

I. MELLÉKLET

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

1. A GYÓGYSZER NEVE

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/75 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

75 mg klopidoгрél (hidrogén-szulfát formájában) és 75 mg acetilszalicilsav (ASA) filmtablettaként.

Ismert hatású segédanyag:

102,6 mg laktóz (laktóz-monohidrát formájában) filmtablettaként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Sárga, kapszula alakú filmtabletta. A tabletta 14,0 mm hosszú és 6,8 mm széles.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva az atherothromboticus események megelőzésére javallott olyan felnőttek esetén, akik már klopidoгрél és acetilszalicilsav (ASA) kezelésben részesülnek. A Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva fix dózisú, kombinált készítmény, amely a terápia folytatására szolgál:

- ST-eleváció nélküli, akut coronaria szindrómában (instabil angina vagy non-Q myocardialis infarctus) szenvedő betegeknél, 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

A Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva-t naponta egyszer 75 mg/75 mg adagban kell alkalmazni.

A Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva a külön-külön adott klopidoгрél- és ASA-kezelés megkezdését követően 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 klopidoгрél/acetilszalicilsav kombinációs 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 klopidoгрél- és

ASA-kombináció 4 héten túli alkalmazásának előnyét ilyen feltételek mellett nem vizsgálták (lásd 5.1 pont). Ha a Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva-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**
A klopidoгрél/acetilszalicilsav biztonságosságát és hatásosságát 18 év alatti gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. A klopidoгрél/acetilszalicilsav kombináció nem javasolt ebben a populációban.
 - **Vesekárosodás**
A klopidoгрél/acetilszalicilsav kombináció 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 klopidoгрél/acetilszalicilsav kombináció alkalmazásakor óvatosságra van szükség.
 - **Májkárosodás**
A klopidoгрél/acetilszalicilsav kombináció alkalmazása súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetén tilos (lásd 4.3 pont). A terápiás tapasztalat korlátozott közepesen súlyos májbetegségben szenvedő betegeknél, akikben haemorrhagiás diathesis fordulhat elő (lásd 4.4 pont), ezért e betegek esetén a klopidoгрél/acetilszalicilsav kombináció alkalmazásakor óvatosságra van szükség.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

Táplálékkal vagy anélkül is bevehető.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény mindkét összetevőjének jelenléte miatt a Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva ellenjavallt a következő esetekben:

- A készítmény hatóanyagaival vagy a 2. pontban 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:

- Nemszteroid 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.
- 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 klopidoegrél/acetilszalicilsav kombináció 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) vagy thrombolyticum-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. Klopidoegrél/acetilszalicilsav kombináció és orális antikoaguláns együttdadása nem ajánlott, mivel növelheti a vérzések erősségét (lásd 4.5 pont).

Bármilyen műtéti beavatkozás kitűzése előtt, illetve mielőtt valamilyen új gyógyszert kezdenének szedni, a betegeknek tájékoztatniuk kell az orvost, illetve fogorvost arról, hogy klopidoegrél/acetilszalicilsav kombinációt 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-aggregációt gátló hatást átmenetileg le kell állítani, akkor a klopidoegrél/acetilszalicilsav kombináció alkalmazását 7 nappal a műtét előtt abba kell hagyni.

A klopidoegrél/acetilszalicilsav kombináció meghosszabbítja a vérzési időt, ezért óvatosan kell alkalmazni olyan betegek esetén, akiknek vérzésre hajlamosító laesiók vannak (főleg gastrointestinalis és intraocularis).

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

Thromboticus thrombocytopeniás purpura (TTP)

Thromboticus thrombocytopeniás purpuráról (TTP) klopidoegrél 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 haemophília

Szerzett haemophília eseteiről számoltak be klopidoegrél-kezelést követően. A vérzéssel járó vagy anélküli, megnyitott aktivált parciális thromboplastin idő (aPTT) bizonyítottan izolált eseteiben szerzett haemophília kell gondolni. Azokat a betegeket, akiknél a szerzett haemophiliát egyértelműen diagnosztizálták, szakembernek kell kezelni és gyógyítani, a klopidoegrél/acetilszalicilsav-kezelést 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 klopidoegrél kombinációja fokozza a nagyobb vérzések kialakulását. Ezért az ilyen kombináció alkalmazásakor különös körültekintésre van szükség, az olyan klinikai szituációk kivételével, ahol a kombináció bizonyítottan előnyös.

Citokróm P450 2C19 (CYP2C19)

Farmakogenetika: A gyenge CYP2C19-metabolizáló betegeknél, a klopidoegrél előírt adagban történő alkalmazásakor kevesebb aktív klopidoegrél-metabolit képződik, és kisebb mértékben hat a

thrombocyta-funkcióra. Vannak a beteg CYP2C19-genotípusának meghatározására szolgáló vizsgálati módszerek.

Tekintettel arra, hogy a klopidoгрél részben a CYP2C19-en metabolizálódik aktív metabolitjává, azon gyógyszerek, melyek gátolják ezen enzim működését, várhatóan a klopidoгрél 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).

Tienopiridinek közötti keresztreakciók

Vizsgálni kell a betegek tienopiridinekkel (mint a klopidoгрél, tiklopidin, prazugrél) szembeni túlérzékenységre vonatkozó anamnézisést, mivel tienopiridinek közötti kereszt-reaktivitásról számoltak be (lásd 4.8 pont). A tienopiridinek olyan közepesen súlyos vagy súlyos allergiás reakciókat okozhatnak, mint a bőrkiütés, angiooedema 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 ismerten 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-syndroma között. A Reye-syndroma egy nagyon ritka betegség, mely halálos kimenetelű is lehet.

Emésztőrendszeri (GI)

A klopidoгрél/acetilszalicilsav kombinációt 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-bélrendszeri 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-bélrendszeri 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).

Segédanyagok

A Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, Lapp laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók

Orális antikoagulánsok

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

Glikoprotein IIb/IIIa blokkolók

A klopidoegrél/acetilszalicilsav kombinációt elővigyázatosan kell alkalmazni egyidejű glikoprotein IIb/IIIa blokkoló kezelés esetén (lásd 4.4 pont).

Heparin

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

Thrombolyticumok

A klopidoegrél, 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 klopidoegrél/acetilszalicilsav kombináció egyéb thrombolyticumokkal való együttes alkalmazásának biztonságosságát szabályos vizsgálatokkal nem támasztották alá, így az elővigyázatosságot igényel (lásd 4.4 pont).

Nemszteroid gyulladásgátlók (NSAID-ok)

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

Kísérletes adatok szerint az együttdadott ibuprofen meggátolhatja a kisadagú acetilszalicilsav thrombocyt-aggregációt 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).

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

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

Egyéb egyidejű kezelés klopidoegréllel

Tekintettel arra, hogy a klopidoegrél részben a CYP2C19-en metabolizálódik aktív metabolitjává, azon gyógyszerek, melyek gátolják ezen enzim működését, várhatóan a klopidoegrél 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).

A CYP2C19-et gátló gyógyszerek közé tartoznak az omeprazol, ezomeprazol, fluvoxamin, fluoxetin, moklobemid, vorikonazol, flukonazol, tiklopidin, ciprofloxacín, cimetidin, karbamazepin, oxkarbazepin, kloramfenikol.

Protonpumpa-gátlók (PPI-k)

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

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 klopidoгрéllal 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 thrombocytáaggregáció gátlás sorrendben 15%-os és 11%-os csökkenésével járt. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a klopidoгрéll alkalmazható pantoprazollal együtt.

Nincs bizonyíték arra vonatkozóan, hogy egyéb savcsökkentők, mint pl. H₂-gátlók (kivéve a CYP2C19-gátló cimetidint) vagy antacidumok befolyásolnák a klopidoгрéll thrombocytá-aggregációt gátló hatását.

Egyéb gyógyszerek: Számos más klinikai vizsgálatot végeztek klopidoгрéllal és egyéb együttadott gyógyszerrel a lehetséges farmakodinámiás és farmakokinetikai kölcsönhatások vizsgálatára. Nem figyelték meg klinikailag jelentős farmakodinámiás kölcsönhatást, amikor klopidoгрéllt együtt adagoltak atenolollal, nifedipinnel, illetve atenolollal és nifedipinnel együttesen. Továbbá a klopidoгрéll farmakodinámiás hatását nem befolyásolta jelentősen fenobarbitál vagy ösztrogén együttadása.

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

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

Egyéb egyidejű kezelés ASA-val

A következő gyógyszerek és az ASA között jelentettek interakciókat:

Urikozuriás szerek (benzbromaron, probenecid, szulfinpirazon)

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 klopidoгрéll/acetilszalicilsav kombináció gátolhatja a metotrexát renális clearance-ét, ami csontvelő-toxicitáshoz vezethet.

Egyéb interakciók ASA-val

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

Egyéb interakciók klopidoгрéllal és ASA-val

Több, mint 30 000 beteg részvételével végeztek klinikai vizsgálatokat, melyekben klopidoгрéll és ASA fenntartó, maximum 325 mg-os, adagját alkalmazták és a beválasztott betegek különféle együttadott gyógyszeres kezelésben részesültek, beleértve a diuretikumokat, béta-blokkolókat, ACE-inhibitorokat, kalcium-antagonistákat, koleszterinszintcsökkentő 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 klopidoegrél/acetilszalicilsav kombinációval és egyéb atherothromboticus betegségben szenvedő betegek által szedett szokásos gyógyszerekkel.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Nem áll rendelkezésre klinikai adat a klopidoegrél/acetilszalicilsav kombináció terhesség alatti expozíciójáról. A klopidoegrél/acetilszalicilsav kombináció alkalmazása nem javallt a terhesség első két trimesztere alatt, kivéve, ha a nő klinikai állapota szükségessé teszi a klopidoegrél/ASA-val történő kezelést.

Az ASA jelenléte miatt a klopidoegrél/acetilszalicilsav kombináció a terhesség harmadik trimeszterében ellenjavallt.

Klopidoegrél:

Mivel a klopidoegrél terhesség alatti expozíciójára vonatkozóan nem állnak rendelkezésre klinikai adatok, elővigyázatosságból a klopidoegrél 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 proszttaglandinok szintézisének gátlása kedvezőtlen hatást gyakorolhat a terhességre és/vagy az embrió, illetve magzat fejlődésére. Epidemiológiai vizsgálati adatok arra utalnak, hogy a proszttaglandin-szintézist gátló szerek korai terhességben történő alkalmazása után megnő a vetélés, továbbá a szívfejlődési rendellenességek és a gastroschisis rizikója. A szív-érrendszeri 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 proszttaglandin-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 proszttaglandinok szintézisét 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 újszülöttné nézve:
 - A vérzési idő lehetséges megnyúlása, aggregáció-gátló hatás, amely még igen kis adagok mellett is bekövetkezhet.
 - A méh összehúzódásainak gátlása, ami megkészt, illetve elhúzódo szülést eredményez.

Szoptatás

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

Termékenység

A klopidoegrél/acetilszalicilsav kombinációt illetően nincsenek a termékenységgel kapcsolatos adatok. Állatkísérletekben nem mutatták ki, hogy a klopidoegrél megváltoztatta volna a termékenységet. Nem ismert, hogy az ASA megváltoztatja-e a fertilitást.

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

A klopidoegrél/acetilszalicilsav kombináció nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A klopidoegrél gyógyszerbiztonsági jellemzőit több mint 42 000, klinikai vizsgálatban részt vett betegen vizsgálták, közülük több mint 30 000 részesült klopidoegrél + 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 klopidoegrélt hasonlították az ASA-hoz), valamint a CURE-, CLARITY- és COMMIT-vizsgálatokban (ezekben a vizsgálatokban a klopidoegrél + ASA-t az önmagában alkalmazott ASA-val hasonlították össze) – tapasztaltak alapján az alábbiakban kerülnek ismertetésre. A CAPRIE-vizsgálatban összességében a 75 mg/nap klopidoegrél 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 klopidoegréllal, mind az ASA-val kezelt betegekben a vérzések átlagos előfordulási gyakorisága 9,3% volt. A súlyos esetek előfordulási gyakorisága hasonló volt a klopidoegrél és az ASA esetében.

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

A CLARITY-vizsgálatban a klopidoegrél + 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 fibrinolyticum- vagy heparin-kezelés szempontjából meghatározott beteg alcsoportokon belül is.

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

Mellékhatások táblázatos összefoglalása

Az alábbi táblázatban azokat a csak klopidoгрéllel, csak ASA-val vagy klopidoгрél + 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), aplasticus anaemia, pancytopenia, agranulocytosis, súlyos thrombocytopenia, granulocytopenia, anaemia, szerzett hemophilia A
Immunrendszeri betegségek és tünetek				Anaphylaxiás shock*, szérumbetegség, anaphylactoid reakciók, az ételallergia tüneteinek súlyosbodása*, tienopiridinek (mint a tiklopidin, a prazugrél) közötti keresztreaktív gyógyszer-túlérzékenység (lásd 4.4 pont)**
Anyagcsere- 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), fejfájás, paraesthesia,		Ízérzés zavara

Szervrendszer	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka, nem ismert
		szédülés		
Szembetegségek és szemészeti tünetek		Szemvérzés (kötőhártya, szem, retina)		
A fül és az egyensúlyérzékelő szerv betegségei és tünetei			Vertigo	Halláscsökkenés* vagy fülcsengés*
Érbetegségek és tünetek	Haematoma			Súlyos vérzés, műtéti sebek vérzése, vasculitis, hypotensio
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
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Gastrointestinalis vérzés, hasmenés, hasi fájdalom, dyspepsia	Gyomorfekély és nyombélfekély, gastritis, hányás, hányinger, székrekedés, flatulentia	Retroperitonealis vérzés	Gastrointestinalis és retroperitonealis vérzés halálos kimenetellel, pancreatitis, gyomor- vagy nyombélfekély, ill. perforatio*; colitis (beleértve az ulceratív és lymphocytás colitist), az emésztőrendszer felső részét érintő tünetek*, mint pl. gyomorfájás (lásd 4.4 pont), stomatitis. Az emésztőrendszer

Szervrendszer	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka, nem ismert
				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 ulceratív és lymphocytás colitist)
Máj- és				Akut

Szervrendszer	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka, nem ismert
epebetegségek, illetve tünetek				májelégtelenség, elsődlegesen hepatocelluláris májkárosodás*, hepatitis, emelkedett májenzim értékek*, kóros májfunkciós vizsgálati eredmény
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Véraláfutás	Bőrkiütés, viszketés, bőrvérzés (purpura)		Dermatitis bullosa (toxicus epidermalis necrosis), Stevens-Johnson szindróma, erythema multiforme), angiooedema, gyógyszer okozta túlérzékenységi szindróma, eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszer okozta bőrkiütés (DRESS), erythematosis vagy exfoliatív bőrkiütés, urticaria, eczema és lichen planus
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei				Mozgásszervi vérzés (haemarthrosis), arthritis, arthralgia, myalgia
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		Haematuria		Heveny vesekárosodás (különösen a már károsodott veseműködésű, szív- elégtelenségben szenvedő, nephritis syndromában szenvedő, vagy egyidejű diuretikus

Szervrendszer	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka, nem ismert
				kezelésben részesülő betegek esetében)*, glomerulonephritis, szérumban kreatininszint emelkedés
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Vérzés a beavatkozás helyén			Láz
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		Megnyúlt vérzési idő, csökkent neutrofil- és thrombocytaszám		

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

Feltételezett mellékhatások bejelentése

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

4.9 Túlادagolás

Nincs adat a klopidoгрél/acetilszalicilsav kombináció túlادagolásával kapcsolatban.

Klopidoгрél: A klopidoгрél-kezelés kapcsán bekövetkező túlادagolás megnyúlt vérzési időhöz, és ezt követően kialakuló vérzéses szövódményekhez vezethet. Hogyha vérzéseket figyelnek meg, akkor mérlegelni kell a megfelelő terápiát.

A klopidoгрél farmakológiai hatásával szembeni antidotumot eddig nem találtak. Ha a megnyúlt vérzési idő gyors ellensúlyozására van szükség, ebben az esetben a thrombocyta-transzfúzió visszafordíthatja a klopidoгрél 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 depresszív hatás miatt respiratoricus acidosis következik be. A szalicilátok jelenléte miatt metabolicus acidosis is kialakul. Tekintettel arra, hogy a gyermekeket, csecsemőket és kisgyermekeket sokszor csak a mérgezés késői szakaszában észlelik, ők rendszerint már elérték az acidosis állapotát.

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

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

Toxikus adag bevétele esetén kórházi felvételre van szükség. Közepes fokú intoxikáció esetén megkísérélhető a hánytatás, ha ez sikertelen, akkor gyomormosás javasolt. Ezt követően aktív szén

(adszorbens) 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: thrombocyta-aggregáció gátlók, kivéve a heparint, ATC kód: B01AC30.

Hatásmechanizmus

A klopidoгрél egy prodrug, melynek egyik aktív metabolitja a thrombocyta-aggregációt gátolja. A thrombocyta-aggregáció gátlásáért felelős aktív metabolit kialakulása a klopidoгрél CYP450 enzimek révén zajló metabolizmus által valósul meg. A klopidoгрél aktív metabolitja szelektíven gátolja az adenosin-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 klopidoгрél 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 elterő vérlemezke-agonisták okozta thrombocyta-aggregáció is gátolható a kibocsátott ADP aktíválókozó 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 klopidoгрél 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 megszakitása 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, illetve a thrombocyták 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 klopidoгрél + 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 klopidoгрél + 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 szívizomenzim vagy troponin I vagy T-szinttel kerültek felvételre. A betegeket randomizált módon klopidoгрéllel (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 klopidoгрél + ASA és az egymagában alkalmazott ASA-csoport között a vérzések relatív előfordulási arányát.

Az elsődleges végpontot [cardiovascularis halál, myocardialis infarctus (MI) vagy stroke] a klopidoгрél + ASA-csoportban 582 (9,3%), míg az ASA-csoportban 719 (11,4%) betegnél észlelték. Ez a klopidoгрél + 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 klopidoгрél + ASA-csoportban megfigyelt előny tovább nem növekedett, ugyanakkor a vérzés kockázata változatlanul fennállt (lásd 4.4 pont).

A CURE-vizsgálatban klopidoгрél alkalmazása mellett csökkent a thrombolyticum-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 klopidoгрél + ASA-csoportban és 1187 betegnél (18,8%) az ASA-csoportban. Ez a klopidoгрél + ASA-csoportban 14%-os relatív rizikócsökkenést (95%-os CI 6%-21%, p=0,0005). A haszon főleg a MI előfordulási gyakoriságának statisztikailag szignifikáns csökkenéséből származott [287 (4,6%) a klopidoгрél + 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 klopidoгрélre nézve kedvezőbb, szignifikáns, 26,2%-os RRR-t 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 klopidoгрél 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 klopidoгрél 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 thrombolyticum-kezelést terveztek náluk. A betegek klopidoгрélt

(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 angiogrammon, vagy halál, vagy a koronarográfia előtti ismételt myocardialis infarctus volt. Azoknál a betegeknél, akiknél nem volt angiográfia, az elsődleges végpont a halál vagy az ismételt myocardialis infarctus volt a 8. napig vagy a kórházi 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% sztatín-kezelésben.

A klopidoegrél + ASA csoport betegeinek 15%-a és az egymagában alkalmazott ASA-csoport betegeinek 21,7%-a érte el az elsődleges végpontot, ami a klopidoegrél javára 6,7% abszolút csökkenést és a valószínűség 36%-os csökkenését (95% CI: 24, 47%; $p < 0,001$) jelenti, 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 fibrinolyticum- 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 klopidoegrélt (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 bekövetkező 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 fibrinolyticum-kezelésben.

A klopidoegrél + 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.

Gyermekek

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekpopuláció minden alcsoportjánál coronaria atherosclerosis kezelés esetén eltekint a klopidoegrél/acetilszalicilsav kombináció vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Klopidoegrél:

Felszívódás

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

Eloszlás

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

Biotranszformáció

A klopidoegrélt a máj nagymértékben metabolizálja. *In vitro* és *in vivo* a klopidoegrél két fő anyagcsereúton metabolizálódik, az egyik egy észterázok mediálta hidrolízis, ennek egy inaktív karboxilsavszármazék (85%-a keringő metabolitoknak) az eredménye, míg a másikat számos citokróm P450 mediálja. A klopidoegrél először egy 2-oxo-klopidoegrél intermedier metabolittá alakul át. A 2-

oxo-klopidogrél intermedier metabolit ezt követő átalakulása egy aktív metabolitot, a klopidogrél tiol származékát eredményezi. *In vitro* ezt az anyagcsereutat a CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 és CYP2B6 izoenzyme mediálják. Az *in vitro* izolált aktív tiol származék gyorsan és irreverzibilisen kötődik a vérlemezke receptorához, ilyen módon gátolva a vérlemezke-aggregációt.

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

Elimináció

^{14}C -jelzett klopidogrél per os alkalmazása után kb. 50% ürül a vizelettel és kb. 46% a széklettel az adagolást követő 120 órán belül. Egyszeri 75 mg klopidogrél orálisan adagolva a féléletidő kb. 6 óra. A fő keringő metabolit (inaktív) eliminációs felezési ideje egyszeri és ismételt adagolás után 8 óra volt.

Farmakogenetika

A CYP2C19 mind az aktív metabolit, mind a 2-oxo-klopidogrél intermedier kialakításában érintett. A klopidogrél aktív metabolit farmakokinetikai és thrombocyta-aggregáció gátló hatása, amint az *ex vivo* thrombocyta-aggregációs vizsgálatokban mérhető volt, függ a CYP2C19 genotípustól.

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

Egy keresztezett elrendezésű, 40 egészséges személyen – akik közül 10-10 fő a négy CYP2C19-metabolizáló csoportba tartozott (nagyon gyorsan, extenzíven, közepesen és gyengén metabolizáló csoport) – végzett klinikai vizsgálatban a 300 mg-os telítő dózist követő 75 mg/nap-os, illetve a 600 mg-os telítő dózist követő 150 mg/nap-os adag 5 napon át történő adása mellett (dinamikus egyensúlyi állapotban) értékelték a klopidogrél farmakokinetikáját és vérlemezkékre gyakorolt hatását. A CYP2C19-et nagyon gyorsan, extenzíven és közepesen metabolizáló csoportok közt az aktív metabolit-expozíció és az átlagos thrombocyta-aggregáció 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 μ M ADP) thrombocyta-gátló hatás 24%-kal (24 óra) és 37%-kal (5. nap) csökkent, míg az extenzíven metabolizálók esetén az IPA 39%-kal (24 óra) és 58%-kal (5. nap) és a közepesen metabolizálóknál 37%-kal (24 óra) és 60%-kal (5. nap) csökkent. A 600 mg/150 mg terápiás protokollban részesülő gyengén metabolizáló egyének esetén nagyobb aktívmetabolit-expozíció volt megfigyelhető, mint a 300 mg/75 mg terápiás protokollban részesülő gyengén metabolizáló csoport esetén. Továbbá, az IPA 32% (24 óra) és 61% (5. nap) volt, ami nagyobb volt, mint a 300 mg/75 mg terápiás protokollban részesülő, gyengén metabolizáló egyének esetén, és hasonló volt a 300 mg/75 mg terápiás protokollban részesülő, egyéb CYP2C19 metabolizáló csoportok esetén. A klinikai végpontvizsgálatok során ezen betegcsoportok számára nem állapítottak meg megfelelő adagolási rendet.

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

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

A TRITON-TIMI 38 és 3 kohorsz-vizsgálatban (Collet, Sibbing, Giusti) a közepesen vagy gyengén metabolizálókól 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 metabolizálókhoz képest csak a gyengén metabolizálóknál észleltek emelkedett esemény-rátát.

A CURE, CLARITY, ACTIVE-A és az egyik kohorsz-vizsgálatban (Trenk) nem figyeltek meg metabolizáció-függő esemény-ráta emelkedést.

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

Speciális betegcsoportok

A klopidoგრéllel aktív metabolitjának farmakokinetikája nem ismert ezekben a betegcsoportokban.

Vesekárosodás

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

Májkárosodás

A klopidoგრéllel 75 mg dózisának 10 napon át folyó ismételt adagolása után súlyos májkárosodásban szenvedő betegekben, az ADP-vel indukált thrombocyta-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 a CYP genotipizálásának hatása a klinikai kimenetel eseményeire.

Acetilszalicilsav (ASA):

Felszívódás

A felszívódást követően a klopidoგრéllel/acetilszalicilsav kombinációban található ASA szalicilsavvá hidrolizálódik, a szalicilsav csúskoncentrációja 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 idegrendszer, az anyatej és a magzati szöveteket is beleértve.

Biotranszformáció és elimináció

A klopidozgrél/acetilszalicilsav kombinációban 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 klopidozgrél/acetilszalicilsav kombinációban található szalicilsav plazma felezési ideje kb. 2 óra. A szalicilát metabolizmus 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 plazmakoncentrációnak 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

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

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

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

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

A klopidozgrél nem befolyásolta a nőstény és hím patkányok fertilitását és nem volt teratogén sem patkányokban, sem nyulakban. Szoptató patkányoknak adva, a klopidozgrél enyhén késleltette az utódok fejlődését. Izotóppal jelzett klopidozgréllal 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 érzékenyebbnak bizonyultak, feltehetően annak köszönhetően, hogy a kutyafélék az NSAID-ok 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 promóter.

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:

Laktóz-monohidrát
Mikrokristályos cellulóz
Hidroxipropilcellulóz 100 cP
Kroszpovidon (A típusú)
Sztearinsav
Kroszkarmellóz-nátrium
Hidrogénezett növényi olaj
Nátrium-laurilszulfát

Tablettabevonat:

Hipromellóz 15 cP
Polidextróz
Titán-dioxid (E171)
Kinolinsárga alumínium lakk (E104)
Talkum
Maltodextrin
Közepes szénláncú trigliceridek
Sárga vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

18 hónap.

A tartály első felbontása után: 30 nap.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

A fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Alumínium + nedvességmegkötő betét – alumínium buboréksomagolás. 14, 28 és 30 filmtablettát tartalmazó kiszerelések.

Fehér HDPE tartály és zöld polipropilén (PP) gyermekbiztos záróelem nedvességmegkötő betéttel. 30 filmtablettát tartalmazó kiszerelés.

Fehér HDPE többrétegű tartály és zöld polipropilén (PP) gyermekbiztos záróelem nedvességmegkötő betéttel. 30 filmtablettát tartalmazó kiszerelés.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

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

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Hollandia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/942/001-005

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma:

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

1. A GYÓGYSZER NEVE

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/100 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

75 mg klopidoгрél (hidrogén-szulfát formájában) és 100 mg acetilszalicilsav (ASA) filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag:

117,8 mg laktóz (laktóz-monohidrát formájában) filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Világos rózsaszín/rózsaszín, kapszula alakú filmtabletta. A tabletta 14,0 mm hosszú és 6,8 mm széles.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva az atherothromboticus események megelőzésére javallott olyan felnőttek esetén, akik már klopidoгрél és acetilszalicilsav (ASA) kezelésben részesülnek. A Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva fix dózisú, kombinált készítmény, amely a terápia folytatására szolgál:

- ST-eleváció nélküli, akut coronaria szindrómában (instabil angina vagy non-Q myocardialis infarctus) szenvedő betegeknél, 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

A Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva-t naponta egyszer 75 mg/100 mg adagban kell alkalmazni.

A Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva a külön-külön adott klopidoгрél- és ASA-kezelés megkezdését követően 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 klopidoгрél/acetilszalicilsav kombinációs 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 klopidoгрél- és

ASA-kombináció 4 héten túli alkalmazásának előnyét ilyen feltételek mellett nem vizsgálták (lásd 5.1 pont). Ha a Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva-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**
A klopidoгрél/acetilszalicilsav biztonságosságát és hatásosságát 18 év alatti gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. A klopidoгрél/acetilszalicilsav kombináció nem javasolt ebben a populációban.
 - **Vesekárosodás**
A klopidoгрél/acetilszalicilsav kombináció 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 klopidoгрél/acetilszalicilsav kombináció alkalmazásakor óvatosságra van szükség.
 - **Májkárosodás**
A klopidoгрél/acetilszalicilsav kombináció alkalmazása súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetén tilos (lásd 4.3 pont). A terápiás tapasztalat korlátozott közepesen súlyos májbetegségben szenvedő betegeknél, akikben haemorrhagiás diathesis fordulhat elő (lásd 4.4 pont), ezért e betegek esetén a klopidoгрél/acetilszalicilsav kombináció alkalmazásakor óvatosságra van szükség.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

Táplálékkal vagy anélkül is bevehető.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény mindkét összetevőjének jelenléte miatt a Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva ellenjavallt a következő esetekben:

- A készítmény hatóanyagaival vagy a 2. pontban 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:

- Nemszteroid 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.
- 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 klopidoegrél/acetilszalicilsav kombináció 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) vagy thrombolyticum-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. Klopidoegrél/acetilszalicilsav kombináció és orális antikoaguláns együttdadása nem ajánlott, mivel növelheti a vérzések erősségét (lásd 4.5 pont).

Bármilyen műtéti beavatkozás kitűzése előtt, illetve mielőtt valamilyen új gyógyszert kezdenének szedni, a betegeknek tájékoztatniuk kell az orvost, illetve fogorvost arról, hogy klopidoegrél/acetilszalicilsav kombinációt 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-aggregációt gátló hatást átmenetileg le kell állítani, akkor a klopidoegrél/acetilszalicilsav kombináció alkalmazását 7 nappal a műtét előtt abba kell hagyni.

A klopidoegrél/acetilszalicilsav kombináció meghosszabbítja a vérzési időt, ezért óvatosan kell alkalmazni olyan betegek esetén, akiknek vérzésre hajlamosító laesiók vannak (főleg gastrointestinalis és intraocularis).

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

Thromboticus thrombocytopeniás purpura (TTP)

Thromboticus thrombocytopeniás purpuráról (TTP) klopidoegrél 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 haemophília

Szerzett haemophília eseteiről számoltak be klopidoegrél-kezelést követően. A vérzéssel járó vagy anélküli, megnyílt aktivált parciális thromboplastin idő (aPTT) bizonyítottan izolált eseteiben szerzett haemophília kell gondolni. Azokat a betegeket, akiknél a szerzett haemophiliát egyértelműen diagnosztizálták, szakembernek kell kezelni és gyógyítani, a klopidoegrél/acetilszalicilsav-kezelést 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 klopidoegrél kombinációja fokozza a nagyobb vérzések kialakulását. Ezért az ilyen kombináció alkalmazásakor különös körültekintésre van szükség, az olyan klinikai szituációk kivételével, ahol a kombináció bizonyítottan előnyös.

Citokróm P450 2C19 (CYP2C19)

Farmakogenetika: A gyenge CYP2C19-metabolizáló betegeknél, a klopidoegrél előírt adagban történő alkalmazásakor kevesebb aktív klopidoegrél-metabolit képződik, és kisebb mértékben hat a

thrombocyta-funkcióra. Vannak a beteg CYP2C19-genotípusának meghatározására szolgáló vizsgálati módszerek.

Tekintettel arra, hogy a klopidoгрél részben a CYP2C19-en metabolizálódik aktív metabolitjává, azon gyógyszerek, melyek gátolják ezen enzim működését, várhatóan a klopidoгрél 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).

Tienopiridinek közötti keresztreakciók

Vizsgálni kell a betegek tienopiridinekkel (mint a klopidoгрél, tiklopidin, prazugrél) szembeni túlérzékenységre vonatkozó anamnézisést, mivel tienopiridinek közötti kereszt-reaktivitásról számoltak be (lásd 4.8 pont). A tienopiridinek olyan közepesen súlyos vagy súlyos allergiás reakciókat okozhatnak, mint a bőrkiütés, angiooedema 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-syndroma között. A Reye-syndroma egy nagyon ritka betegség, mely halálos kimenetelű is lehet.

Emésztőrendszeri (GI)

A klopidoгрél/acetilsalicilsav kombinációt 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-bélrendszeri 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-bélrendszeri 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).

Segédanyagok

A Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, Lapp laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Orális antikoagulánsok

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

Glikoprotein IIb/IIIa blokkolók

A klopidoгрél/acetilszalicilsav kombinációt elővigyázatosan kell alkalmazni egyidejű glikoprotein IIb/IIIa blokkoló kezelés esetén (lásd 4.4 pont).

Heparin

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

Thrombolyticumok

A klopidoгрél, 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 klopidoгрél/acetilszalicilsav kombináció egyéb thrombolyticumokkal való együttes alkalmazásának biztonságosságát szabályos vizsgálatokkal nem támasztották alá, így az elővigyázatosságot igényel (lásd 4.4 pont).

Nemszteroid gyulladásgátlók (NSAID-ok)

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

Kísérletes adatok szerint az együttes adagolt ibuprofen meggátolhatja a kisadagú acetilszalicilsav thrombocyta-aggregációt 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).

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

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

Egyéb egyidejű kezelés klopidoгрéllal

Tekintettel arra, hogy a klopidoгрél részben a CYP2C19-en metabolizálódik aktív metabolitjává, azon gyógyszerek, melyek gátolják ezen enzim működését, várhatóan a klopidoгрél 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).

A CYP2C19-et gátló gyógyszerek közé tartoznak az omeprazol, ezomeprazol, fluvoxamin, fluoxetin, moklobemid, vorikonazol, flukonazol, tiklopidin, ciprofloxacín, cimetidin, karbamazepin, oxkarbazepin, kloramfenikol.

Protonpumpa-gátlók (PPI-k)

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

Ennek a farmakokinetikai/farmakodinámiai interakciónak a fő cardiovascularis eseményekre vonatkozó klinikai jelentőségéről a megfigyeléses és klinikai vizsgálatok során ellentmondások

adatokat jelentettek. Óvatosságból az omeprazol vagy ezomeprazol klopidoгрéllal 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 thrombocytáaggregáció gátlás sorrendben 15%-os és 11%-os csökkenésével járt. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a klopidoгрéll alkalmazható pantoprazollal együtt.

Nincs bizonyíték arra vonatkozóan, hogy egyéb savcsökkentők, mint pl. H₂-gátlók (kivéve a CYP2C19-gátló cimetidint) vagy antacidumok befolyásolnák a klopidoгрéll thrombocytá-aggregációt gátló hatását.

Egyéb gyógyszerek: Számos más klinikai vizsgálatot végeztek klopidoгрéllal és egyéb együttadott gyógyszerrel a lehetséges farmakodinámiás és farmakokinetikai kölcsönhatások vizsgálatára. Nem figyeltek meg klinikailag jelentős farmakodinámiás kölcsönhatást, amikor klopidoгрéllt együtt adagoltak atenolollal, nifedipinnel, illetve atenolollal és nifedipinnel együttesen. Továbbá a klopidoгрéll farmakodinámiás hatását nem befolyásolta jelentősen fenobarbitál vagy ösztrogén együttadása.

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

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

Egyéb egyidejű kezelés ASA-val

A következő gyógyszerek és az ASA között jelentettek interakciókat:

Urikozuriás szerek (benzbromaron, probenecid, szulfínpirazon)

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 klopidoгрéll/acetilszalicilsav kombináció gátolhatja a metotrexát renális clearance-ét, ami csontvelő-toxicitáshoz vezethet.

Egyéb interakciók ASA-val

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

Egyéb interakciók klopidoгрéllal és ASA-val

Több, mint 30 000 beteg részvételével végeztek klinikai vizsgálatokat, melyekben klopidoгрéll és ASA fenntartó, maximum 325 mg-os, adagját alkalmazták és a beválasztott betegek különféle együttadott gyógyszeres kezelésben részesültek, beleértve a diuretikumokat, béta-blokkolókat, ACE-inhibitorokat, kalcium-antagonistákat, koleszterinszintcsökkentő 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 klopidoegrél/acetilszalicilsav kombinációval és egyéb atherothromboticus betegségben szenvedő betegek által szedett szokásos gyógyszerekkel.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Nem áll rendelkezésre klinikai adat a klopidoegrél/acetilszalicilsav kombináció terhesség alatti expozíciójáról. A klopidoegrél/acetilszalicilsav kombináció alkalmazása nem javallt a terhesség első két trimesztere alatt, kivéve, ha a nő klinikai állapota szükségessé teszi a klopidoegrél/ASA-val történő kezelést.

Az ASA jelenléte miatt a klopidoegrél/acetilszalicilsav kombináció a terhesség harmadik trimeszterében ellenjavallt.

Klopidoegrél:

Mivel a klopidoegrél terhesség alatti expozíciójára vonatkozóan nem állnak rendelkezésre klinikai adatok, elővigyázatosságból a klopidoegrél 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, illetve 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-érrendszeri 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 szintézisét 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 újszülöttné nézve:
 - A vérzési idő lehetséges megnyúlása, aggregáció-gátló hatás, amely még igen kis adagok mellett is bekövetkezhet.
 - A méh összehúzódásainak gátlása, ami megkészt, illetve elhúzódo szülést eredményez.

Szoptatás

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

Termékenység

A klopidoegrél/acetilszalicilsav kombinációt illetően nincsenek a termékenységgel kapcsolatos adatok. Állatkísérletekben nem mutatták ki, hogy a klopidoegrél megváltoztatta volna a termékenységet. Nem ismert, hogy az ASA megváltoztatja-e a fertilitást.

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

A klopidoegrél/acetilszalicilsav kombináció nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A klopidoegrél gyógyszerbiztonsági jellemzőit több mint 42 000, klinikai vizsgálatban részt vett betegen vizsgálták, közülük több mint 30 000 részesült klopidoegrél + 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 klopidoegrélt hasonlították az ASA-hoz), valamint a CURE-, CLARITY- és COMMIT-vizsgálatokban (ezekben a vizsgálatokban a klopidoegrél + ASA-t az önmagában alkalmazott ASA-val hasonlították össze) – tapasztaltak alapján az alábbiakban kerülnek ismertetésre. A CAPRIE-vizsgálatban összességében a 75 mg/nap klopidoegrél 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 klopidoegréllel, mind az ASA-val kezelt betegekben a vérzések átlagos előfordulási gyakorisága 9,3% volt. A súlyos esetek előfordulási gyakorisága hasonló volt a klopidoegrél és az ASA esetében.

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

A CLARITY-vizsgálatban a klopidoegrél + 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 fibrinolyticum- vagy heparin-kezelés szempontjából meghatározott beteg alcsoportokon belül is.

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

Mellékhatások táblázatos összefoglalása

Az alábbi táblázatban azokat a csak klopidoგრéllel, csak ASA-val vagy klopidoგრél + 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), aplasticus anaemia, pancytopenia, agranulocytosis, súlyos thrombocytopenia, granulocytopenia, anaemia, szerzett hemophilia A
Immunrendszeri betegségek és tünetek				Anaphylaxiás shock*, szérumbetegség, anaphylactoid reakciók, az ételallergia tüneteinek súlyosbodása*, tienopiridinek (mint a tiklopidin, a prazugrél) közötti kereszt-reaktív gyógyszer-túlérzékenység (lásd 4.4 pont)**
Anyagcsere- 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), fejfájás, paraesthesia,		Ízérzés zavara

Szervrendszer	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka, nem ismert
		szédülés		
Szembetegségek és szemészeti tünetek		Szemvérzés (kötőhártya, szem, retina)		
A fül és az egyensúlyérzékelő szerv betegségei és tünetei			Vertigo	Halláscsökkenés* vagy fülcsengés*
Érbetegségek és tünetek	Haematoma			Súlyos vérzés, műtéti sebek vérzése, vasculitis, hypotensio
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
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Gastrointestinalis vérzés, hasmenés, hasi fájdalom, dyspepsia	Gyomorfekély és nyombélfekély, gastritis, hányás, hányinger, székrekedés, flatulentia	Retroperitonealis vérzés	Gastrointestinalis és retroperitonealis vérzés halálos kimenetellel, pancreatitis, gyomor- vagy nyombélfekély, ill. perforatio*; colitis (beleértve az ulceratív és lymphocytás colitist), az emésztőrendszer felső részét érintő tünetek*, mint pl. gyomorfájás (lásd 4.4 pont), stomatitis. Az emésztőrendszer

Szervrendszer	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka, nem ismert
				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 ulceratív és lymphocytás colitist)
Máj- és				Akut

Szervrendszer	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka, nem ismert
epebetegségek, illetve tünetek				májelégtelenség, elsődlegesen hepatocelluláris májkárosodás*, hepatitis, emelkedett májenzim értékek*, kóros májfunkciós vizsgálati eredmény
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Véraláfutás	Bőrkiütés, viszketés, bőrvérzés (purpura)		Dermatitis bullosa (toxicus epidermalis necrosis), Stevens-Johnson szindróma, erythema multiforme), angiooedema, gyógyszer okozta túlérzékenységi szindróma, eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszer okozta bőrkiütés (DRESS), erythematosis vagy exfoliatív bőrkiütés, urticaria, eczema és lichen planus
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei				Mozgásszervi vérzés (haemarthrosis), arthritis, arthralgia, myalgia
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		Haematuria		Heveny vesekárosodás (különösen a már károsodott veseműködésű, szív- elégtelenségben szenvedő, nephritis syndromában szenvedő, vagy egyidejű diuretikus

Szervrendszer	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka, nem ismert
				kezelésben részesülő betegek esetében)*, glomerulonephritis, szérumban kreatininszint emelkedés
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Vérzés a beavatkozás helyén			Láz
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		Megnyúlt vérzési idő, csökkent neutrofil- és thrombocytaszám		

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

Feltételezett mellékhatások bejelentése

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

4.9 Túlادagolás

Nincs adat a klopidoгрél/acetilszalicilsav kombináció túlادagolásával kapcsolatban.

Klopidoгрél: A klopidoгрél-kezelés kapcsán bekövetkező túlادagolás megnyúlt vérzési időhöz, és ezt követően kialakuló vérzéses szövódményekhez vezethet. Hogyha vérzéseket figyelnek meg, akkor mérlegelni kell a megfelelő terápiát.

A klopidoгрél farmakológiai hatásával szembeni antidotumot eddig nem találtak. Ha a megnyúlt vérzési idő gyors ellensúlyozására van szükség, ebben az esetben a thrombocyta-transzfúzió visszafordíthatja a klopidoгрél 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 légzőközpontokra gyakorolt depresszív hatás miatt respiratoricus acidosis következik be. A szalicilátok jelenléte miatt metabolicus acidosis is kialakul. Tekintettel arra, hogy a gyermekeket, csecsemőket és kisgyermekeket sokszor csak a mérgezés késői szakaszában észlelik, ők rendszerint már elérték az acidosis állapotát.

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

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

Toxikus adag bevétele esetén kórházi felvételre van szükség. Közepes fokú intoxikáció esetén megkísérélhető a hánytatás, ha ez sikertelen, akkor gyomormosás javasolt. Ezt követően aktív szén

(adszorbens) 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: thrombocyta-aggregáció gátlók, kivéve a heparint, ATC kód: B01AC30.

Hatásmechanizmus

A klopidoegrél egy prodrug, melynek egyik aktív metabolitja a thrombocyta-aggregációt gátolja. A thrombocyta-aggregáció gátlásáért felelős aktív metabolit kialakulása a klopidoegrél CYP450 enzimek révén zajló metabolizmus által valósul meg. A klopidoegrél aktív metabolitja szelektíven gátolja az adenosin-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 klopidoegrél hatásának kitett vérlemezskéken 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 aktíválókoztató 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 klopidoegrél 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 prosztaglandin 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, illetve a thrombocyták 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 klopidoegrél + 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 klopidoegrél + 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 szívizomenzim vagy troponin I vagy T-szinttel kerültek felvételre. A betegeket randomizált módon klopidoegréllel (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 klopidoegrél + ASA és az egymagában alkalmazott ASA-csoport között a vérzések relatív előfordulási arányát.

Az elsődleges végpontot [cardiovascularis halál, myocardialis infarctus (MI) vagy stroke] a klopidoegrél + ASA-csoportban 582 (9,3%), míg az ASA-csoportban 719 (11,4%) betegnél észlelték. Ez a klopidoegrél + 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 klopidoegrél + ASA-csoportban megfigyelt előny tovább nem növekedett, ugyanakkor a vérzés kockázata változatlanul fennállt (lásd 4.4 pont).

A CURE-vizsgálatban klopidoegrél alkalmazása mellett csökkent a thrombolyticum-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 klopidoegrél + ASA-csoportban és 1187 betegnél (18,8%) az ASA-csoportban. Ez a klopidoegrél + ASA-csoportban 14%-os relatív rizikócsökkenést (95%-os CI 6%-21%, p=0,0005). A haszon főleg a MI előfordulási gyakoriságának statisztikailag szignifikáns csökkenéséből származott [287 (4,6%) a klopidoegrél + 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 klopidoegrélre nézve kedvezőbb, szignifikáns, 26,2%-os RRR-t 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 klopidoegrél 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 klopidoegrél 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 thrombolyticum-kezelést terveztek náluk. A betegek klopidoegrélt

(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 angiogrammon, vagy halál, vagy a koronarográfia előtti ismételt myocardialis infarctus volt. Azoknál a betegeknél, akiknél nem volt angiográfia, az elsődleges végpont a halál vagy az ismételt myocardialis infarctus volt a 8. napig vagy a kórházi 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% sztatín-kezelésben.

A klopidoegrél + ASA csoport betegeinek 15%-a és az egymagában alkalmazott ASA-csoport betegeinek 21,7%-a érte el az elsődleges végpontot, ami a klopidoegrél javára 6,7% abszolút csökkenést és a valószínűség 36%-os csökkenését (95% CI: 24, 47%; $p < 0,001$) jelenti, 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 fibrinolyticum- 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 klopidoegrélt (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 bekövetkező 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 fibrinolyticum-kezelésben.

A klopidoegrél + 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.

Gyermekek

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekpopuláció minden alcsoportjánál coronaria atherosclerosis kezelés esetén eltekint a klopidoegrél/acetilszalicilsav kombináció vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Klopidoegrél:

Felszívódás

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

Eloszlás

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

Biotranszformáció

A klopidoegrélt a máj nagymértékben metabolizálja. *In vitro* és *in vivo* a klopidoegrél két fő anyagcsereúton metabolizálódik, az egyik egy észterázok mediálta hidrolízis, ennek egy inaktív karboxilsavszármazék (85%-a keringő metabolitoknak) az eredménye, míg a másikat számos citokróm P450 mediálja. A klopidoegrél először egy 2-oxo-klopidoegrél intermedier metabolittá alakul át. A 2-

oxo-klopidogrél intermedier metabolit ezt követő átalakulása egy aktív metabolitot, a klopidogrél tiol származékát eredményezi. *In vitro* ezt az anyagcsereutat a CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 és CYP2B6 izoenzimek mediálják. Az *in vitro* izolált aktív tiol származék gyorsan és irreverzibilisen kötődik a vérlemezke receptorához, ilyen módon gátolva a vérlemezke-aggregációt.

Az aktív metabolit $C_{\max}$ -értéke 300 mg klopidogrél 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

^{14}C -jelzett klopidogrél per os alkalmazása után kb. 50% ürül a vizelettel és kb. 46% a széklettel az adagolást követő 120 órán belül. Egyszeri 75 mg klopidogrél orálisan adagolva a féléletidő kb. 6 óra. A fő keringő metabolit (inaktív) eliminációs felezési ideje egyszeri és ismételt adagolás után 8 óra volt.

Farmakogenetika

A CYP2C19 mind az aktív metabolit, mind a 2-oxo-klopidogrél intermedier kialakításában érintett. A klopidogrél aktív metabolit farmakokinetikai és thrombocyta-aggregáció gátló hatása, amint az *ex vivo* thrombocyta-aggregációs vizsgálatokban mérhető volt, függ a CYP2C19 genotípustól.

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

Egy keresztezett elrendezésű, 40 egészséges személyen – akik közül 10-10 fő a négy CYP2C19-metabolizáló csoportba tartozott (nagyon gyorsan, extenzíven, közepesen és gyengén metabolizáló csoport) – végzett klinikai vizsgálatban a 300 mg-os telítő dózist követő 75 mg/nap-os, illetve a 600 mg-os telítő dózist követő 150 mg/nap-os adag 5 napon át történő adása mellett (dinamikus egyensúlyi állapotban) értékelték a klopidogrél farmakokinetikáját és vérlemezkékre gyakorolt hatását. A CYP2C19-et nagyon gyorsan, extenzíven és közepesen metabolizáló csoportok közt az aktív metabolit-expozíció és az átlagos thrombocyta-aggregáció 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) thrombocyta-gátló hatás 24%-kal (24 óra) és 37%-kal (5. nap) csökkent, míg az extenzíven metabolizálók esetén az IPA 39%-kal (24 óra) és 58%-kal (5. nap) és a közepesen metabolizálóknál 37%-kal (24 óra) és 60%-kal (5. nap) csökkent. A 600 mg/150 mg terápiás protokollban részesülő gyengén metabolizáló egyének esetén nagyobb aktívmetabolit-expozíció volt megfigyelhető, mint a 300 mg/75 mg terápiás protokollban részesülő gyengén metabolizáló csoport esetén. Továbbá, az IPA 32% (24 óra) és 61% (5. nap) volt, ami nagyobb volt, mint a 300 mg/75 mg terápiás protokollban részesülő, gyengén metabolizáló egyének esetén, és hasonló volt a 300 mg/75 mg terápiás protokollban részesülő, egyéb CYP2C19 metabolizáló csoportok esetén. A klinikai végpontvizsgálatok során ezen betegcsoportok számára nem állapítottak meg megfelelő adagolási rendet.

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

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

A TRITON-TIMI 38 és 3 kohorsz-vizsgálatban (Collet, Sibbing, Giusti) a közepesen vagy gyengén metabolizálókól 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 metabolizálókhoz képest csak a gyengén metabolizálóknál észleltek emelkedett esemény-rátát.

A CURE, CLARITY, ACTIVE-A és az egyik kohorsz-vizsgálatban (Trenk) nem figyeltek meg metabolizáció-függő esemény-ráta emelkedést.

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

Speciális betegcsoportok

A klopidoгрél aktív metabolitjának farmakokinetikája nem ismert ezekben a betegcsoportokban.

Vesekárosodás

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

Májkárosodás

A klopidoгрél 75 mg dózisának 10 napon át folyó ismételt adagolása után súlyos májkárosodásban szenvedő betegekben, az ADP-vel indukált thrombocyta-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 a CYP genotipizálásának hatása a klinikai kimenetel eseményeire.

Acetilszalicilsav (ASA):

Felszívódás

A felszívódást követően a klopidoгрél/acetilszalicilsav kombinációban található ASA szalicilsavvá hidrolizálódik, a szalicilsav csúskoncentrációja 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 idegrendszer, az anyatej és a magzati szöveteket is beleértve.

Biotranszformáció és elimináció

A klopidozgrél/acetilszalicilsav kombinációban 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 klopidozgrél/acetilszalicilsav kombinációban található szalicilsav plazma felezési ideje kb. 2 óra. A szalicilát metabolizmus 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 plazmakoncentrációnak 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

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

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

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

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

A klopidozgrél nem befolyásolta a nőstény és hím patkányok fertilitását és nem volt teratogén sem patkányokban, sem nyulakban. Szoptató patkányoknak adva, a klopidozgrél enyhén késleltette az utódok fejlődését. Izotóppal jelzett klopidozgréllal 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 érzékenyebbnak bizonyultak, feltehetően annak köszönhetően, hogy a kutyafélék az NSAID-ok 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 promóter.

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:

Laktóz-monohidrát
Mikrokristályos cellulóz
Hidroxipropilcellulóz 100 cP
Kroszpovidon (A típusú)
Sztearinsav
Kroszkarmellóz-nátrium
Hidrogénezett növényi olaj
Nátrium-laurilszulfát

Tablettabevonat:

Hipromellóz 15 cP
Polidextróz
Titán-dioxid (E171)
Talkum
Maltodextrin
Közepes szénláncú trigliceridek
Sárga vas-oxid (E172)
Kármin (E120)
Vörös vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

18 hónap.

A tartály első felbontása után: 30 nap.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

A fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Alumínium + nedvességmegkötő betét – alumínium buborékcsomagolás. 10, 14, 28, 30, 50, 90 és 100 filmtablettát tartalmazó kiszerelések.

Fehér HDPE tartály és zöld polipropilén (PP) gyermekbiztos záróelem nedvességmegkötő betéttel. 30 filmtablettát tartalmazó kiszerelés.

Fehér HDPE többrétegű tartály és zöld polipropilén (PP) gyermekbiztos záróelem nedvességmegkötő betéttel. 30 filmtablettát tartalmazó kiszerelés.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

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

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Hollandia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/942/006-014

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma:

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS 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 gyártó(k) neve és címe

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Strasse 3
D-89143 Blaubeuren-Weiler
Németország

Pliva Croatia Ltd
Prilaz baruna Filipovica 25
10 000 Zagreb
Horvátország

TEVA Czech Industries s.r.o.
Ostravská 29, č.p. 305, Opava-Komárov,
747 70,
Cseh Köztársaság

TEVA UK Limited
Brampton Road
Hampden Park
Eastbourne,
East Sussex, BN22 9AG,
Egyesült Királyság

Teva Operations Poland Sp. z o.o.
ul. Mogilska 80.
31-546 Krakow
Lengyelország

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
NL-2031 GA Haarlem
Hollandia

TEVA Gyógyszergyár Zrt.
Pallagi út 13.
4042 Debrecen
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**

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

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

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái 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.

Ha az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés és a frissített kockázatkezelési terv benyújtásának időpontja egybeesik, azokat egyidőben be lehet nyújtani.

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ – Buborécsomagolás

1. A GYÓGYSZER NEVE

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/75 mg filmtabletta
klopidogréll/acetilszalicilsav

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

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

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

14 filmtabletta

28 filmtabletta

30 filmtabletta

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

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazás

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

A fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

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

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

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/942/001-003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE KASSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/75 mg

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

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Clpidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/75 mg filmtabletta
klopidogrel/acetilszalicilsav

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Teva Pharma B.V.

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ – Tartály

1. A GYÓGYSZER NEVE

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/75 mg filmdoboz
klopidogrel/acetilszalicilsav

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

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

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmdoboz

30 filmdoboz

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

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Száján át történő alkalmazás

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

A tartály első felbontása után 30 napon belül felhasználandó.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

A fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

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

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

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/942/004-005

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE KASSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/75 mg

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TARTÁLY CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/75 mg filmdoboz
klopidogrel/acetilszalicilsav

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

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

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmdoboz

30 filmdoboz

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

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Száján át történő alkalmazás

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

A tartály első felbontása után 30 napon belül felhasználandó.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

A fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban 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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/942/004-005

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ – Buborécsomagolás

1. A GYÓGYSZER NEVE

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/100 mg filmdoboz
klopidogrel/acetilszalicilsav

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

75 mg klopidogrel (hidrogén-szulfát formájában) és 100 mg acetilszalicilsav (ASA) filmdobozként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmdoboz

10 filmdoboz
14 filmdoboz
28 filmdoboz
30 filmdoboz
50 filmdoboz
90 filmdoboz
100 filmdoboz

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

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Száján át történő alkalmazás

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

A fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

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

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

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/942/006-012

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/100 mg

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

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/100 mg filmtabletta
klopidogrel/acetilszalicilsav

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Teva Pharma B.V.

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ – Tartály

1. A GYÓGYSZER NEVE

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/100 mg filmdoboz
klopidogrel/acetilszalicilsav

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

75 mg klopidogrel (hidrogén-szulfát formájában) és 100 mg acetilszalicilsav (ASA) filmdobozként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmdoboz

30 filmdoboz

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

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Száján át történő alkalmazás

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

A tartály első felbontása után 30 napon belül felhasználandó.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

A fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

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

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

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/942/013-014

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELTETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/100 mg

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TARTÁLY CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/100 mg filmtabletta
klopidogréll/acetilszalicilsav

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

75 mg klopidogréll (hidrogén-szulfát formájában) és 100 mg acetilszalicilsav (ASA) filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

30 filmtabletta

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

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazás

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

A tartály első felbontása után 30 napon belül felhasználandó.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

A fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban 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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/942/013-014

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/75 mg filmtabletta klopidogrél/acetilszalicilsav

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

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

1. Milyen típusú gyógyszer a Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva klopidogrél és acetilszalicilsavat (ASA) tartalmaz, és a vérlemezék ellen ható gyógyszerek csoportjába tartozik. A vérlemezék a vérben található nagyon apró részecskék, melyek a vérárvadások összetapadnak. A vérlemezke ellen ható gyógyszerek az összetapadást bizonyos vérerekben (a verőerekben, az ún. artériákban) megakadályozva csökkentik a vérrögképződés (aterotrombózisnak nevezett folyamat) lehetőségét.

A Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva-t azért szedik a felnőtt betegek, hogy megakadályozza a vérrögképződést az elmeszesedett artériákban, ami ateroszklerotikus eseményekhez vezethet (úgy mint a szélütés, szívroham vagy halál).

A két, külön szedett gyógyszer, a klopidogrél és az ASA helyett, a vérrögképződés megakadályozása érdekében Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva-t írtak fel Önnek, mert vagy súlyos mellkasi fájdalom jelentkezett Önnél, amit „instabil anginának” neveznek, vagy szívrohama („miokardiális infarktus”) volt. Ezen állapot kezeléseként, orvosa beültethetett egy, az ér belsejét tágító érmerevítőt (sztent) az elzáródott vagy beszűkült artériába, hogy a megfelelő véráramlást visszaállítsa.

2. Tudnivalók a Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva szedése előtt

Ne szedje a Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva-t

- Ha allergiás a klopidogrélre, az acetilszalicilsavra (ASA) vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- Ha allergiás más, nemszteroid gyulladáscsökkentőnek nevezett készítményekre, melyeket rendszerint az izmok, illetve ízületek fájdalmas és/vagy gyulladásos 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 orvosát a Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 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.

A Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva-kezelés alatt:

- Tájékoztassa kezelőorvosát,
 - ha sebészeti beavatkozást terveznek (beleértve a fogászatit is) Önnél.
 - ha gyomortáji, illetve hasi fájdalma, avagy gyomor-, illetve bélvérzése (vörös vagy fekete széklete) van.
- **Azonnal jelezze kezelőorvosának**, ha Önnél olyan – trombotikus trombocitopénias purpura (TTP) néven is 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 „Lehetséges mellékhatások”).
- Ha megvágja magát vagy megsérül, a szokásosnál kicsit hosszabb ideig tarthat a vérzés elállítása. Ez összefüggésben van a gyógyszer hatásával, mely gátolja a vérrögök kialakulását. Kisebb vágások, sérülések esetén, pl. megvágja magát valamivel, akár borotválkozás közben is, ennek nincs különösebb jelentősége. Ugyanakkor, ha vérzése miatt aggódik, **azonnal keresse fel kezelőorvosát** (lásd 4. pont „Lehetséges mellékhatások”).
- Kezelőorvosa vérvizsgálatot rendelhet el.

Gyermekek és serdülők

A Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva nem való a 18 évesnél fiatalabbak, a gyermekek, illetve 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 Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is. Néhány egyéb gyógyszer befolyásolhatja a Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva használatát, és fordítva.

Mindenképpen tájékoztatnia kell orvosát, ha

- szájon át szedett véralvadásgátló készítményt szed a vérrögződés csökkentésére,

- ASA-t vagy más nemszteroid gyulladáscsökkentő gyógyszert szed, amit az izmok vagy ízületek fájdalmas és/vagy gyulladásos állapotainak kezelésére használnak;
- heparint vagy egyéb injekciós vérárvadásgátló gyógyszert kap;
- gyomorpanaszainak kezelésére omeprazolt, ezomeprazolt vagy cimetidint szed;
- metotrexátot szed, mely egy súlyos ízületi gyulladás (reumatoid artritisz) vagy bőrbetegség (pszoriázis) kezelésére használt gyógyszer;
- olyan, a köszvény kezelésére alkalmazott gyógyszereket szed, mint a probenecid, a benzbromaron vagy a szulfipirazon.
- flukonazolt, vorikonazolt, ciprofloxacint vagy kloramfenikolt szed bakteriális vagy gombás fertőzések kezelésére,
- fluoxetint, fluvoxamint vagy moklobemidet, a depresszió kezelésére használatos gyógyszert szed,
- karbamazepint vagy oxkarbazepint, az epilepszia bizonyos formáinak kezelésére alkalmazott gyógyszert szed,
- tiklopidint, egy másik vérlemezke ellen ható gyógyszert szed.

A Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva kezelés ideje alatt minden egyéb klopidoгрél-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.

Terhesség és szoptatás

A terhesség harmadik harmadában **NE** szedje a Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva-t. Nem ajánlott a terhesség első és második harmadában a gyógyszer alkalmazása.

Ha Ön terhes vagy fennáll a terhesség gyanúja, tájékoztassa orvosát vagy gyógyszerészét a Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva szedésének megkezdése előtt. Amennyiben a Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva szedése során terhes lesz, **azonnal keresse fel orvosát**, mivel nem ajánlott terhesség idején a Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva-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 Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva nem szabad, hogy befolyásolja a gépjárművezetéshez vagy a gépekkel történő munkavégzéshez szükséges képességeket.

A Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva laktózt tartalmaz

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

3. Hogyan kell szedni a Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva-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 Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva tabletta, amelyet szájon át, egy pohár vízzel, étkezés közben vagy attól függetlenül kell bevenni.

Mindennap ugyanabban az időpontban kell a gyógyszert bevennie.

Állapotától függően kezelőorvosa határozza majd meg azt az időtartamot, ameddig a Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva-t szednie kell. Amennyiben szívinfarktus volt, legalább 4 hétig kell szednie a gyógyszert. Minden esetben a Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva-t a kezelőorvosa által előírt ideig kell szednie.

Ha az előírtnál több Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva-t vett be

Keresse fel orvosát vagy a legközelebbi kórházi sürgősségi osztályát, a megnövekedett vérzési kockázat miatt.

Ha elfelejtette bevenni a Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva-t

Ha elfelejtette bevenni a Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva tablettát, de eszébe jutott a szokásos bevételi időponthoz képest 12 órán belül, akkor rögtön vegye be gyógyszerét. Ezután a következő tabletta bevétel a másnapi szokásos időpontban történjen.

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

Ha idő előtt abbahagyja a Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva szedését

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

Ha az orvosa azt mondta Önnek, hogy átmenetileg hagyja abba a kezelést, akkor kérdezze meg tőle, hogy mikor kezdje el azt ismét.

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, tűhegynyi 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 Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 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 bevérzését, koponyaüri vérzést, tüdő- vagy ízületi vérzést is jelentettek.

Ha azt tapasztalja, hogy a Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 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 zsibbadásérzés.

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

- forgó jellegű szédülés.

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

- sárgaság
- 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 melegségérzés, 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
- a kisebb erek gyulladása.

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

- fekély átfuródása
- fülcsengés
- hallásromlás
- hirtelen kialakuló, életveszélyes allergiás reakciók
- vesebetegség
- alacsony vércukorszint
- köszvény (húgsavkristályok által okozott, fájdalmas, gyulladt ízületekkel járó betegség)
- az ételallergiák romlása.

Emellett kezelőorvosa eltéréseket észlelhet a vér- és vizeletvizsgálati eredményeiben.

Mellékhatások bejelentése

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

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

5. Hogyan kell a Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

Legfeljebb 25°C-on tárolandó. A fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A tartály első felbontása után 30 napon belül felhasználandó.

Ne szedje ezt a gyógyszert, ha a bomlás látható jeleit észleli.

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

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva

- A készítmény hatóanyagai a klopidoгрél és az acetilszalícilsav.
75 mg klopidoгрél (hidrogén-szulfát formájában) és 75 mg acetilszalícilsav (ASA) filmtablettaként.
- Egyéb összetevők:
 - Tablettamag: laktóz-monohidrát, mikrokristályos cellulóz, hidroxipropilcellulóz 100 cP, kroszpoovidon (A típusú), sztearinsav, kroszkarmellóz-nátrium, hidrogénezett növényi olaj, nátrium-laurilszulfát.
 - Tablettabevonat: hipromellóz 15 cP, polidextróz, titán-dioxid (E171), kinolinsárga alumínium lakk (E104), talkum, maltodextrin, közepes szénláncú trigliceridek, sárga vas-oxid (E172).

Milyen a Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/75 mg filmtabletta sárga, kapszula alakú filmtabletta. A tabletta 14,0 mm hosszú és 6,8 mm széles.

A Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva buboréksomagolásban, 14, 28 és 30 filmtablettát tartalmazó kapható kiszerelésekben, vagy tartályban, 30 filmtablettát tartalmazó kapható kiszerelésben kapható.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Hollandia

Gyártók:

TEVA Gyógyszergyár Zrt.
Pallagi út 13.
4042 Debrecen
Magyarország

TEVA UK Ltd
Brampton Road
Hampden Park
Eastbourne
East Sussex, BN22 9AG
Egyesült Királyság

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Hollandia

Teva Czech Industries s.r.o.
Ostravska 29, c.p. 305
74770 Opava Komarov
Cseh Köztársaság

Teva Operations Poland Sp. z o.o.
ul. Mogilska 80
31 546 Krakow
Lengyelország

Merckle GmbH
Ludwig Merckle Straße 3
89143 Blaubeuren
Németország

Pliva Croatia Ltd
Prilaz baruna Filipovica 25
10 000 Zagreb
Horvátország

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

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 02 03

България

Teva Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Deutschland

Teva GmbH
Tel: +49 731 402 08

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech Eesti
filiaal
Tel: +372 661 0801

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

España

Teva Pharma S.L.U.
Tél: +34 91 387 32 80

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o
Tel: + 385 1 37 20 000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Ísland

ratiopharm Oy
Sími: +358 20 180 5900

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028 917 981

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt
Tel.: +36 1 288 64 00

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228 400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 6677 55 90

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs GmbH
Tel: +43 1 97007 0

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: +351 21 476 75 50

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +4021 230 6524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5726 7911

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

Latvija

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 67 323 666

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628 500

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}

Egyéb információforrások

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

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/100 mg filmtabletta

klopidogrél/acetilszalicilsav

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

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

1. Milyen típusú gyógyszer a Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva klopidogrél és acetilszalicilsavat (ASA) tartalmaz, és a vérlemezék ellen ható gyógyszerek csoportjába tartozik. A vérlemezék a vérben található nagyon apró részecskék, melyek a vérárvadások összetapadnak. A vérlemezke ellen ható gyógyszerek az összetapadást bizonyos vérerekben (a verőerekben, az ún. artériákban) megakadályozva csökkentik a vérrögképződés (aterotrombózisnak nevezett folyamat) lehetőségét.

A Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva-t azért szedik a felnőtt betegek, hogy megakadályozza a vérrögképződést az elmeszesedett artériákban, ami ateroszklerotikus eseményekhez vezethet (úgy mint a szélütés, szívroham vagy halál).

A két, külön szedett gyógyszer, a klopidogrél és az ASA helyett, a vérrögképződés megakadályozása érdekében Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva-t írtak fel Önnek, mert vagy súlyos mellkasi fájdalom jelentkezett Önnél, amit „instabil anginának” neveznek, vagy szívrohama („miokardiális infarktus”) volt. Ezen állapot kezeléseként, orvosa beültethetett egy, az ér belsejét tágító érmerevítőt (sztent) az elzáródott vagy beszűkült artériába, hogy a megfelelő véráramlást visszaállítsa.

2. Tudnivalók a Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva szedése előtt

Ne szedje a Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva-t

- Ha allergiás a klopidogrélre, az acetilszalicilsavra (ASA) vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- Ha allergiás más, nemszteroid gyulladáscsökkentőnek nevezett készítményekre, melyeket rendszerint az izmok, illetve ízületek fájdalmas és/vagy gyulladásos 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 orvosát a Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 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.

A Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva-kezelés alatt:

- Tájékoztassa kezelőorvosát,
 - ha sebészeti beavatkozást terveznek (beleértve a fogászatit is) Önnél.
 - ha gyomortáji, illetve hasi fájdalma, avagy gyomor-, illetve bélvérzése (vörös vagy fekete széklete) van.
- **Azonnal jelezze kezelőorvosának**, ha Önnél olyan – trombotikus trombocitopénias purpura (TTP) néven is 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 „Lehetséges mellékhatások”).
- Ha megvágja magát vagy megsérül, a szokásosnál kicsit hosszabb ideig tarthat a vérzés elállítása. Ez összefüggésben van a gyógyszer hatásával, mely gátolja a vérrögök kialakulását. Kisebb vágások, sérülések esetén, pl. megvágja magát valamivel, akár borotválkozás közben is, ennek nincs különösebb jelentősége. Ugyanakkor, ha vérzése miatt aggódik, **azonnal keresse fel kezelőorvosát** (lásd 4. pont „Lehetséges mellékhatások”).
- Kezelőorvosa vérvizsgálatot rendelhet el.

Gyermekek és serdülők

A Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva nem való a 18 évesnél fiatalabbak, a gyermekek, illetve 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 Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is. Néhány egyéb gyógyszer befolyásolhatja a Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva használatát, és fordítva.

Mindenképpen tájékoztatnia kell orvosát, ha

- szájon át szedett véralvadásgátló készítményt szed a vérrögződés csökkentésére,

- ASA-t vagy más nemszteroid gyulladáscsökkentő gyógyszert szed, amit az izmok vagy ízületek fájdalmas és/vagy gyulladásos állapotainak kezelésére használnak;
- heparint vagy egyéb injekciós vérárvadásgátló gyógyszert kap;
- gyomorpanaszainak kezelésére omeprazolt, ezomeprazolt vagy cimetidint szed;
- metotrexátot szed, mely egy súlyos ízületi gyulladás (reumatoid artritisz) vagy bőrbetegség (pszoriázis) kezelésére használt gyógyszer;
- olyan, a köszvény kezelésére alkalmazott gyógyszereket szed, mint a probenecid, a benzbromaron vagy a szulfipirazon.
- flukonazolt, vorikonazolt, ciprofloxacint vagy kloramfenikolt szed bakteriális vagy gombás fertőzések kezelésére,
- fluoxetint, fluvoxamint vagy moklobemidet, a depresszió kezelésére használatos gyógyszert szed,
- karbamazepint vagy oxkarbazepint, az epilepszia bizonyos formáinak kezelésére alkalmazott gyógyszert szed,
- tiklopidint, egy másik vérlemezke ellen ható gyógyszert szed.

A Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva kezelés ideje alatt minden egyéb klopidoгрél-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.

Terhesség és szoptatás

A terhesség harmadik harmadában **NE** szedje a Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva-t. Nem ajánlott a terhesség első és második harmadában a gyógyszer alkalmazása.

Ha Ön terhes vagy fennáll a terhesség gyanúja, tájékoztassa orvosát vagy gyógyszerészét a Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva szedésének megkezdése előtt. Amennyiben a Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva szedése során terhes lesz, **azonnal keresse fel orvosát**, mivel nem ajánlott terhesség idején a Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva-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 Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva nem szabad, hogy befolyásolja a gépjárművezetéshez vagy a gépekkel történő munkavégzéshez szükséges képességeket.

A Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva laktózt tartalmaz

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

3. Hogyan kell szedni a Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva-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 Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva tabletta, amelyet szájon át, egy pohár vízzel, étkezés közben vagy attól függetlenül kell bevenni.

Mindennap ugyanabban az időpontban kell a gyógyszert bevennie.

Állapotától függően kezelőorvosa határozza majd meg azt az időtartamot, ameddig a Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva-t szednie kell. Amennyiben szívinfarktus volt, legalább 4 hétig kell szednie a gyógyszert. Minden esetben a Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva-t a kezelőorvosa által előírt ideig kell szednie.

Ha az előírtnál több Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva-t vett be

Keresse fel orvosát vagy a legközelebbi kórházi sürgősségi osztályát, a megnövekedett vérzési kockázat miatt.

Ha elfelejtette bevenni a Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva-t

Ha elfelejtette bevenni a Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva tablettát, de eszébe jutott a szokásos bevételi időponthoz képest 12 órán belül, akkor rögtön vegye be gyógyszerét. Ezután a következő tabletta bevétel a másnapi szokásos időpontban történjen.

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

Ha idő előtt abbahagyja a Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva szedését

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

Ha az orvosa azt mondta Önnek, hogy átmenetileg hagyja abba a kezelést, akkor kérdezze meg tőle, hogy mikor kezdje el azt ismét.

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 hátterében 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, tűhegynyi 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 Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 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 bevérzését, koponyaűri vérzést, tüdő- vagy ízületi vérzést is jelentettek.

Ha azt tapasztalja, hogy a Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 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 zsibbadásérzés.

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

- forgó jellegű szédülés.

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

- sárgaság
- 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 melegségérzés, 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
- a kisebb erek gyulladása.

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

- fekély átfuródása
- fülcsengés
- hallásromlás
- hirtelen kialakuló, életveszélyes allergiás reakciók
- vesebetegség
- alacsony vércukorszint
- köszvény (húgsavkristályok által okozott, fájdalmas, gyulladt ízületekkel járó betegség)
- az ételallergiák romlása.

Emellett kezelőorvosa eltéréseket észlelhet a vér- és vizeletvizsgálati eredményeiben.

Mellékhatások bejelentése

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

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

5. Hogyan kell a Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

Legfeljebb 25°C-on tárolandó. A fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A tartály első felbontása után 30 napon belül felhasználandó.

Ne szedje ezt a gyógyszert, ha a bomlás látható jeleit észleli.

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

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva

- A készítmény hatóanyagai a klopidozról és az acetilszalicilsav.
75 mg klopidozról (hidrogén-szulfát formájában) és 100 mg acetilszalicilsav (ASA) filmtablettaként.
- Egyéb összetevők:
 - Tablettamag: laktóz-monohidrát, mikrokristályos cellulóz, hidroxipropilcellulóz 100 cP, kroszpovidon (A típusú), sztearinsav, kroszkarmellóz-nátrium, hidrogénezett növényi olaj, nátrium-laurilszulfát.
 - Tablettabevonat: hipromellóz 15 cP, polidextróz, titán-dioxid (E171), talkum, maltodextrin, közepes szénláncú trigliceridek, sárga vas-oxid (E172), kármin (E120), vörös vas-oxid (E172).

Milyen a Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/100 mg filmtabletta világos rózsaszín/rózsaszín, kapszula alakú filmtabletta. A tabletták 14,0 mm hosszú és 6,8 mm széles.

A Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva buboréksomagolásban, 10, 14, 28, 30, 50, 90 és 100 filmtablettát tartalmazó kapható kiszerelésekben, vagy tartályban, 30 filmtablettát tartalmazó kapható kiszerelésben kapható.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Hollandia

Gyártók:

TEVA Gyógyszergyár Zrt.
Pallagi út 13.
4042 Debrecen
Magyarország

TEVA UK Ltd
Brampton Road
Hampden Park
Eastbourne
East Sussex, BN22 9AG
Egyesült Királyság

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Hollandia

Teva Czech Industries s.r.o.
Ostravska 29, c.p. 305
74770 Opava Komarov
Cseh Köztársaság

Teva Operations Poland Sp. z o.o.
ul. Mogilska 80
31 546 Krakow
Lengyelország

Merckle GmbH
Ludwig Merckle Straße 3
89143 Blaubeuren
Németország

Pliva Croatia Ltd
Prilaz baruna Filipovica 25
10 000 Zagreb
Horvátország

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

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 02 03

България

Teva Фармасютикулс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Deutschland

Teva GmbH
Tel: +49 731 402 08

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech Eesti
filiaal
Tel: +372 661 0801

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

España

Teva Pharma S.L.U.
Tél: +34 91 387 32 80

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o
Tel: + 385 1 37 20 000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Ísland

ratiopharm Oy
Sími: +358 20 180 5900

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028 917 981

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt
Tel.: +36 1 288 64 00

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228 400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 6677 55 90

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs GmbH
Tel: +43 1 97007 0

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: +351 21 476 75 50

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +4021 230 6524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5726 7911

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

Latvija

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 67 323 666

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628 500

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}

Egyéb információforrások

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

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt