablet.

Vir 'n volledige lys van onaktiewe stowwe, sien afdeling 6.1

3 FARMASEUTIESE VORM

Filmbedekte tablette.

Pienk gekleurde, ronde, filmbedekte tablette met 'C4' op die een kant gedruk en gewoon op die ander kant.

4 KLINIESE BESONDERHEDE

4.1 Terapeutiese indikasies

BECLOP word aangedui vir die afname van arterotrombotiese insidente soos volg

Onlangse miokardiale infarsie (MI), onlangse beroerte, of gevestigde perifere arteriële siekte

Vermindering van arterosklerotiese insidente (miokardinfark, beroerte, dood as gevolg van vaskulêre oorsake) in pasiënte met 'n geskiedenis van simptomatiese arterosklerotiese siekte

gedefinieer deur isgemiese beroerte (van 7 dae tot minder as 6 maande), miokardinfark (van 'n paar dae tot minder as 35 dae) of gevestigde perifere arteriële siekte.

Akute koronêre sindroom

Vir pasiënte met nie-ST-segment verhoging akute koronêre sindroom (onstabiele angine/nie-Q-golf miokardiale infarksie [MI]), insluitend pasiënte wat medies gehanteer moet word en die wat met 'n perkutaneuse koronêre ingreep (met of sonder stent) of KAO (koronêre arteriële omleiding) gehanteer moet word, kon daar aangedui word dat BECLOP in kombinasie met ASS die voorkoms van 'n gekombineerde eindpunt van kardiovaskulêre sterfte, miokardinfark (MI), of beroerte, asook die voorkoms van 'n gekombineerde eindpunt van kardiovaskulêre sterfte, MI, beroerte, of refraktêre isgemie, verlaag het.

Vir pasiënte met ST-segment verhoging akute miokardinfark, kon daar aangedui word dat BECLOP in kombinasie met ASS die voorkoms van sterftes van enige oorsaak en die voorkoms van 'n gekombineerde eindpunt van stepte, herinfarksie, of beroerte, verlaag het.

4.2 Posologie en metode van toediening

Posologie

Volwassenes

Onlangse miokardinfark (MI), onlangse beroerte, of gevestigde perifere arteriële siekte

Die aanbevole daaglikse dosis van BECLOP is 75 mg een keer per dag.

Akute koronêre sindroom

Vir pasiënte met nie-ST-segment verhoging akute koronêre sindroom (onstabiele angina/nie-Q-golf MI), moet BECLOP begin word met 'n enkele 300 mg ladingsdosis en dan voortgaan met 75 mg een keer per dag. Aspirien (75 mg – 325 mg een keer per dag) moet in kombinasie met BECLOP begin en voortgesit word.

Vir pasiënte met ST-segment verhoging akute miokardiale infarksie, is die aanbevole dosis van BECLOP 75 mg een keer per dag, in kombinasie met aspirien toegedien, met of sonder trombolitika. BECLOP kan met of sonder 'n ladingsdosis begin word.

Farmakogenetika

CYP2C19 swak metaboliseerder status word geassosieer met verminderde antiplaatjie-reaksie op klopidogrel. 'n Toepaslike dosisregime vir hierdie pasiënt populasie is nog nie in kliniese uitkomstudies vasgestel nie.

Spesiale populasies

Geen doseringsaanpassings is nodig vir bejaarde pasiënte of pasiënte met renale siekte nie.

Metode van toediening

Vir orale gebruik.

BECLOP kan met of sonder voedsel gegee word.

4.3 Kontraindikasies

- Hipersensitiwiteit vir klopidogrel of vir enige van die onaktiewe bestanddele van BECLOP (sien afdeling 6.1)
- Aktiewe patologiese bloeding soos 'n peptiese ulkus en intrakraniale hemoragie.
- Veiligheid en effektiwiteit is nog nie vasgestel in pasiënte onder die ouderdom van 18 nie.
- Veiligheid en effektiwiteit is nog nie vasgestel in swangerskap en laktasie nie (sien afdeling 4.6).
- BECLOP is teenaangedui in ernstige lewerinkorting.

- BECLOP is teenaangedui in trombositopenie en plaatjie disfunksie.
- Hemofilie, kongenitaal of verworwe, of geskiedenis van verworwe hemofilie verwant aan klopidogrel.

4.4 Spesiale waarskuwings en voorsorgmaatreëls vir gebruik

TROMBOTIESE TROMBOSITOPENIESE PURPURA (TTP) IS AL GERAPPORTEER OM MET KLOPIDOGREL VOOR TE KOM TYDENS NABEMARKINGSONDERVINDING. DIE MEERDERHEID VAN GEVALLE WAS BINNE DIE EERSTE TWEE WEKE VAN BEHANDELING GERAPPORTEER. VOORSKRYWERS MOET PASIËNTE WAARSKU OOR DIE TEKENS EN SIMPTOME VAN TROMBOTIESE TROMBOSITOPENIESE PURPURA (TTP).

Trombotiese trombositopeniese purpura (TTP)

Daar was al berigte van trombotiese trombositopeniese purpura (TTP), na die gebruik van klopidogrel, soms na 'n kort blootstelling. Die kliniese diagnose van TTP word gekenmerk deur die teenwoordigheid van trombositopenie, en mikroangiopatiese hemolitiese anemie, geassosieer met of neurlogiese simptome, renale disfunksie of koors. In die geval van vermoedelike trombotiese trombositopeniese purpura, moet BECLOP gestaak word as gevolg van die risiko van dodelike uitkoms. Die behandeling van 'n pasiënt met trombotiese trombositopeniese purpura is kompleks. Vroeë behandeling met plasmaferese word in TTP aangedui.

Bloeding en hematologiese verstourings

As gevolg van die risiko van bloeding en hematologiese ongewenste effekte, moet bloedseltelling en/of ander toepaslike toetse onmiddellik oorweeg word wanneer sulke vermoedelike kliniese simptome tydens die behandeling voorkom (sien afdeling 4.8).

BECLOP behoort met versigtigheid gebruik te word in pasiënte by wie daar 'n risiko bestaan van

verhoogde trauma, chirurgie of ander patologiese toestande geassosieer met bloedingsdiatese en in pasiënte wat behandeling met asetiëlsalisiëlsuur (aspirien), NSAïMs (insluitend SOK-2 inhibeerders), heparien, glikoproteïen IIb/IIIa inhibeerders, selektiewe seretonien heropname inhibeerders (SSHIs), of CYP2C19 sterk induseerders of ander medisyne geassosieer met bloedingsrisiko ontvang (sien afdeling 4.5).

Pasiënte moet versigtig gemonitor word vir enige tekens van bloeding, insluitend okkulte bloeding, veral gedurende die eerste week van behandeling en/of na hart indringprosedure of chirurgie. Die gepaardgaande toediening van klopidogrel met warfarien word nie aanbeveel nie, aangesien dit die intensiteit van bloedings kan verhoog. Indien 'n pasiënt elektiewe chirurgie moet ondergaan en 'n antiplaatjie effek nie verlang word nie, moet BECLOP 7 dae voor die operasie gestaak word. BECLOP verleng bloedingstyd en moet met versigtigheid gebruik word in pasiënte met letsels wat geneig is om te bloei soos gastroïntestinale ulkuse en intra-okulêre bloeding. Medisyne wat moontlik sulke letsels kan induseer (soos asetiëlsalisiëlsuur en NSAïMs) moet met versigtigheid gebruik word in pasiënte wat BECLOP neem.

Pasiënte moet ingelig word dat dit langer as normaal kan neem om bloeding te stop wanneer hulle BECLOP neem, en dat hulle enige ongewone bloeding aan hulle mediese praktisyn moet rapporteer. Pasiënte moet hulle mediese praktisyn en tandartse in kennis stel dat hulle BECLOP neem voordat enige chirurgie geskeduleer word of enige nuwe medisyne geneem word. As gevolg van die moontlike verhoogde risiko van bloeding moet die gepaardgaande toediening van BECLOP met asetiëlsalisiëlsuur, heparien, warfarien of trombolitika met versigtigheid onderneem word (sien afdeling 4.5).

Klopidogrel, soos in BECLOP, produseer onomkeerbare inhibisie van bloedplaatjeklompings vir die leeftyd van die bloedplaatjie, wat 7-10 dae is.

Indien 'n pasiënt elektiewe chirurgie moet ondergaan en 'n antiplaatjie effek nie verlang word nie, moet BECLOP 7 dae voor die operasie gestaak word.

Spinale en epidurale anestesie moet nie aan 'n pasiënt toegedien word wat klopidogrel neem of vir 7 dae daarna nie. Geen lumbale punksie moet gedurende hierdie 7 dae gedoen word nie as gevolg van die risiko van hematoom vorming na lumbale punksie of spinale en epidurale anestesie.

Onlangse isgemiese beroerte

In pasiënte met onlangse verbygaande isgemiese aanval (VIA) of beroerte, wat 'n hoë risiko het van herhalende isgemiese gebeurtenisse, het nie getoon dat die kombinasie van aspirien en klopidogrel, soos in BECLOP, meer effektief is as BECLOP alleen nie, maar die kombinasie het getoon dat dit erge bloeding verhoog. Dit word dus aanbeveel dat sulke byvoegings met versigtigheid onderneem moet word.

In pasiënte met akute miokardinfark, moet BECLOP nie binne die eerste paar dae na die miokardinfark begin word nie.

As gevolg van die gebrek aan data, kan BECLOP nie aanbeveel word in koronêre arteriële omleiding (KAO) en akute isgemiese beroerte (minder as 7 dae) nie.

Verworwe hemofilie

Verworwe hemofilie is na die gebruik van klopidogrel gerapporteer. In gevalle van bevestigde geïsoleerde geaktiveerde Gedeeltelike Tromboplastien Tyd (gGTT) verlenging met of sonder bloeding, moet verworwe hemofilie oorweeg word. Pasiënte met 'n bevestigde diagnose van verworwe hemofilie moet deur spesialiste bestuur en behandel word, en klopidogrel, soos in BECLOP, moet gestaak word.

Sitochroom P450 2C19 (CYP2C19)

Farmakoginetika

In pasiënte wat swak CYP2C10 metaboliseerders is moet klopidogrel, soos in BECLOP, teen

aanbevole dosisse vorm minder van die aktiewe metaboliet van klopidogrel en het 'n kleiner effek op bloedplaatjiefunksie. Toetse is beskikbaar om 'n pasiënt se CYP2C19 genotipe te identifiseer; hierdie toetse kan gebruik word as 'n hulpmiddel in die bepaling van 'n terapeutiese strategie (sien afdeling 4.2).

Aangesien klopidogrel, soos in BECLOP, gedeeltelik deur CYP2C19 tot sy aktiewe metaboliet gemetaboliseer word, sal die gebruik van medisyne wat die aktiwiteit van hierdie ensiem inhibeer na verwagting lei tot verlaagde medisynevlakke van die aktiewe metaboliet van klopidogrel. As 'n voorsorgmaatreël moet gepaardgaande gebruik van sterk tot matige CYP2C19 inhibeerders ontmoedig word (sien afdeling 4.5 en 5.2).

Die gebruik van medisyne wat die aktiwiteit van CYP2C19 induseer sal na verwagting lei tot verhoogde medisynevlakke van die aktiewe metaboliet van klopidogrel, soos in BECLOP, en kan die bloedingsrisiko versterk. As 'n voorsorgmaatreël moet gepaardgaande gebruik van sterk CYP2C19 induseerders ontmoedig word (sien afdeling 4.5).

Kruisreaksies tussen tiënopiridienne

Pasiënte moet geëvalueer word vir geskiedenis van hipersensitiwiteit vir ander tiënopiridienne (soos tiklopidien, prasugrel) aangesien kruisreaktiwiteit onder tiënopiridienne aangemeld is (sien afdeling 4.8). Tiënopiridienne kan matige tot ernstige allergiese reaksies soos uitslag, angioëdem, of hematologiese kruisreaksies soos trombositopenie en neutropenie veroorsaak. Pasiënte wat voorheen 'n allergiese reaksie en/of hematologiese reaksie vir een tiënopiridien ontwikkel het, kan 'n verhoogde risiko hê om dieselfde of 'n ander reaksie op 'n ander tiënopiridien te ontwikkel. Monitoring vir tekens van hipersensitiwiteit in pasiënte met 'n bekende allergie vir tiënopiridienne word aanbeveel.

Renale en hepatiese inkorting

Aangesien kliniese ervaring beperk is in pasiënte met renale inkorting en matige hepatiese siekte

met bloedingsdiatese, moet BECLOP met versigtigheid gebruik word in daardie pasiënte.

Trombositopenie, neutropenie, aplastiese anemie en pansitopenie is al aangemeld in pasiënte wat klopidogrel neem (sien afdeling 4.8).

Onaktiewe bestanddeel waarskuwing

BECLOP bevat laktose. Pasiënte met die seldsame oorerflike toestand van galaktose intoleransie bv. galaktosemie, Lapp laktase tekort, glukose-galaktose wanabsorpsie of fruktose intoleransie moet nie BECLOP neem nie.

BECLOP bevat laktose monohidraat, wat dalk 'n effek op die glukemiese beheer van pasiënte met diabetes mellitus kan hê.

4.5 Interaksie met ander medisyne en ander vorms van interaksie

Medisyne wat verband hou met bloedingsrisiko.

Daar is 'n verhoogde risiko van bloeding as gevolg van die potensiële bykomende effek. Die gepaardgaande toediening van medisyne geassosieer met bloedingsrisiko moet met versigtigheid onderneem word (sien afdeling 4.4).

Asetiëlsaliëlsuur (aspirien/ASS)

BECLOP versterk die effekte van asetieëlsaliëlsuur op kollageen-geïnduseerde plaatjieklomping. 'n Farmakodinamiese interaksie tussen klopidogrel en asetieëlsaliëlsuur is moontlik wat tot 'n verhoogde risiko van bloeding lei. Daarom moet die gepaardgaande gebruik met versigtigheid onderneem word. Die veiligheid van die chroniese gepaardgaande toediening van asetieëlsaliëlsuur (aspirien) en BECLOP is nie vasgestel nie (sien afdeling 4.4). Klopidogrel en ASS (75 – 325 mg een keer per dag) was egter al vir tot een keer saam toegedien.

Heparien

Daar is berigte dat klopidogrel nie verandering van die hepariëndosis noodsaak of die effek van

heparien op koagulasie verander het nie. Gelyktydige toediening van heparien het geen effek op die inhibering van plaatjeklumping, geïnduseer deur klopidogrel, gehad nie. 'n Farmakodinamiese interaksie tussen klopidogrel en heparien is moontlik, wat tot 'n verhoogde risiko van bloeding lei. Die veiligheid van hierdie kombinasie is nie vasgestel nie en gepaardgaande gebruik moet met versigtigheid onderneem word (sien afdeling 4.4).

Trombolitika

Die veiligheid van die gepaardgaande toediening van BECLOP saam met ander trombolitiese medisyne is nie vasgestel nie en moet met versigtigheid onderneem word.

Warfarien

Die veiligheid van die gelyktydige toediening van BECLOP met warfarien is nie vasgestel nie. Gevolglik moet die gepaardgaande toediening van hierdie twee medisynes met versigtigheid onderneem word, as gevolg van die verhoogde risiko van bloeding (sien afdeling 4.4).

Nie-steroïdale anti-inflammatoriese medisyne (NSAIDs)

Beskikbare data dui daarop dat die gepaardgaande toediening van klopidogrel en naproksen okkulte gastroïntestinale bloedverlies verhoog. As gevolg van die gebrek aan interaksiestudies met ander NSAIDs, is dit egter tans onduidelik of daar 'n verhoogde risiko van gastroïntestinale bloeding met alle NSAIDs is. Gevolglik moet NSAIDs, insluitend COX-2 inhibeerders en klopidogrel, met versigtigheid gelyktydig toegedien word (sien afdeling 4.4).

Glikoproteïen IIb/IIIa inhibeerders

BECLOP moet met versigtigheid gebruik word in pasiënte wat die risiko loop van verhoogde bloeding as gevolg van trauma, chirurgie of ander toestande/verstourings wat gepaardgaande inname van glikoproteïen IIb/IIIa inhibeerders kan vereis, aangesien 'n farmakodinamiese interaksie tussen klopidogrel en glikoproteïen IIb/IIIa inhibeerders moontlik is.

Selektiewe serotonien heropname inhibeerders (SSRIs)

Aangesien SSRIs bloedplaatjie aktivering affekteer en die risiko van bloeding verhoog, moet die gepaardgaande toediening van SSRIs met klopidogrel met versigtigheid onderneem word.

Inhibeerders van CYP1C19

Aangesien klopidogrel gedeeltelik deur CYP2C19 tot sy aktiewe metaboliet gemetaboliseer word, sal die gebruik van medisyne wat die aktiwiteit van hierdie ensiem inhibeer na verwagting lei tot verlaagde medisyne vlakke van die aktiewe metaboliet van klopidogrel en 'n vermindering in kliniese effektiwiteit. Gepaardgaande gebruik van sterk of matige CYP2C19 inhibeerders moet ontmoedig word (sien afdeling 4.4 en 5.2). Medisyne wat sterk of matige CYP2C19 inhibeerders is, sluit byvoorbeeld omeprasool en esomeprasool, fluvoksamien, fluoksetien, moklobemied, vorikonasool, flukonasool, tiklopidien, karbamasepien en efavirens in.

Induseerders van CYP2C19

Aangesien klopidogrel gedeeltelik deur CYP2C19 tot sy aktiewe metaboliet gemetaboliseer word, sal die gebruik van medisyne wat die aktiwiteit van hierdie ensiem induseer na verwagting lei tot verhoogde medisyne vlakke van die aktiewe metaboliet van klopidogrel.

Rifampisien induseer CYP2C19 sterk, wat beide 'n verhoogde vlak van klopidogrel aktiewe metaboliet en bloedplaatjie inhibering tot gevolg het, wat veral die risiko van bloeding kan verhoog. As 'n voorsorgmaatreël moet die gepaardgaande gebruik van sterk CYP2C19 induseerders ontmoedig word (sien afdeling 4.4).

Proton pomp inhibeerders (PPI)

Indien 'n proton pomp inhibeerder gelyktydig saam met BECLOP gebruik gaan word, oorweeg dit om een met minder CYP2C19 inhiberende aktiwiteit te gebruik.

Beskikbare data dui daarop dat klopidogrel saam met pantoprasool toegedien kan word.

Daar is geen bewyse dat ander medisyne wat maagsuur verminder, soos H₂-blokkers of teensuurmiddels, inmeng met die teenplaatjie aktiwiteit van klopidogrel nie.

Versterkte anti-retrovirale terapie (ART)

MIV pasiënte wat met versterkte anti-retrovirale terapie (ART) behandel word loop 'n hoë risiko van vasculêre gebeurtenisse.

'n Beduidende verminderde bloedplaatjie inhibering was in MIV pasiënte gewys wat met ritonavir-

of kobisistat versterkte ART behandel was.

Ander gepaardgaande behandeling

Geen kliniese beduidende farmakodinamiese interaksies was waargeneem wanneer BECLOP gelyktydig saam met atenolol, nifedipien, of beide atenolol en nifedipien toegedien word. Die farmakodinamiese aktiwiteit van BECLOP was nie beduidend beïnvloed deur die gelyktydige toediening van fenobarbital, simetidien of estrogeen nie.

Die farmakokinetika van digoksien of teofillien was nie verander deur die gelyktydige toediening van BECLOP nie. Beskikbare data het aangedui dat klopidogrel die aktiwiteit van een van die sitochroom P450 (SIP) ensieme, CYP2C9 kan inhibeer. Dit kan tot verhoogde plasmavlakke van medisyne soos fenitoïen, tolbutamied, warfarien, tamoksifeen, fluvastatin en baie NSAIDs wat deur CYP2C9 gemetaboliseer word, lei.

CYP2C8 substraat medisyne

As gevolg van die risiko van verhoogde plasmakonsentrasies, moet gepaardgaande toediening van klopidogrel en medisyne wat hoofsaaklik deur CYP2C8 metaboliseer word (bv. repaglinied, paklitaksel) met versigtigheid onderneem word (sien afdeling 4.4).

4.6 Fertiliteit, swangerskap en laktasie

Swangerskap

Die gebruik van BECLOP tydens swangerskap word nie aanbeveel nie aangesien veiligheid en effektiwiteit nog nie vasgestel is nie.

Borsvoeding

Die gebruik van BECLOP tydens laktasie word nie aanbeveel nie aangesien veiligheid en effektiwiteit nog nie vasgestel is nie.

4.7 Effekte op vermoë om te bestuur en gebruik van masjiene

Geen inkorting van bestuur of psigometriese uitvoering is na die toediening van BECLOP waargeneem nie.

4.8 Ongewenste effekte

a. Opsomming van die veiligheidsprofiel

Die mees gerapporteerde nadelige reaksie tydens behandeling was bloeding.

b. Opsomming van nadelige reaksies in tabelvorm

Moontlike verwante ongewenste effekte wat in pasiënte gerapporteer was wat klopidogrel, soos in BECLOP, ontvang het, word hieronder in die tabel gelys. Alle bekende NMRs word gelys volgens sisteem orgaanklas en frekwensie gereeld, minder gereeld of frekwensie onbekend.

MedDRA sisteem orgaan klas	Frekwensie	Nadelige reaksies
Bloed- en limfstelselversteurings	Gereeld	Purpura
	Minder gereeld	Epistakse, intrakraniale hemorragie, ernstige neutropenie (insluitend agranulose), ernstige trombositopenie (insluitend trombotiese trombositopeniese purpura (TTP) (sien afdeling 4.4) en kneusing, verhoogde bloedingstyd, leukopenie, eosinofilie, aplastiese anemie [§] , verworwe hemofilie A.
	Frekwensie onbekend	Hematurie, okulêre bloeding (hoofsaaklik konjunktivaal, maar ook okulêr en retinaal), gastroïntestinale hemorragie, asemweë bloeding,

MedDRA sisteem orgaan klas	Frekwensie	Nadelige reaksies
		aplastiese anemie (pansitopenie), muskuloskeletale bloeding (insluitend hematrose), hemorragiese ulkus, hemotoraks, hemorragie van operatiewe wond en retroperitoneale hemorragie.
Immuunsisteem versteurings	Frekwensie onbekend	Hipersensitiwiteitsreaksies soos brongospasma, angioëdem of anafilaktoïede reaksies, serumsiekte, kruisreaktiewe geneesmiddel hipersensitiwiteit onder tiënopiridien (soos tiklopidien, prasugrel).
Psigiatriese versteurings	Frekwensie onbekend	Verwarring, hallusinasies.
Senuweestelsel versteurings	Gereeld	Duiseligheid, hoofpyn.
	Minder gereeld	Sinkopee, angs, parastesie, hipoästesie, insomnie, geestesonderdrukking, en intrakraniale bloeding.
	Frekwensie onbekend	Smaakversteurings, ageusie.
Oog versteurings	Minder gereeld	Okulêre bloeding (hoofsaaklik konjunktivaal, okulêr, retinaal).

MedDRA sisteem orgaan klas	Frekwensie	Nadelige reaksies
Oor en labirint versteurings	Minder gereeld	Vertigo.
Hart versteurings	Gereeld	Borskaspyn.
	Minder gereeld	Atriale fibrillering of palpitasies, edeem, hipertensie.
	Frekwensie onbekend	Kounis-sindroom (vasospastiese allergiese angina)
Vaskulêre versteurings	Gereeld	Hematoom.
	Frekwensie onbekend	Hipotensie, vaskulitis.
Respiratoriese, torakale en mediastinale versteurings	Gereeld	Boonste lugweginfeksies.
	Minder gereeld	Brongitis, dispnee, hoes.
	Frekwensie onbekend	Interstisiële pneumonitis, brongospasma, eosinifiliese pneumonie.
Gastroïntestinale versteurings	Gereeld	Abdominale pyn, dispepsie.
	Minder gereeld	Gastroïntestinale hemorragie, diarree, naarheid, braking en gastriese of duodenale ulkus.
	Frekwensie onbekend	Flatulensie en gastritis, konstipasie, kolitis (insluitend ulseratiewe en limfositiese kolitis), pankreatitis, stomatitis.

MedDRA sisteem orgaan klas	Frekwensie	Nadelige reaksies
Hepatobiliêre versteurings	Frekwensie onbekend	Abnormale lewerfunksie toetse, hepatitis, akute lewersaking.
Vel- en subkutaneuse weefsel versteurings	Minder gereeld	Uitslag, urtikarie
	Frekwensie onbekend	Veelvuldige eriteem, Stevens-Johnson-sindroom, toksiese epidermale nekrolise, akute veralgemeende eksanteme pustulose (AVEP), medisyne-geïnduseerde hipersensitiwiteitsindroom, geneesmiddel uitslag met eosinofilie en sistemiese simptome (GUESS), liggende planus, urtikaria, ekseem.
Muskuloskeletale en bindweefsel versteurings	Gereeld	Artralgie, rugpyn, tandversteuring.
	Minder gereeld	Jig, been krampe.
	Frekwensie onbekend	Mialgie, artritis, artralgie.
Renale en urinêre versteurings	Minder gereeld	Urienweginfeksie, hematurie.
	Frekwensie onbekend	Glomerulopatie, verhoogde kreatinien vlakke.
Voortplantingsstelsel en borsversteurings	Minder gereeld	Ginekomastie.

MedDRA sisteem orgaan klas	Frekwensie	Nadelige reaksies
Algemene versteurings en toedieningsplek toestande	Gereeld	Veralgemeende pyn, griepagtige simptome, bloeding by die plek van pinktuur.
	Minder gereeld	Vermoeidheid en astenie.
	Frekwensie onbekend	Koors.
Ondersoeke	Minder gereeld	Verlengde bloedingstyd, verlaagde neutrofieltelling, verlaagde bloedplaatjietelling.

§ Hierdie gebeurtenisse wat verband hou met miëlotoksisiteit moet oorweeg word wanneer 'n pasiënt wat BECLOP ontvang koors of ander tekens van infeksie toon.

Aanmelding van vermoedelike nadelige reaksies

Aanmelding van vermoedelike nadelige reaksies na goedkeuring van die medisyne is belangrik. Dit laat volgehoue monitering van die voordeel/risiko balans van die medisyne toe. Gesondheidsorg werkers word versoek om enige vermoedeilike nadelige reaksies by SAHPRA aan te meld via die “**6.04 Adverse Drug Reactions Reporting Form**”, wat aanlyn gevind kan word onder SAHPRA se publikasies:

<https://www.sahpra.org.za/Publications/Index/8>

4.9 Oordosering

Oordosering na BECLOP toediening kan tot verlengde bloedingstyd en gevolglik tot bloedingskomplikasies lei. Gepaste behandeling moet oorweeg word indien bloeding waargeneem word. Geen teenmiddel vir die farmakologiese aktiwiteit van klopidrogel is al gevind

nie. Indien vinnige regstelling van verlengde bloedingstyd nodig is, kan bloedplaatjie transfusie die effekte van klopidrogel omkeer. Verdere behandeling is simptome en ondersteunend.

5 FARMAKOLOGIESE EIENSKAPPE

5.1 Farmakodinamiese eienskappe

A 8.2 Antikoagulantie.

Farmakoterapeutiese groep: plaatjeklompingsinhibeerders uitsluitend heparien, ATC kode: B01AC-04.

Klopidrogel is 'n spesifieke potente inhibeerder van plaatjeklompingsinhibeerders. Dit werk deur die bloedplaatjie ADF reseptore onomkeerbaar te verander. Dit inhibeer die binding van adeniendifosfaat (ADF) aan sy bloedplaatjie reseptore, en die gevolglike ADF-bemiddelde aktivering van die glikoproteïen GP IIb/IIIa kompleks, en daardeur word plaatjeklompingsinhibeer. Gevolglik word bloedplaatjies wat aan klopidogrel blootgestel is, vir die res van hul leeftyd geïmpakkeer en herstel van normale bloedplaatjiefunksie vind plaas teen 'n tempo wat ooreenstem met bloedplaatjiesomset (ongeveer 7 dae).

Klopidogrel inhibeer ook plaatjeklompingsinhibeerders wat deur ander agoniste geïnduseer word deur die amplifikasie van plaatjie aktivering deur vrygestelde ADF te blokkeer.

Biotransformasie van klopidogrel is nodig om die inhebring van plaatjeklompingsinhibeerders te produseer.

Herhaalde dosisse van 75 mg per dag kan inhibering van ADF-geïnduseerde plaatjeklompingsinhibeerders vanaf die eerste dag veroorsaak; dit kan progressief toeneem en 'n ewewigstoestand tussen dag 3 en dag 7 bereik. By die ewewigstoestand, was die gemiddelde inhiberingsvlak waargeneem met 'n dosis van 75 mg per dag tussen 40 % en 60 %. Plaatjeklompingsinhibeerders en bloedingstyd keer geleidelik terug na basislynwaardes, gewoonlik binne 7 dae nadat behandeling gestaak was.

5.2 Farmakokinetiese eienskappe

Absorpsie

Na enkele en herhaalde orale dosisse word klopidrogel vinnig geabsorbeer. Gemiddelde piek plasmavlakke van onveranderde klopidrogel (ongeveer 2,2 – 2,5 mg/ml na 'n enkele 75 mg orale dosis) het ongeveer 45 minute na dosering voorgekom. Absorpsie is ten minste 50 % gebaseer op urinêre uitskeiding van klopidrogel metaboliete.

Distribusie

Klopidrogel en die hoof metaboliet bind *in vitro* omkeerbaar aan menslike plasmaproteïene (98 % en 94 % onderskeidelik).

Biotransformasie

Klopidogrel word ekstensief deur die lewer en die hoof metaboliet gemetaboliseer.

In vitro en *in vivo* word klopidogrel volgens twee hoof metaboliese weë gemetaboliseer: een wat deur esterases bemiddel word en lei tot hidrolise na sy onaktiewe kraboksielsuurderivaat (85 % van die sirkulerende metaboliete), en een wat deur veelvoudige P450 sitochrome bemiddel word. Klopidogrel word eers na 'n 2-okso-klopidogrel intermediêre metaboliet gemetaboliseer. Daaropvolgende metabolisme van die 2-okso-klopidogrel intermediêre metaboliet veroorsaak die vorming van die aktiewe metaboliet, 'n tiol-derivaat van klopidogrel. *In vitro* word hierdie metaboliese weg deur CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 en CYP2B6 bemiddel. Die aktiewe tiol-metaboliet wat *in vitro* geïsoleer was, bind vinnig en onomkeerbaar aan bloedplaatjie reseptore, en sodoende plaatjeklompings inhibeer.

Eliminasie

Die eliminasieliefteyd van hoof sirkulerende metaboliete kan 8 ure na toediening bereik word. Klopidrogel en die hoof metaboliete word in urine (50 %) en feses (46 %) uitgeskei.

Spesiale populasies

Farmakogenetika

CYP2C19 is betrokke by die vorming van beide die aktiewe metaboliet en die 2-okso-klopidrogel intermediêre metaboliet. Klopidrogel aktiewe metaboliet farmakokinetika en plaatjeklompings effekte verskil volgens die CYP2C19 genotipe. Toetse is beskikbaar om 'n pasiënt se CYP2C19 genotipete bepaal.

Geen beduidende verskille in blootstelling aan die aktiewe metaboliet en gemiddelde inhibering van plaatjeklompings (IPK) is waargeneem tussen ultra-vinnige, ekstensiewe en intermediêre metaboliseerders nie. In swak metaboliseerders in vergelyking met ekstensiewe metaboliseerders was blootstelling aan die aktiewe metaboliet met 63 – 71 % verminder. Data toon dat by gelykvlak, bloedplaatjeklompings inhibering (5 µM ADF) verminder is in swak metaboliseerders met gemiddelde IPA van 37 % in vergelyking met 58 % in die ekstensiewe metaboliseerders en 60 % in die intermediêre metaboliseerders.

Daar is bewyse dat pasiënte wat of intermediêre of swak metaboliseerders is, 'n hoër frekwensie van kardiovaskulêre gebeurtenisse (dood, miokardinfark, beroerte of stenttrombose) kan hê in vergelyking met uitgebreide metaboliseerders.

6 FARMASEUTIESE EIENSKAPPE

6.1 Lys van onaktiewe bestanddele

Tabletkern

Gehidrogeneerde kasterolie

Laktose monohidraat

Lae gesubstitueerde hidroksiepropiëlsellulose (E463)

Makrogol 6 000

Mikrokristallyne sellulose

Tabletbedekking

Hipromellose

Ysteroksied rooi (E172)

Makrogol

Titaandioksied (E171)

6.2 Onverenigbaarhede

Nie van toepassing nie.

6.3 Rakleeftyd

24 maande

6.4 Spesiale voorsorgmaatreëls vir bewaring

Bewaar by of benede 25 °C in die oorspronklike houer, beskerm teen lig en vog.

Moet nie die stulpstroke uit die karton verwyder totdat dit benodig word vir gebruik nie.

6.5 Aard en inhoud van houer

Kartonne bevat 30 tablette verpak in koue vorm stulpstroke. Die stulpstroke bestaan uit koue vorm stulp laminering saamgestel uit aluminium foelie (een kant helder, sagte getemperde, gewoon; dowwe kant lakvernis gelamineer tot georiënteerde poliamied film; helder kant lakvernis gelamineer op PVC film), PVC en poliamied met 'n agterkant van aluminium foelie bedek met hitteseëllak.

6.6 Spesiale voorsorgmaatreëls vir vernietiging en ander hantering

Geen spesiale vereistes nie.

7 HOUER VAN REGISTRASIESERTIFIKAAT**LHC Pharmaceuticals (Edms) Bpk**

N4 Gateway Industriële Park

Willow Park Manor 553

Ghaap Straat 33

Pretoria 0184

8 REGISTRASIENOMMER

42/8.2/1086

9 DATUM VAN EERSTE GOEDKEURING/HERNUWING VAN DIE GOEDKEURING

19 Maart 2010

10 DATUM VAN HERSIENING VAN DIE TEKS

04 September 2022