

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Klopidogrel/Acetilszalicilsav Mylan 75 mg/75 mg filmtabletta
Klopidogrel/Acetilszalicilsav Mylan 75 mg/100 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Klopidogrel/Acetilszalicilsav Mylan 75 mg/75 mg filmtabletta

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

Ismert hatású segédanyagok

Filmtablettánként 48 mg laktózt tartalmaz.

Klopidogrel/Acetilszalicilsav Mylan 75 mg/100 mg filmtabletta

75 mg klopidogrelt (hidrogén-szulfát formájában) és 100 mg acetilszalicilsavat (ASA) tartalmaz filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyagok

Filmtablettánként 48 mg laktózt és 0,81 mg alluravörös AC-t tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta)

Klopidogrel/Acetilszalicilsav Mylan 75 mg/75 mg filmtabletta

Sárga, ovális alakú, mindkét oldalán domború, hozzávetőlegesen 14,5 mm × 7,4 mm-es filmtabletta, egyik oldalán "CA2", a másik oldalán "M" mélynyomásos jelöléssel.

Klopidogrel/Acetilszalicilsav Mylan 75 mg/100 mg filmtabletta

Rózsaszínű, ovális alakú, mindkét oldalán domború, hozzávetőlegesen 14,8 mm × 7,8 mm-es filmtabletta egyik oldalán "CA3", a másik oldalán "M" mélynyomásos jelöléssel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Klopidogrel/Acetilszalicilsav Mylan az atherothromboticus események másodlagos megelőzésére javallott olyan felnőttek esetén, akik már klopidogrel és acetilszalicilsav (ASA) kezelésben részesülnek. A Klopidogrel/Acetilszalicilsav Mylan fix dózisú, kombinált készítmény a terápia folytatására:

- ST-eleváció nélküli, akut coronaria szindrómában (instabil angina vagy non-Q myocardialis infarctus), beleértve a percutan coronaria beavatkozást követő stent-beültetésen áteső betegeket.
- ST-elevációval járó, akut myocardialis infarctusban szenvedő, thrombolyticus terápiára alkalmas betegeknél.

Részletesebb ismertetést lásd: 5.1 pont.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Felnőttek és idősek

Klopidogrel/Acétilszalicilsav Mylan 75 mg/75 mg filmtabletta

A Klopidogrel/Acétilszalicilsav Mylan-t naponta egyszer 75 mg/75 mg adagban kell alkalmazni.

Klopidogrel/Acétilszalicilsav Mylan 75 mg/100 mg filmtabletta

A Klopidogrel/Acétilszalicilsav Mylan-t naponta egyszer 75 mg/100 mg adagban kell alkalmazni.

A fix dózisú kombinált Klopidogrel/Acétilszalicilsav Mylan a külön-külön adott klopidogrel- és ASA-kezelés megkezdését követően és a külön-külön adott klopidogrel- és ASA készítmények helyett alkalmazandó.

- *ST-eleváció nélküli akut coronaria szindróma* (instabil angina vagy non-Q myocardialis infarctus): 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). Ha a Klopidogrel/Acétilszalicilsav Mylan-kezelés megszakítására kerül sor, a betegek számára előnyös lehet a kezelésnek egy, a thrombocyta-aggregációt gátló gyógyszerrel történő folytatása.
- *ST-elevációval járó akut myocardialis infarctus*: A kezelést a tünetek megjelenése után a lehető legkorábban el kell kezdeni, és legalább 4 hétig kell folytatni. A klopidogrel és ASA-kombináció 4 héten túli alkalmazásának előnyét ilyen feltételek mellett nem vizsgálták (lásd 5.1 pont). Ha a Klopidogrel/Acétilszalicilsav Mylan-kezelés megszakítására kerül sor, a betegek számára előnyös lehet a kezelésnek egy, a thrombocyta-aggregációt gátló gyógyszerrel történő folytatása.

Ha kimaradt egy adag:

- A szokásos alkalmazás időpontjához képest 12 órán belül: a beteg vegye be azonnal az adagot, és a következő adagot a szokásos időben vegye be.
- A szokásos alkalmazás időpontjához képest 12 órán túl: a beteg a következő adagot a szokásos időpontban vegye be, és ne vegyen be dupla adagot.

Gyermekek és serdülők

A klopidogrel/acétilszalicilsav biztonságosságát és hatásosságát 18 év alatti gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. A Klopidogrel/Acétilszalicilsav Mylan nem javasolt ebben a betegcsoportban.

Vesekárosodás

A Klopidogrel/Acétilszalicilsav Mylan alkalmazása súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetén tilos (lásd 4.3 pont). A terápiás tapasztalat enyhe és közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél korlátozott (lásd 4.4 pont), ezért e betegek esetén a Klopidogrel/Acétilszalicilsav Mylan alkalmazásakor óvatosságra van szükség.

Májkárosodás

A Klopidogrel/Acétilszalicilsav Mylan alkalmazása súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetén tilos (lásd 4.3 pont). A terápiás tapasztalat korlátozott közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél, akiknél haemorrhagiás diathesis fordulhat elő (lásd 4.4 pont), ezért e betegek esetén a Klopidogrel/Acétilszalicilsav Mylan alkalmazásakor óvatosságra van szükség.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

Étellel vagy anélkül is bevehető.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény mindkét összetevőjének jelenléte miatt a Klopido­gre­l/Aceti­lszalicilsav Mylan ellenjavallt a következő esetekben:

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

Ezen kívül az ASA jelenléte miatt szintén ellenjavallt az alkalmazása:

- Nem-szteroid gyulladásgátló (NSAID) készítményekkel szembeni túlér­zé­kenység, illetve asthma-, rhinitis-, orrpolip-szindrómában szenvedő betegek esetén. A már korábban mastocytosisban szenvedő betegeknél, akiknél az acetilszalicilsav súlyos túlér­zé­kenységi reakciókat válthat ki (beleértve a hőhullámmal, hypotensióval, tachycardiával és hányással járó keringési összeomlást is).
- Súlyos vesekárosodás esetén (kreatinin-clearance <30 ml/perc).
- Terhesség harmadik trimeszterében (lásd 4.6 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Vérzés és hematológiai rendellenességek

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). Tekintettel arra, hogy a Klopido­gre­l/Aceti­lszalicilsav Mylan kettős thrombocyt­a-aggregáció gátló hatással rendelkezik, elővigyázatosan kell alkalmazni trauma, sebészeti beavatkozás vagy egyéb patológiás állapot következtében, illetve NSAID, beleértve a COX-2-gátlókat is, heparin, glikoprotein IIb/IIIa blokkoló, szelektív szerotonin-visszavételt gátló (SSRI), erős CYP2C19-induktor, thrombolyticus, vagy egyéb, a vérzés kockázatát fokozó gyógyszerek, mint például a pentoxifillin (lásd 4.5 pont) kezelés miatt esetlegesen fokozott vérzési kockázatú betegek esetén. A betegeknél gondosan figyelni kell a vérzések, köztük az okkult vérzés minden tünetét, főleg a kezelés első heteiben és/vagy az invazív kardiológiai beavatkozás vagy műtét után. Klopido­gre­l/Aceti­lszalicilsav Mylan és orális antikoaguláns együttadása nem ajánlott, mivel növelheti a vérzések erősségét (lásd 4.5 pont).

Bármilyen műtéti beavatkozás kitűzése előtt, illetve mielőtt valamilyen új gyógyszert kezdenének szedni, a betegeknél tájékoztatniuk kell az orvost, ill. fogorvost arról, hogy Klopido­gre­l/Aceti­lszalicilsav Mylan-t szednek. Ha elektív sebészeti beavatkozást terveznek, akkor felül kell vizsgálni a kettős thrombocyt­a-aggregáció gátló-kezelés szükségességét, és megfontolandó egyetlen thrombocyt­a-aggregáció gátló szer alkalmazása. Ha a betegnél a thrombocyt­a-aggregáció gátló hatást átmenetileg le kell állítani, akkor a Klopido­gre­l/Aceti­lszalicilsav Mylan alkalmazását 7 nappal a műtét előtt abba kell hagyni.

A Klopido­gre­l/Aceti­lszalicilsav Mylan meghosszabbítja a vérzési időt, ezért óvatosan kell alkalmazni olyan betegek esetén, akiknek vérzésre hajlamosító laesióik vannak (főleg gastrointestinalis és intraocularis).

A betegeket tájékoztatni kell arról is, hogy a vérzés a szokásosnál tovább tarthat Klopido­gre­l/Aceti­lszalicilsav Mylan szedése esetén, és hogy bármilyen szokatlan vérzésről (hely és időtartam) be kell számolniuk orvosuknak.

Thromboticus thrombocytopeniás purpura (TTP)

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

Szerzett haemophilia

Szerzett haemophilia eseteiről számoltak be klopido-rel-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 klopido-relt pedig abba kell hagyni.

Friss tranziens ischaemiás attack vagy stroke

Olyan tranziens ischaemiás attack-on vagy stroke-on frissen átesett betegek esetén, akiknél nagy az ischaemiás esemény visszatérésének veszélye, kimutatták, hogy az ASA és klopido-rel kombinációja fokozza a nagyobb vérzések kialakulását. Ezért az ilyen kombináció alkalmazásakor különös körülményekre van szükség, az olyan klinikai szituációk kivételével, ahol a kombináció bizonyítottan előnyös.

Citokróm P450 2C19 (CYP2C19)

Farmakogenetika: A gyenge CYP2C19-metabolizáló betegeknél, a klopido-rel előírt adagban történő alkalmazásakor kevesebb aktív klopido-rel-metabolit képződik, és kisebb mértékben hat a thrombocyt-funkcióra. Vannak a beteg CYP2C19-genotípusának meghatározására szolgáló vizsgálati módszerek.

Tekintettel arra, hogy a klopido-rel részben a CYP2C19-en metabolizálódik aktív metabolitjává, azon gyógyszerek, melyek gátolják ezen enzim működését, várhatóan a klopido-rel aktív metabolitjának csökkent szintjét eredményezik. Ennek az interakciónak a klinikai jelentősége bizonytalan. Óvatosságból nem javasolt az erős vagy közepesen erős CYP2C19-inhibitorok együttes alkalmazása (lásd a 4.5 pontban a CYP2C19-gátlók listáját, lásd még 5.2 pont).

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

Tienopiridinek közötti keresztreakciók

Vizsgálni kell a betegek tienopiridinekkel (mint a klopido-rel, tiklopidin, prazugrel) szembeni túlérzékenységre vonatkozó anamnézisének, mivel tienopiridinek közötti keresztreaktivitásról számoltak be (lásd 4.8 pont). A tienopiridinek olyan közepesen súlyos vagy súlyos allergiás reakciókat okozhatnak, mint a bőrkiütés, angioedema vagy hematológiai 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 ismert allergiás betegeknél a túlérzékenység jeleinek figyelése javasolt.

Az ASA miatt fokozott óvatosság szükséges:

- olyan betegek esetén, akiknek a kórtörténetében asthma vagy allergiás reakciók szerepelnek, mivel e betegek esetén megnőtt a túlérzékenységi reakciók kockázata.
- olyan betegek esetén, akik köszvényben szenvednek, mivel az ASA kis dózisa emeli a húgysavszintet.
- 18 éves kor alatti gyermekek esetén valószínű az összefüggés az ASA és a Reye-szindróma között. A Reye-szindróma egy nagyon ritka betegség, mely halálos kimenetelű is lehet.
- Ezt a gyógyszert a hemolízis kockázata miatt szoros orvosi ellenőrzés mellett kell adni a glukóz-6-foszfát dehidrogenáz (G6PD) hiányban szenvedő betegeknél (lásd 4.8 pont).
- Az alkohol ASA-val együtt fogyasztva fokozhatja a gastrointestinalis károsodások kockázatát. A betegeknél tanácsot kell adni a gastrointestinalis károsodások és a vérzés kockázataira vonatkozóan, amikor a klopido-relt és az ASA-t alkohollal veszik be, különösen akkor, ha az alkoholfogyasztás krónikus vagy nagymértékű. (Lásd 4.5 pont.)

Emésztőrendszeri (GI)

A Klopido­gre­l/Ace­til­szalicilsav Mylan-t óvato­san kell alkalmazni olyan betegek esetén, akiknek a kórtörténetében fekélybetegség vagy gyomor-nyombélvérzés vagy a tápcsatorna felső szakaszát érintő enyhe tünetek szerepelnek, mivel e tüneteket okozhatja gyomorfekély, mely gyomorvérzéshez vezethet. Emésztőrendszeri mellékhatások léphetnek fel, így gyomor­fájdalom, gyomorégés, hányinger, hányás és gyomor-bél rendszeri vérzés. Az emésztőrendszer felső szakaszát érintő enyhe tünetek, mint például a dyspepsia, gyakran és a kezelés bármely szakaszában felléphetnek. A kezelőorvosnak folyamatosan figyelnie kell a gyomor- és bélrendszeri fekélyképződés és vérzés esetleges jeleire, még akkor is, ha előzőleg nem voltak gyomor-bél rendszeri tünetek. A betegeket tájékoztatni kell az emésztőrendszeri nemkívánatos hatások okozta panaszokról és tünetekről, és a szükséges lépésekről, amennyiben a tünetek jelentkeznének. (Lásd 4.8 pont.)

Az egyidejűleg nikorandilt és nem-szteroid gyulladásgátlókat, köztük ASA-t és LAS-t (acetilszalicilsav-lizint) kapó betegeknél fokozott a súlyos komplikációk, mint a gastrointestinalis fekélyképződés, perforatio és vérzés kockázata (lásd 4.5 pont).

Segédanyagok

A Klopido­gre­l/Ace­til­szalicilsav Mylan laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

Ez a gyógyszer hidrogénezett ricinusolajat tartalmaz, amely gyomorpanaszokat és hasmenést okozhat.

Ez a készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

A Klopido­gre­l/Ace­til­szalicilsav Mylan 75 mg/100 mg filmtabletta alluravörös AC-t tartalmaz, ami allergiás reakciókat okozhat.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Vérzési kockázattal járó gyógyszerek

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

Orális antikoagulánsok

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

Glikoprotein IIb/IIIa blokkolók

A Klopido­gre­l/Ace­til­szalicilsav Mylan-t elővigyázatosan kell alkalmazni egyidejű glikoprotein IIb/IIIa blokkoló kezelés esetén (lásd 4.4 pont).

Heparin

Egészséges önkéntesekkel végzett klinikai vizsgálatban a klopido­gre­l nem tette szükségessé a heparin adagjának megváltoztatását és nem befolyásolta a heparin koagulációra gyakorolt hatását. Heparin együttes adagolása nem változtatta meg a klopido­gre­l thrombocyta-aggregációt gátló hatását. Farmakodinámiai interakció lehetséges a heparin és a Klopido­gre­l/Ace­til­szalicilsav Mylan között, ami a vérzések fokozott kockázatához vezet, ezért együttes adagolásuk fokozott elővigyázatosságot igényel (lásd 4.4 pont).

Thrombolyticumok

A klopidoogrel, fibrin- vagy nem fibrin-specifikus thrombolyticus szerek és heparinok együttes adagolásának biztonságosságát akut myocardialis infarctuson átesett betegekben vizsgálták. Klinikailag jelentős vérzések hasonló gyakorisággal fordultak elő ebben az esetben, mint amikor thrombolyticus szereket és heparint ASA-val együtt alkalmaztak (lásd 4.8 pont). A klopidoogrel/acetilszalicilsav egyéb thrombolyticumokkal való együttes alkalmazásának biztonságosságát szabályos vizsgálatokkal nem támasztották alá, így az elővigyázatosságot igényel (lásd 4.4 pont).

Nem-szteroid gyulladásgátlók (NSAID-ok)

Egészséges önkéntesekkel végzett klinikai vizsgálatban klopidoogrel és naproxén együttese fokozta az okkult gastrointestinalis vérzést. Következésképpen az NSAID szerek, köztük a COX-2-gátlók együttese nem javasolt (lásd 4.4 pont).

Kísérletes adatok szerint az együttes ibuprofen meggátolhatja a kisadagú acetilszalicilsav thrombocytá-aggregáció gátló hatását. Ezen adatok korlátozott voltából és az *ex vivo* adatok klinikai helyzetre történő extrapolálásával kapcsolatos bizonytalanságból azonban az következik, hogy az ibuprofen rendszeres alkalmazását illetően nem vonható le egyértelmű következtetés, az alkalmi használatok pedig nem valószínű klinikailag jelentős kölcsönhatás (lásd 5.1 pont).

Metamizol

A metamizol csökkentheti az ASA thrombocytákra gyakorolt hatását, ha egyidejűleg szedik őket. Ezért ezt a gyógyszert óvatosan kell alkalmazni azoknál a betegeknél, akik kardioprotektív céllal kis dózisban ASA-t szednek.

Szelektív szerotonin-isszavétel-gátlók (selective serotonin reuptake inhibitors=SSRI-k)

Mivel az SSRI-k hatást gyakorolnak a thrombocytá aktivációra, és növelik a vérzés kockázatát, az SSRI-k és a klopidoogrel egyidejű alkalmazása óvatosságot igényel.

Egyéb egyidejű kezelés klopidoogrellel

CYP2C19-induktorok

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

A rifampicin erős CYP2C19-induktor, ami emelkedett klopidoogrel aktív metabolitszintet és fokozott thrombocytá-aggregáció-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 klopidoogrel részben a CYP2C19-en metabolizálódik aktív metabolitjává, azon gyógyszerek, melyek gátolják ezen enzim működését, várhatóan a klopidoogrel aktív metabolitjának csökkent szintjét eredményezik. Ennek az interakciónak a klinikai jelentősége bizonytalan. Óvatosságból az erős vagy közepesen erős CYP2C19-inhibitorok együttes alkalmazását kerülni kell (lásd 4.4 és 5.2 pont).

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

Protonpumpagátlók

A klopidoogrellel 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 thrombocytá-aggregáció gátlás 39%-os (telítő adag) és 21%-os (fenntartó adag) csökkenésével járt. Az ezomeprazol várhatóan hasonló interakciót ad klopidoogrellel.

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 klopidozrellel történő együttadása nem javasolt (lásd 4.4 pont).

A pantoprazol és a lanzoprazol esetében, a metabolit expozíció 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 thrombocyta-aggregáció gátlás sorrendben 15%-os és 11%-os csökkenésével járt. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a klopidozrel alkalmazható pantoprazollal együtt.

Nincs bizonyíték arra vonatkozóan, hogy egyéb savcsökkentők, mint pl. H₂-gátlók vagy antacidumok befolyásolnák a klopidozrel thrombocyta-aggregációt 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 ritonavirral vagy kobicisztáttal felerősített hatású ART-kezelést kapó HIV-fertőzött betegeknél. Bár ennek klinikai jelentősége bizonytalan, spontán jelentések érkeztek olyan esetekről, amelyek során ritonavirral felerősített ART-vel kezelt HIV-fertőzött betegeknél az érelzáródás megszüntetése után ismét okklúzió alakult ki, vagy trombotikus esemény következett be a klopidozrel-kezelés telítő szakaszában. Az átlagos thrombocyta-gátlás csökkenhet a klopidozrel vagy a ritonavir együttes alkalmazásakor. Ezért a klopidozrel felerősített hatású ART-vel történő együttes alkalmazását kerülni kell.

Egyéb gyógyszerek

Számos más klinikai vizsgálatot végeztek klopidozrellel és egyéb együttadott gyógyszerrel a lehetséges farmakodinámiai és farmakokinetikai kölcsönhatások vizsgálatára. Nem figyelték meg klinikailag jelentős farmakodinámiai kölcsönhatást, amikor klopidozrelt együtt adagoltak atenolollal, nifedipinnel illetve atenolollal és nifedipinnel együttesen. Továbbá a klopidozrel farmakodinámiai hatását nem befolyásolta jelentősen fenobarbitál vagy ösztrogén együttadása.

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

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

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

Rozuvasztatin: A rozuvasztatin expozíció emelkedését figyelték meg klopidozrelt szedő betegeknél. 75 mg-os klopidozrel dózis ismételt alkalmazásakor a rozuvasztatin AUC értéke 1,4-szeresére emelkedett a C_{max} értéke pedig nem változott.

Egyéb egyidejű kezelés ASA-val

A következő gyógyszerek és az ASA között jelentettek interakciókat:

Urikozuriás szerek (benzbromaron, probenecid, szulfipirazon)

Óvatosság szükséges, mivel az ASA a húgysav kompetitív eliminációja révén gátolhatja az urikozuriás szerek hatását.

Metotrexát

Az ASA jelenlétéből következően a 20 mg/hét feletti adagokban alkalmazott metotrexát esetén együttes alkalmazásuk óvatosságot igényel, mivel a Klopido­gre­l/Acetil­szalicilsav Mylan gátolhatja a metotrexát renalis clearance-ét, ami csontvelő-toxicitáshoz vezethet.

Tenofovir

A tenofovir-dizoproxil-fumarát és a nem-szteroid gyulladásgátlók egyidejű alkalmazása növelheti a veseelégtelenség kockázatát.

Valproinsav

A szalicilátok és a valproinsav egyidejű alkalmazása a valproinsav fehérjéhez történő kötődésének csökkenését és a valproinsav metabolizmusának gátlását eredményezheti, mely a teljes és a szabad valproinsav szérumszintek megemelkedéséhez vezet.

Varicella védőoltás

A varicella védőoltás beadása utáni 6 hetes időszakban a betegeknek szalicilátok adása nem javasolt. Reye-szindróma esetei fordultak elő azt követően, hogy varicella fertőzések során szalicilátokat alkalmaztak (lásd 4.4 pont).

Acetazolamid

Óvatosság ajánlott az acetazolamid és a szalicilátok együttes alkalmazása esetén, mivel fokozott a metabolikus acidózis kockázata.

Nikorandil

Az egyidejűleg nikorandilt és nem-szteroid gyulladásgátlókat, köztük ASA-t és LAS-t (acetilszalicilsav-lizint) kapó betegeknél fokozott a súlyos komplikációk, mint a gastrointestinalis fekélyképződés, perforatio és vérzés kockázata (lásd 4.4 pont).

Egyéb interakciók ASA-val

Az ASA nagyobb (gyulladáscsökkentő) adagai és a következő gyógyszerek kölcsönhatásairól is beszámoltak: angiotenzin-konvertáló enzim (ACE) inhibitorok, fenitoin, béta-blokkolók, diuretikumok, orális antidiabetikumok.

Alkohol

Az alkohol ASA-val együtt fogyasztva fokozhatja a gastrointestinalis károsodások kockázatát. A betegeknek tanácsot kell adni a gastrointestinalis károsodások és a vérzés kockázataira vonatkozóan, amikor a klopido­gre­lt és az ASA-t alkohollal veszik be, különösen akkor, ha az alkoholfogyasztás krónikus vagy nagymértékű (lásd 4.4 pont.)

Egyéb interakciók klopido­gre­l­lel és ASA-val

Több, mint 30 000 beteg részvételével végeztek klinikai vizsgálatokat, melyekben klopido­gre­l és ASA fenntartó, maximum 325 mg-os, adagját alkalmazták és a beválasztott betegek különféle együttdott gyógyszeres kezelésben részesültek, beleértve a diuretikumokat, béta-blokkolókat, ACE-inhibitorokat, kalcium-antagonistákat, koleszterinszint-csökkentő gyógyszereket, koszorúér-tágítókat, antidiabetikumokat (inzulint is), antiepileptikumokat és GPIIb/IIIa antagonistákat és klinikailag jelentős nemkívánatos interakcióra nem találtak bizonyítékot.

Eltekintve a fent leírt speciális gyógyszerinterakciós információktól, nem végeztek interakciós vizsgálatokat Klopido­gre­l/Acetil­szalicilsav Mylan-nel és egyéb, atherothromboticus betegségben szenvedő betegek által szedett szokásos gyógyszerekkel.

Más P2Y₁₂ gátlókhöz hasonlóan a gyomorból történő lassú ürülés miatt az opioidokkal való egyidejű alkalmazás a klopido­gre­l felszívódását késleltetheti és csökkentheti. Klinikai jelentősége nem ismert. Akut coronaria szindrómában, amikor morfin vagy egyéb opioid agonisták együttes alkalmazása szükséges, parenterális thrombocytá-aggregáció gátló szerek alkalmazását kell mérlegelni.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Nem áll rendelkezésre klinikai adat a klopido­gre­l/acetilszalicilsav terhesség alatti expozí­ciójáról. A Klopido­gre­l/Acetilszalicilsav Mylan alkalmazása nem javallt a terhesség első két trimesztere alatt, kivéve, ha a nő klinikai állapota szükségessé teszi a klopido­gre­l/ASA kezelést.

Az ASA jelenléte miatt a Klopido­gre­l/Acetilszalicilsav Mylan a terhesség harmadik trimeszterében ellenjavallt.

Klopido­gre­l:

Mivel a klopido­gre­l terhesség alatti expozí­ciójára vonatkozóan nem állnak rendelkezésre klinikai adatok, elővigyázatosságból a klopido­gre­l terhesség alatti alkalmazása nem ajánlott.

Az állatkísérletek nem utalnak a terhességet, az embrionális/magzati fejlődést, szülést vagy a szülés utáni fejlődést közvetlenül vagy közvetett módon károsan befolyásoló hatásra (lásd 5.3 pont).

ASA:

Kis adagok (100 mg/nap-ig):

A klinikai vizsgálatok szerint a korlátozott nőgyógyászati alkalmazásra szolgáló, napi 100 mg-ig terjedő, adagok – melyek speciális ellenőrzést igényelnek – feltehetően biztonságosak.

100–500 mg/nap közötti adagok:

A 100 mg/nap feletti, napi 500 mg-ig terjedő adagok alkalmazását tekintve nem áll rendelkezésre megfelelő klinikai tapasztalat, ezért a későbbiekben az 500 mg/nap vagy a feletti adagokról szóló ajánlások erre a dózistartományra is vonatkoznak.

500 mg/nap és annál nagyobb adagok:

A prosztaglandinok szintézisének gátlása kedvezőtlen hatást gyakorolhat a terhességre és/vagy az embrió, ill. magzat fejlődésére. Epidemiológiai vizsgálati adatok arra utalnak, hogy a prosztaglandin-szintézist gátló szerek korai terhességben történő alkalmazása után megnő a vetélés, továbbá a szívfejlődési rendellenességek és a gastroschisis rizikója. A szív-ér rendszeri rendellenességek abszolút kockázata kevesebb, mint 1%-ról mintegy 1,5%-ra emelkedett. Általános álláspont, hogy az adaggal és a kezelés időtartamával együtt a kockázat is nő. Állatok esetében kimutatták, hogy prosztaglandin-szintézist gátló szer alkalmazása reprodukív toxicitást eredményezett (lásd 5.3 pont). A 24. gesztációs hétig (a terhesség ötödik hónapja) acetilszalicilsav csak akkor alkalmazható, ha feltétlenül szükséges. Amennyiben acetilszalicilsavat alkalmaznak egy terhességet tervező nő esetében, illetve a 24. gesztációs hétig (a terhesség ötödik hónapjáig), akkor az adagot a lehető legalacsonyabb szinten kell tartani, és a kezelés időtartama a lehető legrövidebb kell legyen.

A terhesség hatodik hónapjától kezdve a prosztaglandinok szintézisének gátló minden szer a következő veszélyekkel járhat:

- A magzatra nézve:
 - A szívet és a tüdőt érő toxikus hatás (a Botallo-vezeték idő előtti záródása, és a kisvérköri nyomás emelkedése).
 - Veseműködési zavar, ami oligohydramnióval járó veseelégtelenségig haladhat előre.
- Az anyára és – a terhesség végén – az újszülöttre nézve:
 - A vérzési idő lehetséges megnyúlása, aggregáció-gátló hatás, amely még igen kis adagok mellett is bekövetkezhet.
 - A méh összehúzódásainak gátlása, ami megkésett, ill. elhúzódó szülést eredményez.

Szoptatás

Nem ismert, hogy klopido­gre­l kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Állatkísérletek a klopido­gre­l anyatejbe történő kiválasztódását igazolták. Az ASA-ról ismert, hogy korlátozott mértékben kiválasztódik a humán anyatejbe. A Klopido­gre­l/Acetilszalicilsav Mylan alkalmazásának ideje alatt a szoptatást fel kell függeszteni.

Termékenység

A klopido­gre­l/acetilszalicilsavat illetően nincsenek a termékenység­gel kapcsolatos adatok. Állatkísérletekben nem mutatták ki, hogy a klopido­gre­l meg­változtatta volna a termékenység­et. Nem ismert, hogy a Klopido­gre­l/Acetilszalicilsav Mylan-ben lévő ASA dózis meg­változtatja-e a fertilitást.

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

A Klopido­gre­l/Acetilszalicilsav Mylan nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A klopido­gre­l gyógyszerbiztonsági jellemzőit több mint 42 000, klinikai vizsgálatban részt vett betegen vizsgálták, közülük több mint 30 000 részesült klopido­gre­l + ASA-kezelésben és több mint 9000-et egy évig vagy annál tovább kezeltek. A klinikailag jelentős mellékhatásokat négy jelentős klinikai vizsgálatban a CAPRIE vizsgálatban (ebben a vizsgálatban az önmagában alkalmazott klopido­gre­l-t hasonlították az ASA-hoz), valamint a CURE, CLARITY és COMMIT vizsgálatokban (ezekben a vizsgálatokban a klopido­gre­l +ASA-t az önmagában alkalmazott ASA-val hasonlították össze) – tapasztaltak alapján az alábbiakban kerülnek ismertetésre. A CAPRIE vizsgálatban összességében a 75 mg/nap klopido­gre­l tolerabilitása a 325 mg/nap ASA-éhoz hasonló volt, függetlenül a betegek korától, nemétől és rasszbeli hovatartozásától. A klinikai vizsgálatok tapasztalatai mellett mellékhatásokat spontán is jelentettek.

Mind a klinikai vizsgálatok során, mind a forgalomba hozatal utáni gyakorlatban, a vérzés volt a leggyakoribb mellékhatás, ezt főleg a kezelés első hónapjában jelentették.

A CAPRIE vizsgálatban mind a klopido­gre­l-lel, mind az ASA-val kezelt betegekben a vérzések átlagos előfordulási gyakorisága 9,3% volt. A súlyos esetek előfordulási gyakorisága hasonló volt a klopido­gre­l és az ASA esetében.

A CURE vizsgálatban a coronaria arteria bypass graft műtétet követő 7 napon belül a klopido­gre­l + 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 napon belül is folytatták a kezelést, az esemény előfordulási aránya 9,6% volt a klopido­gre­l + ASA és 6,3% az ASA-csoportban.

A CLARITY vizsgálatban a klopido­gre­l + ASA-csoportban a vérzések általános növekedését észlelték az egymagában ASA-t kapó csoporthoz viszonyítva. A súlyos vérzések előfordulási gyakorisága hasonló volt a csoportok között. Ez változatlan volt az alapvető jellemzők és a fibrinolyticus- vagy heparin-kezelés szempontjából meghatározott beteg alcsoportokon belül is.

A COMMIT vizsgálatban a nem cerebrális súlyos vérzések vagy a cerebrális vérzések összesített aránya a betegcsoportok között hasonló volt és mindkét esetben alacsony.

Mellékhatások táblázatos összefoglalása

Az alábbi táblázatban azokat a csak klopido­gre­l-lel, csak ASA-val vagy klopido­gre­l + ASA kombinációval kapcsolatos mellékhatásokat tüntetjük fel, amelyek a klinikai vizsgálatok során jelentkeztek, illetve amelyeket spontán jelentettek. A gyakoriságok az alábbi megállapodás szerint kerültek meghatározásra: gyakori ($\geq 1/100$ – $< 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000$ – $< 1/100$); ritka ($\geq 1/10\ 000$ – $< 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a 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	Thromboticus thrombocytopeniás purpura (TTP) (lásd 4.4 pont), csontvelő-elégtelenség*, aplasticus anaemia, pancytopenia, bicytopenia*, agranulocytosis, súlyos thrombocytopenia, szerzett haemophilia A, granulocytopenia, anaemia, haemolytikus anaemia glukóz-6-foszfát-dehidrogenáz (G6PD) hiányban szenvedő betegeknél* (lásd 4.4 pont)
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek				Az acetilszalicilsavval* vagy klopidogrellel** szemben jelentkező túlérzékenységi reakció során előforduló Kounis szindróma (allergiás eredetű vasospasticus angina / allergiás eredetű myocardialis infarctus).

Szervrendszer	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka, nem ismert
Immunrendszeri betegségek és tünetek				Anaphylaxiás shock*, szérumbetegség, anaphylactoid reakciók, tienopiridinek (mint a tiklopidin, a prazugrel) közötti keresztreaktív gyógyszer-túlérzékenység (lásd 4.4 pont)** , inzulin autoimmun szindróma, ami súlyos hypoglicaemiához vezethet, különösen HLA DRA4 altípusú betegeknél (gyakoribb a japán populációban)** , az ételallergia tüneteinek súlyosbodása*
Anyagsere- és táplálkozási betegségek és tünetek				Hypoglykaemia* , köszvény* (lásd 4.4 pont)
Pszichiátriai kórképek				Hallucinációk, confusio
Idegrendszeri betegségek és tünetek		Intracranialis vérzés (néhány esetet halálos kimenetellel jelentettek főleg időseknél) fejfájás, paraesthesia, szédülés		Ízérzés zavara, ageusia
Szembetegségek és szemészeti tünetek		Szemvérzés (kötőhártya, szem, retina)		
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei			Vertigo	Halláscsökkenés* vagy fülcsengés*
Érbetegségek és tünetek	Haematoma			Súlyos vérzés, műtéti sebek vérzése, vasculitis (beleértve a Schönlein–Henoch-purpurát is*), hypotensio

Szervrendszer	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka, nem ismert
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Epistaxis			Légzőrendszeri vérzés (haemoptysis, tüdővérzés), brochospasmus, interstitialis pneumonitis, krónikus alkalmazás és az acetilszalicilsavval szemben jelentkező túlérzékenységi reakció során előforduló nem cardiogen eredetű pulmonalis oedema*, eosinophil pneumonia

<p>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</p>	<p>Gastrointestinalis vérzés, hasmenés, hasi fájdalom, dyspepsia</p>	<p>Gyomorfekély és nyombélfekély, gastritis, hányás, hányinger, székrekedés, flatulentia</p>	<p>Retroperitonealis vérzés</p>	<p>Gastrointestinalis és retroperitonealis vérzés halálos kimenetellel, pancreatitis. Az emésztőrendszer felső szakaszát érintő betegségek (oesophagitis, nyelőcsőfekély, perforatio, erosiv gastritis, erosiv duodenitis; gyomor- vagy nyombélfekély, ill. perforatio)*; az emésztőrendszer alsó szakaszát érintő betegségek (vékonybél [jejunum és ileum] és vastagbél [colon és rectum] fekélyek, colitis és bélperforatio)*, az emésztőrendszer felső részét érintő tünetek*, mint pl. gyomorfájás (lásd 4.4 pont); ezek az ASA-val kapcsolatos emésztőrendszeri panaszok vérzéssel is szövődhetnek, és bármilyen acetilszalicilsav-dózis esetén jelentkezhetnek figyelmeztető tünetekkel vagy azok nélkül, illetve függetlenül attól, hogy korábban előfordult-e súlyos emésztőrendszeri betegség vagy sem*. Colitis (beleértve az ulcerativ és lymphocytás colitist), stomatitis, az acetilszalicilsavval szemben jelentkező túlérzékenységi reakció során</p>
---	--	--	---------------------------------	--

Szervrendszer	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka, nem ismert
				előforduló akut pancreatitis*
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek				Akut májelégtelenség, elsődlegesen hepatocelluláris májkárosodás*, hepatitis, emelkedett májenzimértékek*, kóros májfunkciós vizsgálati eredmény, krónikus hepatitis*
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Véraláfutás	Bőrkiütés, viszketés, bőrvérzés (purpura)		Dermatitis bullosa (erythema multiforme, Stevens–Johnson-szindróma, toxicus epidermalis necrolysis, angiooedema, akut generalizált exanthematosus pustulosis (AGEP)), gyógyszerokozta túlérzékenységi szindróma, eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerokozta bőrkiütés (DRESS), erythematosus vagy exfoliatív bőrkiütés, urticaria, eczema és lichen planus, fix kiütés*
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek			Gynecomastia	
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei				Musculo-skeletális vérzés (haemarthrosis), arthritis, arthralgia, myalgia

Szervrendszer	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka, nem ismert
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		Haematuria		Veseelégtelenség*, heveny vesekárosodás (különösen a már károsodott veseműködésű, szívelégtelenségben szenvedő, nephritis syndromában szenvedő, vagy egyidejű diuretikus kezelésben részesülő betegek esetében)*, glomerulonephritis, szérum-kreatininszint emelkedése
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Vérzés a beavatkozás helyén			Láz, oedema*
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		Megnyúlt vérzési idő, csökkent neutrofil- és thrombocytaszám		

* Az ASA-val kapcsolatos irodalomban közölt „nem ismert” gyakoriságú információ.

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

Feltételezett mellékhatások bejelentése

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

4.9 Túladoagolás

Klopidoogrel

A klopidoogrel-kezelés kapcsán bekövetkező túladoagolás megnyúlt vérzési időhöz, és ezt követően kialakuló vérzéses szövödményekhez vezethet. Hogyha vérzéseket figyelnek meg, akkor mérlegelni kell a megfelelő terápiát. A klopidoogrel farmakológiai hatásával szembeni antidotumot eddig nem találtak. Ha a megnyúlt vérzési idő gyors ellensúlyozására van szükség, ebben az esetben a thrombocyta-transzfúzió visszafordíthatja a klopidoogrel hatásait.

ASA

Közepes fokú intoxikáció a következő tünetekkel jár: szédülés, fejfájás, fülszengés, zavartság, emésztőrendszeri tünetek (émelygés, hányás és gyomortáji fájdalom).

Súlyos intoxikáció esetén a sav-bázis egyensúly komoly zavarai lépnek fel. A kezdeti hyperventilatio respiratoricus alkalosishoz vezet, majd a légzőközpontra gyakorolt deprimáló hatás miatt respiratoricus acidosis következik be. A szalicilátok jelenléte miatt metabolikus acidosis is kialakul. Tekintettel arra, hogy a gyermekeket, csecsemőket és kisgyermeket sokszor csak a mérgezés késői szakaszában észlelik, ők rendszerint már elérték az acidosis állapotát.

A következő tünetek is kialakulhatnak: hyperthermia és verejtékezés, ami dehydrációhoz, a beteg nyugtalanságához, convulsiókhoz, hallucinációkhoz és hypoglykaemiához vezet. Az idegrendszer depressziója kómához, keringésösszeomláshoz és légzésleálláshoz vezethet. Az acetilszalicilsav letális dózisa 25–30 g. A 300 mg/l (1,67 mmol/l) feletti szalicilát plazmakoncentrációk intoxikációra utalnak.

A klopido-rel és az ASA farmakológiai hatásának következtében az ASA/klopido-rel fix dózisú kombinációval történő túladagolás fokozott vérzéssel és következményes vérzéses szövőd-ményekkel járhat.

Nem cardiogen eredetű pulmonalis oedema előfordulhat az acetilszalicilsav akut és krónikus túladagolása esetén (lásd 4.8 pont).

Toxikus adag bevétele esetén kórházi felvételre van szükség. Közepes fokú intoxikáció esetén megkísérelhető a hánytatás, ha ez sikertelen, akkor gyomormosás javasolt. Ezt követően aktív szén (adsorbens) és nátrium-szulfátot (laxativum) kell alkalmazni. Javasolt a vizelet alkalizálása (250 mmol nátrium-hidrogén-karbonát három órán át) a vizelet pH-értékének ellenőrzése mellett. Súlyos intoxikáció választandó kezelése a hemodialízis. Az intoxikáció egyéb jelei esetén tüneti kezelést kell alkalmazni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: ATC kód: Antithromboticumok, thrombocyta-aggregáció gátlók, kivéve a heparint, ATC kód: B01AC30.

Hatásmechanizmus

A klopido-rel egy prodrug, melynek egyik aktív metabolitja a thrombocyta-aggregációt gátolja. A thrombocyta-aggregáció gátlásáért felelős aktív metabolit kialakulása a klopido-rel CYP450 enzimek révén zajló metabolizmus által valósul meg. A klopido-rel aktív metabolitja szelektíven gátolja az adozin-difoszfát (ADP) kötődését a thrombocyta P2Y₁₂ receptorához, és az ezt követő ADP-mediálta glikoprotein GPIIb/IIIa-komplex aktiválódást, ilyen módon gátolva a thrombocyta-aggregációt. Az irreverzibilis kötődésnek köszönhetően, a klopido-rel hatásának kitett vérlemezkéken fennmaradó élettartamukra a hatás megmarad (kb. 7–10 nap), így a normális thrombocyta-működés a thrombocyta-turnovernek megfelelő ütemben áll helyre. Az ADP-től eltérő vérlemezke-agonisták okozta thrombocyta-aggregáció is gátolható a kibocsátott ADP aktiválásfokozó 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 klopido-rel adagok ismételt adagolása az első naptól kezdve lényegesen gátolta az ADP-indukálta thrombocyta-aggregációt; 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 thrombocyta-aggregáció és a vérzési idő.

Az acetilszalicilsav a thrombocyta-aggregációra a prosztoglandin ciklo-oxigenáz irreverzibilis gátlásával hat, így gátolja a thromboxan-A₂ képződését, mely a thrombocyta-aggregáció és vazokonstrikció kiváltója. Ez a hatás a thrombocyta egész élettartama alatt megmarad.

Kísérletes adatok szerint az együttadott ibuprofen meggátolhatja a kisadagú acetilszalicilsav thrombocyta-aggregáció gátló hatását. Egy vizsgálatban, amikor az ibuprofen egyszeri 400 mg-os

adagját az azonnali hatóanyag-kibocsátású aszpirin (81 mg) bevétele előtt 8 órán belül vagy azt követően 30 percen belül alkalmazták, az ASA thromboxan-képződésre, ill. a trombocyták aggregációjára gyakorolt hatásának csökkenése következett be. Ezen adatok korlátozott voltából, és az *ex vivo* adatok klinikai helyzetre történő extrapolálásával kapcsolatos bizonytalanságból azonban az következik, hogy az ibuprofen rendszeres alkalmazását illetően nem vonható le egyértelmű következtetés, az alkalmi használatok pedig nem valószínű klinikailag jelentős kölcsönhatás.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A klopido-rel + ASA biztonságosságát és hatásosságát három kettős vak klinikai vizsgálatban értékelték, melyekbe több mint 61 900 beteget vontak be: a CURE, CLARITY és COMMIT vizsgálatokban a klopido-rel + ASA-kezelést az egymagában alkalmazott ASA-val hasonlították össze, mindkét kezelést más standard terápiákkal kombinálva.

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 normálérték felső határának kétszereséig emelkedett szívizomzim- vagy troponin I- vagy T-szinttel kerültek felvételre. A betegeket randomizált módon klopido-rellel (300 mg telítődózis, majd 75 mg/nap, n = 6259) + ASA-val (75–325 mg naponta egyszer), vagy egymagában alkalmazott ASA-val (n = 6303) (75–325 mg naponta egyszer) 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 jelentős mértékben a klopido-rel + ASA és az egymagában alkalmazott ASA-csoport között a vérzések relatív előfordulási arányát.

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

A CURE vizsgálatban klopido-rel 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%).

Az elsődleges összetett végpontot (cardiovascularis halál, MI, stroke vagy refrakter ischaemia) 1035 (16,5%) betegnél tapasztalták a klopido-rel + ASA-csoportban és 1187 betegnél (18,8%) az ASA-csoportban. Ez a klopido-rel + ASA-csoportban 14%-os relatív rizikócsökkenés (95%-os CI 6%–21%, p = 0,0005). A haszon főleg a MI előfordulási gyakoriságának statisztikailag szignifikáns csökkenéséből származott [287 (4,6%) a klopido-rel + ASA-csoportban és 363 (5,8%) az ASA-csoportban]. Az instabil angina miatt történt rehospitalizációs arányban nem észleltek hatást.

A betegek különböző alcsoportjaiban (pl. instabil angina, non-Q myocardialis infarctus, alacsonytól magas rizikósintű betegek, diabetes, revascularisatio igénye, kor, nem, stb.) elért eredmények megegyeztek az elsődleges értékelés eredményeivel. Ez kifejezetten igaz arra a 2172, stent beültetésen átesett betegre (Stent-CURE) (ami 17%-a a teljes CURE-populációnak), akiknél egy post-hoc értékelés alapján a klopido-relre nézve kedvezőbb, szignifikáns, 26,2%-os, RRRt mutatott a placebohoz viszonyítva, az elsődleges összetett végpont (cardiovascularis halál, MI, stroke), és szintén szignifikáns 23,9%-os RRR-t mutatott a második elsődleges összetett végpont (cardiovascularis halál,

MI, stroke vagy refrakter ischaemia) tekintetében. Ezenfelül, a betegek ezen alcsoportjában, a klopidozrel biztonságossági profiljában nem jelentkezett olyan tényező, mely különleges aggodalomra adott volna okot. Ennek megfelelően az ebből az alcsoportból származó eredmények összhangban vannak a vizsgálat egészének eredményével.

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

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

A klopidozrel + ASA csoport betegeinek 15%-a és az egymagában alkalmazott ASA-csoport betegeinek 21,7%-a érte el az elsődleges végpontot, ami a klopidozrel javára 6,7% abszolút csökkenést és a valószínűség 36%-os csökkenését (95%-os CI: 24, 47%, $p < 0,001$) jelenti, ami főként az infarctus következtében elzárt artériák csökkenésével függött össze. Ez a kedvező hatás az összes – így a betegek életkora, neme, az infarctus lokalizációja és az alkalmazott fibrinolyticus- vagy heparin-kezelés szerint előre meghatározott – alcsoporton belül is megegyezett.

A 2x2 faktoriális COMMIT vizsgálatban 45 852 beteget vizsgáltak, akiknél 24 órán belül EKG eltérésekkel (úgy mint ST-eleváció, ST-depresszió vagy balszárblokk) igazolt myocardialis infarctusra utaló tünetek jelentkeztek. A betegek klopidozrelt (75 mg/nap, n = 22 961) + ASA-t (162 mg/nap) vagy egymagában alkalmazott ASA-t (162 mg/nap) (n = 22 891) kaptak 28 napig vagy a kórházi elbocsátásig. Az elsődleges összetett végpont a bármely okból bekövetkezett halál és az ismételt fellépő infarctus, stroke és halál első előfordulása volt. A betegpopuláció 27,8%-a nő volt, 58,4%-a ≥ 60 éves (26% ≥ 70 éves) és 54,5%-uk részesült fibrinolyticus kezelésben.

A klopidozrel + ASA 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 fibrinolyticummal kezelt vagy nem kezelt betegek esetén, és már 24 órán belül megfigyelhető volt.

P2Y₁₂ gátló szerek deeszkalációja (fokozatosan csökkentett adagok alkalmazása) akut coronaria szindrómában (ACS)

Egy erősebb P2Y₁₂ receptorgátlóról klopidozrelre való váltást értékelték acetilszalicilsav mellett, az ACS akut fázisában, két randomizált, vizsgáló által szponzorált (investigator-sponsored study, ISS) – TOPIC és a TOPIC-ACS – vizsgálatban, a kezelés kimenetelére vonatkozó adatokkal együtt.

Az erősebb P2Y₁₂ gátló, ticagrelor és prazugrel adta klinikai előny, a pivotális vizsgálatokban a visszatérő ischaemiás események [köztük az akut és szubakut stent-trombózis (ST), a myocardialis infarctus, és a sürgős revascularisatio] szignifikáns csökkentésével függ össze. Bár az ischaemiás előny konzisztens volt az első évben, az ACS utáni visszatérő ischaemiás események újbóli előfordulásának nagyobb mértékű csökkenését figyelték meg a kezelés kezdetét követő napokban. Ezzel ellentétben, a *post hoc* elemzések az erősebb P2Y₁₂ gátlókkal kapcsolatos vérzési kockázat statisztikailag szignifikáns emelkedését mutatták, elsősorban a fenntartó fázisban, az ACS-t követő

első hónapban. A TOPIC és TOPIC-ACS vizsgálatokat úgy tervezték, hogy azt vizsgálják, hogyan csökkenthetők a vérzési események a hatásosság fenntartása mellett.

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

Ebbe a vizsgálatot által szponzorált, randomizált, nyílt vizsgálatba PCI-t igénylő ACS-ben szenvedő betegeket vontak be. Az első hónapban mellékhatást nem mutató, acetilszalicilsavat és egy erősebb P2Y₁₂ gátlót szedő betegeket, acetilszalicilsav+klopidogrel fix kombinációjára [deeszkalált kettős thrombocytá-aggregáció-gátló kezelésre (dual antiplatelet therapy, DAPT)] állították át, vagy folytatták a gyógyszeres kezelésüket (változatlan DAPT).

A 646 STEMI-ben, 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. A medián utánkövetési idő 359 nap volt mindkét csoportban. A vizsgált csoportok jellemzői hasonlóak voltak a két csoportban.

Az elsődleges kimenetel, a szív-ér rendszeri 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%) fordultak elő a deeszkalált DAPT csoportban és 85 betegnél (26,3%) a változatlan DAPT csoportban ($p < 0,01$). Ezt a statisztikailag szignifikáns különbséget nagyrészt a kevesebb vérzési esemény adta, az ischaemiás végpontokban eltérést nem jelentettek ($p = 0,36$), míg a BARC kritériumok szerinti ≥ 2 fokozatú vérzések gyakorisága csökkent a deeszkalált DAPT csoportban (4,0%) a változatlan DAPT csoportban észlelt 14,9%-hoz képest ($p < 0,01$). BARC kritériumok szerinti vérzési események 30 betegnél (9,3%) jelentkeztek a deeszkalált DAPT csoportban és 76 betegnél (23,5%) a változatlan DAPT csoportban ($p < 0,01$).

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

Ebbe a randomizált, nyílt vizsgálatba 2 610 biomarker pozitív, sikeres PCI-n átesett, ACS-ben szenvedő beteget vontak be. A betegek ASA-val kombinációban (<100 mg/nap), randomizáltan vagy 5 vagy 10 mg/nap prazugrelt (0–14 napig) (n = 1306), vagy 5 vagy 10 mg/nap prazugrelt (0–7 napig) majd 75 mg/napra deeszkalált adag klopidogrelt (8–14 napig) (n = 1 306) kaptak. A 14. napon thrombocytá-funkciós vizsgálatot végeztek. A csak prazugrelt kapó betegek kezelését folytatták még 11,5 hónapig.

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

Az elsődleges végpont (a szív-ér rendszeri 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 kontrollcsoportéhoz 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) ($p = 0,14$).

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a klopido­drel/acetilszalicilsav tartalmú referenciakészítmény vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől coronaria atherosclerosis kezelés esetén (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Klopido­drel:

Felszívódás

A klopido­drel napi 75 mg-os adagjának szájon át történő egyszeri és ismételt adagolása után a szer gyorsan felszívódik. A változatlan klopido­drel átlagos plazma-csúcskoncentrációja (kb. 2,2–2,5 ng/ml egyszeri 75 mg-os adag beadását követően) mintegy 45 perccel a beadás után jelentkezett. A klopido­drel metabolitjainak vizelettel történő kiválasztása alapján a felszívódás legalább 50%-os.

Eloszlás

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

Biotranszformáció

A klopido­drelt a máj nagymértékben metabolizálja. *In vitro* és *in vivo* a klopido­drel két fő anyagcsereúton metabolizálódik, az egyik egy észterázok mediálta hidrolízis, ennek egy inaktív karboxilsav-származék (85%-a keringő metabolitoknak) az eredménye, míg a másikat számos citokróm P450 mediálja. A klopido­drel először 2-oxo-klopido­drel intermedier metabolittá alakul át. A 2-oxo-klopido­drel intermedier metabolit ezt követő átalakulása egy aktív metabolitot, a klopido­drel tiolszármazékát 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 tiolszármazék gyorsan és irreverzibilisen kötődik a vérlemezke receptorához, ilyen módon gátolva a vérlemezke-aggregációt.

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

Elimináció

¹⁴C-jelzett klopido­drel *per os* alkalmazása után kb. 50% ürül a vizelettel és kb. 46% a széklettel az adagolást követő 120 órán belül. Egyszeri 75 mg klopido­drelt orálisan adagolva a felezési 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 2-oxo-klopido­drel intermedier kialakításában érintett. A klopido­drel aktív metabolit farmakokinetikai és thrombocytá-aggregáció gátló hatása, amint az *ex vivo* thrombocytá-aggregációs vizsgálatokban mérhető volt, függ a CYP2C19 genotípustól.

A CYP2C19*1 allél a teljes funkcionális metabolizmusért felelős, míg a CYP2C19*2 és a CYP2C19*3 allélek a nem funkcionális metabolizmusért felelősek. A gyengén metabolizáló kaukázusi (85%) és ázsiai (99%) betegekben lévő, csökkent működésű allélek többségéért a CYP2C19*2 és CYP2C19*3 allélek a felelősek. További, a csökkent, illetve hiányzó metabolizmussal összefüggésbe hozható allélek a CYP2C19*4, *5, *6, *7 és *8. Egy gyengén metabolizáló beteg két, a fentiekben definiált, funkcióvesztéses alléllal rendelkezik. A gyengén metabolizáló genotípus publikált előfordulási gyakorisága a kaukázusi 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 klopido-grel farmakokinetikáját és vérlemezkékre gyakorolt hatását.

A CYP2C19-et nagyon gyorsan, extenzíven és közepesen metabolizáló csoportok közt az aktív metabolit-expozíció és az átlagos thrombocytáaggregáció-gátlás (IPA) tekintetében nem volt lényeges különbség. Az extenzíven metabolizálókhoz képest a gyengén metabolizálók esetén 63–71%-kal csökkent az aktív metabolit-expozíció. A 300 mg/75 mg adagolási módot követően, a gyengén metabolizálók esetén az átlagos IPA-ban kifejezett (5 µM ADP) thrombocytá-gátló hatás 24%-kal (24 óra) és 37%-kal (5. nap) csökkent, míg az extenzíven metabolizálók esetén az IPA 39%-kal (24 óra) és 58%-kal (5. nap) és a közepesen metabolizálóknál 37%-kal (24 óra) és 60%-kal (5. nap) csökkent. A 600 mg/150 mg terápiás protokollban részesülő gyengén metabolizáló egyének esetén nagyobb aktív metabolit-expozíció volt megfigyelhető, mint a 300 mg/75 mg terápiás protokollban részesülő gyengén metabolizáló csoport esetén. Továbbá, az IPA 32% (24 óra) és 61% (5. nap) volt, ami nagyobb volt, mint a 300 mg/75 mg terápiás protokollban részesülő, gyengén metabolizáló egyének esetén, és hasonló volt a 300 mg/75 mg terápiás protokollban részesülő, egyéb CYP2C19 metabolizáló csoportok esetén. A klinikai végpontvizsgálatok során ezen betegcsoportok számára nem állapítottak meg megfelelő adagolási rendet.

A fenti eredményeknek megfelelően, 335, klopido-grellel kezelt, dinamikus állapotban lévő beteggel végzett 6 vizsgálat meta-analízise során kimutatták, hogy az aktív metabolit-expozíció az extenzív metabolizálókhoz képest a közepes mértékben metabolizálók esetén 28%-kal, a gyengén metabolizálók esetén pedig 72%-kal, míg a thrombocytá-aggregáció gátlás IPA-ban kifejezve (5 µM ADP) rendre 5,9%-kal és 21,4%-kal csökkent.

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

A TRITON-TIMI 38 és 3 kohorsz vizsgálatban (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 kohorsz vizsgálatban (Simon) a gyorsan metabolizálókhöz képest csak a gyengén metabolizálóknál észleltek emelkedett eseményrátát.

A CURE, CLARITY, ACTIVE-A és az egyik kohorsz vizsgálatban (Trenk) nem figyeltek meg metabolizációfüggő eseményráta-emelkedést.

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

Különleges betegcsoportok

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

Vesekárosodás

A klopido-grel 75 mg dózisának ismételt adagolása után súlyos vesebetegekben (kreatinin clearance 5–15 ml/perc) az ADP-vel indukált thrombocytá-aggregáció gátlása kisebb mértékű volt (25%) az egészségesekben megfigyeltnél, azonban a vérzési idő meghosszabbodása hasonló volt a klopido-grel 75 mg napi adagját szedő egészségesekével, ezen felül a klinikai tolerancia jó volt valamennyi beteg esetén.

Májkárosodás

A klopidogrel 75 mg dózisának 10 napon át folyó ismételt adagolása után súlyos májkárosodásban szenvedő betegekben, az ADP-vel indukált thrombocyt-aggregáció hasonló volt az egészségesekben megfigyelttel. Az átlagos vérzési idő meghosszabbodás hasonló volt a két csoportban.

Rassz

A gyengén és közepesen metabolizáló CYP2C19 típusok kialakulásáért felelős CYP2C19 allélek prevalenciája eltérő a rassztól/etnikumtól függően (lásd *Farmakogenetika*). Korlátozott irodalmi adat áll rendelkezésre ázsiai populációkról, mely alapján megítélhető lehetne e CYP genotipizálásának hatása a klinikai kimenetel eseményeire.

Acetilszalicilsav (ASA):

Felszívódás

A felszívódást követően a Klopidogrel/Acetilszalicilsav Mylan-ben található ASA szalicilsavvá hidrolizálódik, a szalicilsav csúcskoncentrációja a beadást követően 1 óra múlva jelentkezik olyan módon, hogy az adagolást követően 1,5–3 óra múlva az ASA plazmaszintje lényegében már nem mutatható ki.

Eloszlás

Az ASA gyengén kötődik a plazmafehérjékhez, és a látszólagos megoszlási térfogata csekély (10 liter). Metabolitja, a szalicilsav erősen kötődik a plazmafehérjékhez, de kötődése koncentrációfüggő (nem lineáris). Alacsony koncentrációban (<100 µg/ml) a szalicilsav kb. 90%-ban kötődik az albuminhoz. A szalicilsav nagymértékben eloszlik valamennyi szövetben és testnedvben, a központi idegrendszert, az anyatejet és a magzati szöveteket is beleértve.

Biotranszformáció és elimináció

A Klopidogrel/Acetilszalicilsav Mylan-ben található ASA gyorsan hidrolizálódik a plazmában szalicilsavvá, a felezési ideje 0,3–0,4 óra 75–100 mg-os ASA-adagok esetén. A szalicilsav elsősorban a májban konjugálódik szalicil-ureasavvá, fenol-glükuroniddá, acil-glükuroniddá és néhány nem jelentős metabolittá. A Klopidogrel/Acetilszalicilsav Mylan-ben található szalicilsav plazma felezési ideje kb. 2 óra. A szalicilát metabolizmusa telítő jellegű és a teljes test clearance a nagyobb szérumkoncentrációkkal csökken, mivel a máj szalicil-ureasav és fenol-glükuronid képző képessége korlátozott. Toxikus adagok (10–20 g) után a plazma felezési ideje 20 órán túlra is megnőhet. Nagy ASA adagok esetén a szalicilsav eliminációja nulladrendű kinetikát követ (vagyis az elimináció mértéke a plazma koncentrációnak megfelelően állandó) 6 órás vagy annál hosszabb látszólagos felezési idővel. A változatlan hatóanyag vesén keresztül történő kiválasztása a vizelet pH-jától függ. Amint a vizelet pH-ja 6,5 fölé emelkedik, úgy a szabad szalicilát vesén keresztül történő kiválasztása <5%-ról >80%-ra nő. Terápiás adagok alkalmazása esetén a vizeletben kb. 10% szalicilsav, 75% szalicil-ureasav, 10% fenol-glükuronid és 5% acil-glükuronid formájában választódik ki.

Mindkét összetevő farmakokinetikai és metabolikus jellemzőit figyelembe véve klinikailag jelentős farmakokinetikai interakció nem valószínű.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Klopidogrel

Patkányokon és páviánokon végzett nem klinikai vizsgálatokban a leggyakrabban megfigyelt hatások a májelváltozások voltak. Ezek az adatok a 75 mg/nap humán adagot legalább 25szörösen meghaladó dózisok esetén fordultak elő, a máj metabolizáló enzimjeire gyakorolt hatás következményeként. A klopidogrel terápiás adagjaival kezelt embereken nem figyeltek meg a máj metabolizáló enzimjeire gyakorolt hatást.

Nagyon nagy adagok patkányokon és majmokon való alkalmazása esetén rossz gastricus tolerabilitásról számoltak be (gastritis, gyomorerosio és/vagy hányás).

Karcinogenitásra utaló jelet nem figyeltek meg, amikor a klopidogrelt 77 mg/kg napi adagig terjedő dózisokban 78 héten át egereknek és 104 héten át patkányoknak adagolták (ez legalább a 25szöröse annak az expozíciónak, amit a 75 mg/nap klinikai adag emberek esetén képvisel).

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

A klopidogrel nem befolyásolta a nőstény és hím patkányok fertilitását és nem volt teratogén sem patkányokban, sem nyulakban. Szoptató patkányoknak adva, a klopidogrel enyhén késleltette az utódok fejlődését. Izotóppal jelzett klopidogrellel végzett specifikus farmakokinetikai vizsgálatokban kimutatták, hogy az eredeti vegyület vagy metabolitjai kiválasztódnak az anyatejbe. Következésképpen közvetlen (enyhe toxicitás) vagy közvetett hatás (íz élvezhetőségének csökkenése) nem zárható ki.

Acetilszalicilsav

Egyszeri adagolású vizsgálatok alapján az ASA orális toxicitása csekély. Ismételt dózistoxicitási vizsgálatok azt mutatták, hogy a 200 mg/kg/nap-ig terjedő adagokat a patkányok jól tolerálták; a kutyák érzékenyebbek bizonyultak, feltehetően annak köszönhetően, hogy a kutyafélék az NSAID-ek ulcerogén hatásaira érzékenyebbek. Nem jelentkeztek genotoxikus vagy klasztogenikus problémára utaló jelek az ASA-val összefüggésben. Jóllehet, szabályos karcinogenitási vizsgálatokat az ASA-val nem végeztek, kimutatták, hogy nem tumor promoter.

A reprodukciós toxicitási adatok szerint az ASA több laboratóriumi állat esetében teratogén.

Állatok esetében kimutatták, hogy egy, a prosztaglandinok szintézisét gátló szer alkalmazása a beágyazódás előtti és utáni veszteség, valamint az embrionális és magzati halálozás növekedését eredményezte. Ezen kívül a különféle – így cardiovascularis – fejlődési rendellenességek megnőtt gyakoriságáról számoltak be azon állatok esetében, amelyek a szervfejlődés időszakában prosztaglandin-szintézist gátló szert kaptak.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

Mikrokristályos cellulóz
Laktóz
Kroszkarmellóz-nátrium
Hidroxipropil-cellulóz
Vízmentes kolloid szilícium-dioxid
Talkum
Hidrogénezett ricinusolaj
Hidegen duzzadó keményítő
Sztearinsav
Sárga vas-oxid (E172)

Bevonat

Klopidogrel/Acetilszalicilsav Mylan 75 mg/75 mg filmtabletta

Hipromellóz
Triacetin
Talkum
Poli(vinil-alkohol) (részlegesen hidrolizált)
Titán-dioxid (E171)
Sárga vas-oxid (E172)
Glicerín-monokaprilokaprát (E422)
Nátrium-lauril-szulfát

Klopidogrel/Acetilszalicilsav Mylan 75 mg/100 mg filmtabletta

Hipromellóz

Triacetin

Talkum

Poli(vinil-alkohol) (részlegesen hidrolizált)

Titán-dioxid (E171)

Alluravörös AC (E129)

Glicerín-monokaprilokaprát (E422)

Nátrium-lauril-szulfát

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Buborécsomagolás: 2 év

Palackok: 15 hónap

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

28 vagy 30 filmtablettát tartalmazó alumínium buborécsomagolás nedvességmegkötő réteggel.

28 vagy 30 filmtablettát tartalmazó adagonként perforált alumínium buborécsomagolás nedvességmegkötő réteggel.

100 filmtablettát tartalmazó HDPE üveg fehér, átlátszatlan, csavaros polipropilén kupakkal, alumínium indukciós forrasztásos vattabetéttel és nedvességmegkötővel.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

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

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Mylan Pharmaceuticals Limited

Damastown Industrial Park,

Mulhuddart, Dublin 15,

DUBLIN

Írország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Klopidogrel/Acetilszalicilsav Mylan 75 mg/75 mg filmtabletta

EU/1/19/1395/001 – 28 filmtablettát tartalmazó alumínium buborécsomagolás, dobozban

EU/1/19/1395/002 - 30 filmtablettát tartalmazó alumínium buborécsomagolás, dobozban

EU/1/19/1395/003 – 28 x 1 filmtablettát tartalmazó (adagonként perforált) alumínium buborécsomagolás, dobozban

EU/1/19/1395/004 - 30 x 1 filmtablettát tartalmazó (adagonként perforált) alumínium
buboréksomagolás, dobozban

EU/1/19/1395/005 - 100 filmtablettát tartalmazó HDPE üveg, dobozban

Klopidogrel/Acetilszalicilsav Mylan 75 mg/100 mg filmtabletta

EU/1/19/1395/006 - 28 filmtablettát tartalmazó alumínium buboréksomagolás, dobozban

EU/1/19/1395/007 - 30 filmtablettát tartalmazó alumínium buboréksomagolás, dobozban

EU/1/19/1395/008 - 28 x 1 filmtablettát tartalmazó (adagonként perforált) alumínium
buboréksomagolás, dobozban

EU/1/19/1395/009 - 30 x 1 filmtablettát tartalmazó (adagonként perforált) alumínium
buboréksomagolás, dobozban

EU/1/19/1395/010 - 100 filmtablettát tartalmazó HDPE üveg, dobozban

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2020. január 9.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- 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 GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

McDermott Laboratories Limited t/a Gerard Laboratories, kereskedelmi név Mylan Dublin, 35/36
Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13, Írország
Mylan Hungary Kft, Mylan utca 1, Komárom, H-2900, Magyarország

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegájékoztatójának 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 (Periodic safety update report, PSUR)**

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

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

- **Kockázatkezelési terv**

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

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

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

III MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Klopidogrel/Acetilszalicilsav Mylan 75 mg/75 mg filmtabletta
klopidogrel/acetilszalicilsav

2. HATÓANYAGOK MEGNEVEZÉSE

75 mg klopidogrel (hidrogén-szulfát formájában) és 75 mg acetilszalicilsav filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz.
További információkat lásd a betegtájékoztatóban.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

Buboréksomagolás

28 db filmtabletta

30 db filmtabletta

Adagonkénti buboréksomagolás

28 × 1 filmtabletta

30 × 1 filmtabletta

Üveg

100 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Szájon át történő alkalmazás.
Ne nyelje le a nedvességmegkötőt!
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

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

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/19/1395/001 – 28 filmtablettát tartalmazó alumínium buborécsomagolás
EU/1/19/1395/002 - 30 filmtablettát tartalmazó alumínium buborécsomagolás
EU/1/19/1395/003 – 28 x 1 filmtablettát tartalmazó (adagonként perforált) alumínium
buborécsomagolás
EU/1/19/1395/004 - 30 x 1 filmtablettát tartalmazó (adagonként perforált) alumínium
buborécsomagolás
EU/1/19/1395/005 - 100 filmtablettát tartalmazó HDPE üveg, dobozban

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Klopidogrel/Acetilszalicilsav Mylan 75 mg/75 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TARTÁLYCÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Klopidogrel/Acetilszalicilsav Mylan 75 mg/75 mg filmtabletta
klopidogrel/acetilszalicilsav

2. HATÓANYAGOK MEGNEVEZÉSE

75 mg klopidogrel (hidrogén-szulfát formájában) és 75 mg acetilszalicilsav filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz.
További információkat lásd a betegtájékoztatóban.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

100 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Szájon át történő alkalmazás.
Ne nyelje le a nedvességmegkötőt!
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

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

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/19/1395/005

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

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

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Klopidogrel/Acetilszalicilsav Mylan 75 mg/75 mg tableta

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Klopidogrel/Acetilszalicilsav Mylan 75 mg/100 mg filmtabletta
klopidogrel/acetilszalicilsav

2. HATÓANYAGOK MEGNEVEZÉSE

75 mg klopidogrel (hidrogén-szulfát formájában) és 100 mg acetilszalicilsav filmtablettánként

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt és alluravörös AC-t tartalmaz.
További információkat lásd a betegtájékoztatóban.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

Buboréksomagolás

28 db filmtabletta

30 db filmtabletta

Adagonkénti buboréksomagolás

28 × 1 filmtabletta

30 × 1 filmtabletta

Üveg

100 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Szájon át történő alkalmazás.
Ne nyelje le a nedvességmegkötőt!
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

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

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/19/1395/006 - 28 filmtablettát tartalmazó alumínium buborécsomagolás, dobozban
EU/1/19/1395/007 - 30 filmtablettát tartalmazó alumínium buborécsomagolás, dobozban
EU/1/19/1395/008 - 28 x 1 filmtablettát tartalmazó (adagonként perforált) alumínium
buborécsomagolás, dobozban
EU/1/19/1395/009 - 30 x 1 filmtablettát tartalmazó (adagonként perforált) alumínium
buborécsomagolás, dobozban
EU/1/19/1395/010 - 100 filmtablettát tartalmazó HDPE üveg, dobozban

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Klopidogrel/Acetilszalicilsav Mylan 75 mg/100 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TARTÁLYCÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Klopidogrel/Acetilszalicilsav Mylan 75 mg/100 mg filmtabletta
klopidogrel/acetilszalicilsav

2. HATÓANYAGOK MEGNEVEZÉSE

75 mg klopidogrel (hidrogén-szulfát formájában) és 100 mg acetilszalicilsav filmtablettánként

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt és alluravörös AC-t tartalmaz.
További információkat lásd a betegtájékoztatóban.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

100 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Szájon át történő alkalmazás.
Ne nyelje le a nedvességmegkötőt!
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

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

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/19/1395/010

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

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

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Klopidogrel/Acetilszalicilsav Mylan 75 mg/100 mg tableta

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Klopidogrel/Acetilszalicilsav Mylan 75 mg/75 mg filmtabletta **Klopidogrel/Acetilszalicilsav Mylan 75 mg/100 mg filmtabletta** klopidogrel/acetilszalicilsav

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 a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

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

1. Milyen típusú gyógyszer a Klopidogrel/Acetilszalicilsav Mylan és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Klopidogrel/Acetilszalicilsav Mylan klopidogrelt és acetilszalicilsavat (ASA) tartalmaz, és a vérlemezék ellen ható gyógyszerek csoportjába tartozik. A vérlemezék a vérben található nagyon apró részecskék, melyek a véralvadáskor összetapadnak. A vérlemezke ellen ható gyógyszerek az összetapadást bizonyos vérerekben (a verőerekben, az ún. artériákban) megakadályozva csökkentik a vérrögképződés (aterotrombózisnak nevezett folyamat) lehetőségét.

A Klopidogrel/Acetilszalicilsav Mylan-t azért szedik a felnőtt betegek, hogy megakadályozza a vérrögképződést az elmeszesedett artériákban, ami ateroszklerotikus eseményekhez vezethet (úgy mint a szélütés (sztrók), szívroham vagy halál).

A két, külön szedett gyógyszer, a klopidogrel és az ASA helyett, a vérrögképződés megakadályozása érdekében Klopidogrel/Acetilszalicilsav Mylan-t írtak fel Önnek, mert vagy súlyos mellkasi fájdalom jelentkezett Önnél, amit „instabil anginának” neveznek, vagy szívrohama („miokardiális infarktusa”) volt. Ezen állapot kezeléseként, kezelőorvosa beültetett egy, az ér belsejét tágító érmerevítőt (sztent) az elzáródott vagy beszűkült artériába, hogy a megfelelő véráramlást visszaállítsa.

2. Tudnivalók a Klopidogrel/Acetilszalicilsav Mylan szedése előtt

Ne szedje a Klopidogrel/Acetilszalicilsav Mylan-t

- Ha allergiás a klopidogrelre, az acetilszalicilsavra (ASA), vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére;
- Ha allergiás más, nem-szteroid gyulladáscsökkentőnek nevezett készítményekre, melyeket rendszerint az izmok, ill. ízületek fájdalmas és/vagy gyulladással állapotainak a kezelésére használnak;
- Ha olyan betegsége van, amely esetén az alábbiak együttesen jelentkeznek: asztma, orrfolyás, valamint polip (jóindulatú növedék) az orrban;

- Ha olyan betegsége van, ami jelenleg vérzést okoz, mint pl. a gyomorfekély vagy agyvérzés;
- Ha súlyos májbetegsége van;
- Ha súlyos vesebetegsége van;
- Ha a terhessége utolsó harmadában van.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Ha az alább felsorolt állapotok közül bármelyik vonatkozik Önre, akkor erről tájékoztatnia kell kezelőorvosát a Klopido­grel/Acetil­szalicilsav Mylan bevétele előtt:

- ha vérzés veszélye áll fenn, ami:
 - belső vérzés kockázatát jelentő kóros állapot (pl. gyomorfekély).
 - 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 elzáródása volt az egyik agyi artériájában (oxigénhiánnyal összefüggő szélütés) az elmúlt 7 napban.
- ha vese- vagy májbetegsége van.
- ha asztma, illetve allergiás reakció szerepel a kórelőzményében, beleértve a betegsége kezelésére alkalmazott bármelyik gyógyszerrel szembeni allergiát.
- ha köszvénye van.
- ha alkoholt fogyaszt, a vérzés és a gyomor-bél rendszeri károsodások fokozott kockázata miatt.
- ha Önnél a glukóz-6-foszfát-dehidrogenáz (G6PD) hiányként ismert állapot áll fenn, a vérszegénység (alacsony vörösvértestszám) egy bizonyos formájának a kockázata miatt.

A Klopido­grel/Acetil­szalicilsav Mylan szedése során

- Tájékoztassa kezelőorvosát,
 - ha sebészeti beavatkozást terveznek (beleértve a fogászatit is) Önnél.
 - ha gyomortáji, ill. hasi fájdalma, avagy gyomor-, ill. bélvérzése (vörös vagy fekete széklete) van.
- Azonnal jelezze kezelőorvosának, ha Önnél olyan – trombotikus trombopéniás purpura (TTP) néven ismert – állapot alakulna ki, mint a láz és a bőrvérzés, mely a bőr alatt apró, piros, tűhegynyi pontokként jelentkezik, megmagyarázhatatlan, különleges fáradtsággal, zavartsággal és a bőr vagy szemek sárgás elszíneződésével (sárgaság), – vagy ezen tünetek nélkül is, – megjelenhet (lásd 4. pont).
- Ha megvágja magát, vagy megsérül, a szokásosnál hosszabb ideig tarthat a vérzés elállítása. Ez összefüggésben van a gyógyszer hatásával, mely megakadályozza a vérrögök kialakulását. Kisebb vágásoknak, sérüléseknek, pl. megvágja magát valamivel, akár borotválkozás közben is, általában nincs különösebb jelentősége. Ugyanakkor, ha bármilyen kétsége támad, azonnal keresse fel kezelőorvosát (lásd 4. pont „Lehetséges mellékhatások”).
- Kezelőorvosa vérvizsgálatot rendelhet el.

Gyermekek és serdülők

A Klopido­grel/Acetil­szalicilsav Mylan nem való a 18 évesnél fiatalabbak, gyermekek, ill. serdülők számára. Összefüggés lehet az acetilszalicilsav (ASA) és a Reye-szindróma között, ami akkor fordul elő, ha vírusfertőzésben szenvedő gyermekeknek és serdülőknek ASA-t tartalmazó készítményt adnak. A Reye-szindróma egy nagyon ritka betegség, mely végzetes lehet.

Egyéb gyógyszerek és a Klopido­grel/Acetil­szalicilsav Mylan

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Néhány egyéb gyógyszer befolyásolhatja a Klopido­grel/Acetil­szalicilsav Mylan használatát, és fordítva.

Mindenképpen tájékoztatnia kell kezelőorvosát, ha

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

- szájon át szedett véralvadásgátló készítmény, a vérrögképződés csökkentésére,
- ASA vagy más nem-szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszer, amit az izmok vagy ízületek fájdalmas és/vagy gyulladással állapotainak kezelésére használnak;
- heparin vagy egyéb injekciós véralvadásgátló gyógyszer;
- tiklopidin, a vérlemezkék összecsapódása ellen ható gyógyszer,
- szelektív szerotonin visszavétel-gátló gyógyszerek (a teljesség igénye nélkül például a fluoxetin vagy fluvoxamin), amiket általában a depresszió kezelésére alkalmaznak
- rifampicin (súlyos fertőzések kezelésére).
- gyomorpanaszainak kezelésére omeprazol vagy ezomeprazol szed;
- metotrexátot szed, mely egy súlyos ízületi gyulladás (reumatoid arthritis) vagy bőrbetegség (pikkelysömör; pszoriázis) kezelésére használt gyógyszer;
- acetazolamidot szed a glaukóma (zöldhályog/fokozott szemelnyomás) vagy az epilepszia kezelésére vagy a vizeletáramlás javítására,
- olyan, a kösvény kezelésére alkalmazott gyógyszereket szed, mint a probenecid, a benzobromaron vagy a szulfinpirazon.
- flukonazol vagy vorikonazol szed gombás fertőzések kezelésére,
- efavirenz vagy tenofovir, vagy egyéb antiretrovirális gyógyszereket (a HIV-fertőzés kezelésére használt gyógyszereket) szed,
- valproinsavat, valproátot, vagy karbamazepint kap az epilepszia bizonyos formáinak a kezelésére,
- a bárányhimlő vagy az övsömör megelőzésére alkalmazott bárányhimlő elleni védőoltást kap a Klopido­gre­l/Acetil­szalicilsav Mylan szedését követő 6 héten belül, vagy ha bárányhimlős vagy övsömöre van (lásd 2. pont „Gyermekek és serdülők”),
- moklobemidet, a depresszió kezelésére használatos gyógyszert kap.
- cukorbetegség kezelésére repaglinidet szed,
- daganatos betegség kezelésére paklitaxel kezelést kap.
- nikorandilt szed szíveredetű mellkasi fájdalom kezelésére.
- opioidok: ha klopido­gre­l­lel kezelik, tájékoztassa orvosát erről, mielőtt bármilyen opioid-kezelést írna elő Önnek (súlyos fájdalom kezelésére),
- rozuvasztatin (koleszterinszint csökkentésére).

A Klopido­gre­l/Acetil­szalicilsav Mylan-kezelés ideje alatt minden egyéb klopido­gre­l-kezelést abba kell hagynia.

Alkalmankénti ASA bevétele (ha 24 óra alatt nem több mint 1000 mg) általában nem okoz gondot, de az ASA más okból történő, tartós szedését meg kell beszélni a kezelőorvosával vagy a gyógyszerésszel.

A metamizol (fájdalom- és a lázcsillapításra szolgáló hatóanyag) csökkentheti az acetilszalicilsav vérlemezke-összecsapódásra (a vérszettek összetapadhatnak és vérrögök képződhetnek) gyakorolt hatását, ha egyidejűleg veszik be ezt a két gyógyszert. Ezért a metamizolt óvatosan kell alkalmazni azoknál a betegeknél, akik kis adagban acetilszalicilsavat szednek a keringési rendszer védelme céljából.

Terhesség és szoptatás

A terhesség harmadik harmadában ne szedje a Klopido­gre­l/Acetil­szalicilsav Mylan-t. Nem ajánlott a terhesség első és második harmadában a gyógyszer alkalmazása.

Ha Ön terhes vagy fennáll a terhesség gyanúja, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a Klopido­gre­l/Acetil­szalicilsav Mylan szedésének megkezdése előtt. Amennyiben a Klopido­gre­l/Acetil­szalicilsav Mylan szedése során terhes lesz, azonnal keresse fel kezelőorvosát, mivel nem ajánlott terhesség idején a Klopido­gre­l/Acetil­szalicilsav Mylan-t szedni.

Nem szoptathat a gyógyszer alkalmazása alatt.

Ha Ön szoptat, vagy azt tervezi, hogy szoptatni fog, beszélje meg kezelőorvosával.

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

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre
A Klopido­gre­l/Ace­tilszalicilsav Mylan nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A Klopido­gre­l/Ace­tilszalicilsav Mylan laktózt tartalmaz

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra (pl. tejcukorra) érzékeny, akkor keresse fel a kezelőorvosát, mielőtt elkezdené szedni ezt a gyógyszert.

A Klopido­gre­l/Ace­tilszalicilsav Mylan ricinusolajat tartalmaz

A ricinusolaj gyomorpanaszokat és hasmenést okozhat.

A Klopido­gre­l/Ace­tilszalicilsav Mylan nátriumot tartalmaz

A gyógyszer kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

A Klopido­gre­l/Ace­tilszalicilsav Mylan 75 mg/100 mg filmtabletta alluravörös AC-t is tartalmaz

Az alluravörös AC allergiás reakciókat okozhat.

3. Hogyan kell szedni a Klopido­gre­l/Ace­tilszalicilsav Mylan-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 napi egy Klopido­gre­l/Ace­tilszalicilsav Mylan tableta, amelyet szájon át, egy pohár vízzel, étkezés közben vagy attól függetlenül kell bevenni.

Mindennap ugyanabban az időpontban kell a gyógyszerét bevennie.

Állapotától függően kezelőorvosa határozza majd meg azt az időtartamot, ameddig a Klopido­gre­l/Ace­tilszalicilsav Mylan-t szednie kell. Amennyiben szívinfarktusa volt, legalább 4 hétig kell szednie a gyógyszert. Minden esetben a kezelőorvosa által előírt ideig kell szednie.

Ha az előírtnál több Klopido­gre­l/Ace­tilszalicilsav Mylan-t vett be

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

Ha elfelejtette bevenni a Klopido­gre­l/Ace­tilszalicilsav Mylan-t

Ha elfelejtette bevenni a Klopido­gre­l/Ace­tilszalicilsav Mylan-t, de eszébe jutott a szokásos bevételi időponthoz képest 12 órán belül, akkor rögtön vegye be gyógyszerét. Ezután a következő tableta 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 tableta pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Klopido­gre­l/Ace­tilszalicilsav Mylan szedését

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

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 a következőket tapasztalja:

- láz, fertőzés tünetei vagy nagyfokú fáradtság. Ezek háttérben a vérben található sejtek ritkán előforduló csökkenése állhat.
- a májműködés zavarára utaló tünetek, mint a bőr és/vagy a szemek sárgás elszíneződése (sárgaság), akár együttjárnak vérzéssel – mely a bőr alatt apró, piros, tühegynyi pontokként jelenik meg – és/vagy zavartsággal, akár nem (lásd 2. pont „Figyelmeztetések és óvintézkedések”).
- szájüregi duzzanat, vagy bőrelváltozások, így kiütések, viszketés, hólyagos bőrelváltozások. Ezek allergiás reakció tünetei lehetnek.

A Klopidogrel/Acetilszalicilsav Mylan szedése során leggyakrabban észlelt mellékhatás a vérzés.

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

Ha azt tapasztalja, hogy a Klopidogrel/Acetilszalicilsav Mylan szedése közben hosszabb ideig tart a vérzés

Ha megvágja magát, vagy megsérül, a szokásosnál hosszabb ideig tarthat a vérzés elállítása. Ez összefüggésben van a gyógyszer hatásával, mely megakadályozza a vérrögök kialakulását. Kisebb vágásoknak, sérüléseknek, pl. megvágja magát valamivel, akár borotválkozás közben is, általában nincs különösebb jelentősége. Ugyanakkor, ha vérzése miatt aggódik, azonnal keresse fel kezelőorvosát (lásd 2. pont „Figyelmeztetések és óvintézkedések”).

Az egyéb mellékhatások közé tartoznak:

Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

Hasmenés, hasi fájdalom, emésztési zavar vagy gyomorégés.

Nem gyakori mellékhatások (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

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

Ritka mellékhatás (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

Forgó jellegű szédülés, a mell megnagyobbodása férfiaknál.

Nagyon ritka mellékhatások (10 000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

Sárgaság (a bőr és/vagy a szemek sárgás elszíneződése), gyomorégés és/vagy égő érzés a nyelőcsőben, súlyos hasi fájdalom hátfájással, vagy anélkül, láz, esetenként köhögéssel jelentkező légzési nehézségek, testszerte jelentkező allergiás reakció, (például általános melegség érzés, hirtelen kialakuló, ájuláshoz vezető rossz közérzettel), szájüregi duzzanat, hólyagos bőrelváltozások, túlérzékenységi reakció a bőrön, szájnyálkahártya-gyulladás (sztomatitisz), vérnyomáscsökkenés, zavartság, hallucinációk, ízületi fájdalom, izomfájdalom, ízérzés változása vagy az ízérzés elvesztése, a kisebb erek gyulladása.

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

Fekély átfürödése, fülcsengés, hallásromlás, hirtelen kialakuló, életveszélyes allergiás és túlérzékenységi reakciók mellkasi vagy hasi fájdalommal, vesebetegség, alacsony vércukorszint, köszvény (húgsavkristályok által okozott, fájdalmas, gyulladt ízületekkel járó betegség), az ételallergiák romlása, a vérszegénység (alacsony vörösvértestszám) egy bizonyos formája (lásd 2. pont Figyelmeztetések és óvintézkedések), vizenyő (duzzanat).

Emellett kezelőorvosa eltéréseket észlelhet a vér és vizeletvizsgálati eredményeiben.

Mellékhatások bejelentése

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

5. Hogyan kell a Klopidogrel/Acetilszalicilsav Mylan-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

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

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

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Klopidogrel/Acetilszalicilsav Mylan

Klopidogrel/Acetilszalicilsav Mylan 75 mg/75 mg filmtabletta

A készítmény hatóanyagai a klopidogrel és az acetilszalicilsav. Minden tablettá 75 mg klopidogrelt (hidrogén-szulfát formájában) és 75 mg acetilszalicilsavat tartalmaz.

Egyéb összetevők:

- Tablettamag: mikrokristályos cellulóz, laktóz (lásd 2. pont: „A Klopidogrel/Acetilszalicilsav Mylan laktózt tartalmaz”), kroszkarmellóz-nátrium, hidroxipropil-cellulóz, vízmentes kolloid szilícium-dioxid, talkum, hidrogénezett ricinusolaj (lásd 2. pont: „A Klopidogrel/Acetilszalicilsav Mylan ricinusolajat tartalmaz”), hidegen duzzadó keményítő, sztearinsav, sárga vas-oxid (E172).
- Tablettabevonat: hipromellóz, triacetin, talkum, poli(vinil-alkohol) (részlegesen hidrolizált), titán-dioxid (E171), glicerin-monokaprilokaprát (E422), nátrium-lauril-szulfát, sárga vas-oxid (E172)

Klopidogrel/Acetilszalicilsav Mylan 75 mg/100 mg filmtabletta

A készítmény hatóanyagai a klopidogrel és az acetilszalicilsav. Minden tablettá 75 mg klopidogrelt (hidrogén-szulfát formájában) és 100 mg acetilszalicilsavat tartalmaz.

Egyéb összetevők:

- Tablettamag: mikrokristályos cellulóz, laktóz (lásd 2. pont: „A Klopidogrel/Acetilszalicilsav Mylan laktózt tartalmaz”), kroszkarmellóz-nátrium, hidroxipropil-cellulóz, vízmentes kolloid szilícium-dioxid, talkum, hidrogénezett ricinusolaj (lásd 2. pont: „A Klopidogrel/Acetilszalicilsav Mylan ricinusolajat tartalmaz”), hidegen duzzadó keményítő, sztearinsav, sárga vas-oxid (E172).

- Tablettabevonat: hipromellóz, triacetin, talkum, poli(vinil-alkohol) (részlegesen hidrolizált), titán-dioxid (E171), glicerin-monokaprilokaprát (E422), nátrium-lauril-szulfát, alluravörös AC (E129) (lásd 2. pont: „A Klopido­gre­l/Acetilszalicilsav Mylan alluravörös AC-t tartalmaz”)

Milyen a Klopido­gre­l/Acetilszalicilsav Mylan külle­me és mit tartalmaz a csomagolás?

A Klopido­gre­l/Acetilszalicilsav Mylan 75 mg/75 mg filmtabletta sárga, ovális alakú, mindkét oldalán domború tablettá, egyik oldalán „CA2”, a másik oldalán „M” jelöléssel.

A Klopido­gre­l/Acetilszalicilsav Mylan 75 mg/100 mg filmtabletta rózsaszínű, ovális alakú, mindkét oldalán domború tablettá, egyik oldalán „CA3”, a másik oldalán „M” jelöléssel.

A tabletták 28 vagy 30 tablettát tartalmazó buboréksomagolásban, 28 vagy 30 tablettát tartalmazó adagonként perforált buboréksomagolásban, vagy 100 tablettát tartalmazó műanyag üvegekben kerülnek forgalomba. Az üvegek nedvességmegkötőt tartalmaznak. A nedvességmegkötőt nem szabad megenni.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Írország

Gyártók

McDermott Laboratories Limited, üzletviteli név: Gerard Laboratories, üzletviteli név: Mylan Dublin, 35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13, Írország
Mylan Hungary Kft, H-2900 Komárom, Mylan utca 1, Magyarország

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

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatrix ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

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

Deutschland

Viatriis Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti

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

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 993 6410

España

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

France

Viatriis Santé
Tél : +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

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

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Mylan Italia S.r.l.
Tel: + 39 02 612 46921

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: + 357 2220 7700

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

Nederland

Mylan BV
Tlf: +31 (0)20 426 3300

Norge

Viatriis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

Polska

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

Portugal

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

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Mylan Healthcare d.o.o.
Tel: + 386 1 236 31 80

Slovenská republika

Viatriis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatriis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

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

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