

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Klopidogrel/Acetilszalicilsav Viatris 75 mg/75 mg filmtabletta
Klopidogrel/Acetilszalicilsav Viatris 75 mg/100 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Klopidogrel/Acetilszalicilsav Viatris 75 mg/75 mg filmtabletta

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

Ismert hatású segédanyagok

Filmtablettánként 48 mg laktózt tartalmaz.

Klopidogrel/Acetilszalicilsav Viatris 75 mg/100 mg filmtabletta

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

Ismert hatású segédanyagok

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

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta)

Klopidogrel/Acetilszalicilsav Viatris 75 mg/75 mg filmtabletta

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

Klopidogrel/Acetilszalicilsav Viatris 75 mg/100 mg filmtabletta

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

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

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

- ST-eleváció nélküli, akut coronaria szindrómában (instabil angina vagy non-Q myocardialis infarctus), beleértve a percutan coronaria intervenciót (PCI, percutaneous coronary intervention) követő stent-beültetésen áteső betegeket.
- ST-elevációval járó, akut myocardialis infarctusban (STEMI, ST-elevation myocardial infarction) szenvedő, PCI-n (beleértve a stent-beültetésen) áteső vagy thrombolyticus/fibrinolyticus terápiára alkalmas betegeknél.

Részletesebb ismertetést lásd: 5.1 pont.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Felnőttek és idősek

Klopidogrel/Acetilszalicilsav Viatriis 75 mg/75 mg filmtabletta

A Klopidogrel/Acetilszalicilsav Viatriis-t naponta egyszer 75 mg/75 mg adagban kell alkalmazni.

Klopidogrel/Acetilszalicilsav Viatriis 75 mg/100 mg filmtabletta

A Klopidogrel/Acetilszalicilsav Viatriis-t naponta egyszer 75 mg/100 mg adagban kell alkalmazni.

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

- *ST-eleváció nélküli akut coronaria szindróma* (instabil angina vagy non-Q myocardialis infarctus): A kezelés optimális időtartamát még nem állapították meg pontosan. A klinikai vizsgálati adatok a 12 hónapon át történő adagolást támasztják alá, melynek során a legkedvezőbb hatást a 3. hónapban észlelték (lásd 5.1 pont). Ha a Klopidogrel/Acetilszalicilsav Viatriis-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:*
 - Kezelt betegeknél a Klopidogrel/Acetilszalicilsav Viatriis-kezelést a tünetek megjelenése után a lehető legkorábban el kell kezdeni, és legalább 4 hétig kell folytatni. A klopidogrel és ASA-kombináció 4 héten túli alkalmazásának előnyét ilyen feltételek mellett nem vizsgálták (lásd 5.1 pont). Ha a Klopidogrel/Acetilszalicilsav Viatriis-kezelés megszakítására kerül sor, a betegek számára előnyös lehet a kezelésnek egy, a thrombocyta-aggregációt gátló gyógyszerrel történő folytatása.
 - Tervezett PCI esetén a Klopidogrel/Acetilszalicilsav Viatriis-kezelést a tünetek megjelenése után a lehető leghamarabb el kell kezdeni, és legalább 12 hónapig kell folytatni (lásd 5.1 pont).

Ha kimaradt egy adag:

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

Gyermekek és serdülők

A klopidogrel/acetilszalicilsav biztonságosságát és hatásosságát 18 év alatti gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. A Klopidogrel/Acetilszalicilsav Viatriis nem javasolt ebben a betegcsoportban.

Veseelégtelenség

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

Májelégtelenség

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

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

Étellel vagy anélkül is bevehető.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény mindkét összetevőjének jelenléte miatt a Klopido[®]grel/Acetilszalicilsav Viatri[®]s ellenjavallt a következő esetekben:

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

Ezen kívül az ASA jelenléte miatt szintén ellenjavallt az alkalmazása:

- Nem-szteroid gyulladásgátló (NSAID) készítményekkel szembeni túlérzékenység, illetve asthma-, rhinitis-, orrpolip-szindrómában szenvedő betegek esetén. A már korábban mastocytosisban szenvedő betegeknél, akiknél az acetilszalicilsav súlyos túlérzékenységi reakciókat válthat ki (beleértve a höhullámmal, hypotensióval, tachycardiával és hányással járó keringési összeomlást is).
- Súlyos vesekárosodás esetén (kreatinin-clearance <30 ml/perc).
- 100 mg-nál nagyobb napi adagok a 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 Klopido[®]grel/Acetilszalicilsav Viatri[®]s kettős thrombocyt-[®]aggregáció gátló hatással rendelkezik, elővigyázatosan kell alkalmazni trauma, sebészeti beavatkozás vagy egyéb patológiás állapot következtében, illetve NSAID, beleértve a COX-2-gátlókat is, heparin, glikoprotein IIb/IIIa blokkoló, szelektív szerotonin-visszavételt gátló (SSRI), erős CYP2C19-induktor, thrombolyticus, vagy egyéb, a vérzés kockázatát fokozó gyógyszerek, mint például a pentoxifillin (lásd 4.5 pont) kezelés miatt esetlegesen fokozott vérzési kockázatú betegek esetén. A vérzés fokozott kockázata miatt a stroke szekunder megelőzésére alkalmazott hármastrombocyt-[®]aggregáció-gátló terápia (klopido[®]grel + ASA + dipiridamol) nem ajánlott akut, nem kardioembóliás eredetű ischaemiás stroke-ban vagy TIA-ban szenvedő betegeknél (lásd 4.5 és 4.8 pont). 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. Klopido[®]grel/Acetilszalicilsav Viatri[®]s és orális antikoaguláns együttese nem ajánlott, mivel növelheti a vérzések erősségét (lásd 4.5 pont).

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

A Klopido[®]grel/Acetilszalicilsav Viatri[®]s meghosszabbítja a vérzési időt, ezért óvatosan kell alkalmazni olyan betegek esetén, akiknek vérzésre hajlamosító laesióik vannak (főleg gastrointestinalis és intraocularis).

A betegeket tájékoztatni kell arról is, hogy a vérzés a szokásosnál tovább tarthat Klopido[®]grel/Acetilszalicilsav Viatri[®]s szedése esetén, és hogy bármilyen szokatlan vérzésről (hely és időtartam) be kell számolniuk orvosuknak.

Thromboticus thrombocytopeniás purpura (TTP)

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

Szerzett haemophilia

Szerzett haemophilia eseteiről számoltak be klopido­gre­l-kezelést követően. A vérzéssel járó vagy anélküli, megnyúlt aktivált parciális thromboplastin idő (aPTT) bizonyítottan izolált eseteiben szerzett haemophiliára kell gondolni. Azokat a betegeket, akiknél a szerzett haemophiliát egyértelműen diagnosztizálták, szakembernek kell kezelni és gyógyítani, a klopido­gre­l­et 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 klopido­gre­l 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 klopido­gre­l előírt adagban történő alkalmazásakor kevesebb aktív klopido­gre­l-metabolit képződik, és kisebb mértékben hat a thrombocyta-funkcióra. Vannak a beteg CYP2C19-genotípusának meghatározására szolgáló vizsgálati módszerek.

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

A CYP2C19 aktivitást indukáló gyógyszerek alkalmazása várhatóan növeli a klopido­gre­l aktív metabolitjának szintjét és fokozhatja a vérzés kockázatát. Elővigyázatosságból, az erős CYP2C19-induktorok együttes alkalmazását kerülni kell (lásd 4.5 pont).

CYP2C8-szubsztrátok

Elővigyázatosság szükséges azoknál a betegeknél, akik egyidejűleg klopido­gre­l és CYP2C8-szubsztrát kezelésben részesülnek (lásd 4.5 pont).

Tienopiridinek közötti keresztreakciók

Vizsgálni kell a betegek tienopiridinekkel (mint a klopido­gre­l, tiklopidin, prazugrel) szembeni túlérzékenységre vonatkozó anamnézisét, mivel tienopiridinek közötti keresztreaktivitásról 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 másfajta reakció kialakulásának a kockázata. A tienopiridinekre ismert allergiás betegeknél a túlérzékenység jeleinek figyelése javasolt.

Az ASA miatt fokozott óvatosság szükséges:

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

Eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS)

Eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakcióról (DRESS) számoltak be NSAID-okat (pl. ASA) szedő betegeknél. A jelentett események közül néhány halálos kimenetelű vagy életveszélyes volt. A DRESS jellemzően, bár nem kizárólagosan lázzal, bőrkiütéssel, lymphadenopathiával és/vagy arcduzzanattal jár. További klinikai manifesztációi lehetnek: hepatitis, nephritis, haematológiai rendellenességek, myocarditis vagy myositis. Esetenként a DRESS tünetei akut vírusfertőzéshez hasonlíthatnak. Eosinophilia gyakran van jelen. Mivel a DRESS változatos formában jelentkezik, más, itt nem említett szervrendszerek is érintettek lehetnek. Fontos megjegyezni, hogy a túlérzékenység korai manifesztációi, például láz vagy lymphadenopathia még abban az esetben is jelentkezhetnek, ha a bőrkiütéses tünetek nem egyértelműek. Ilyen jelek vagy tünetek jelentkezése esetén az ASA alkalmazását azonnal abba kell hagyni, és a beteg azonnali kivizsgálása szükséges (lásd 4.8 pont).

Emésztőrendszeri (GI)

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

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

Segédanyagok

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

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

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

A Klopido-rel/Acetilszalicilsav Viatrix 75 mg/100 mg filmtabletta alluravörös AC-t tartalmaz, ami allergiás reakciókat okozhat.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Vérzési kockázattal járó gyógyszerek

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

Orális antikoagulánsok

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

Glikoprotein IIb/IIIa blokkolók

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

Heparin

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

Thrombolyticumok

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

Nem-szteroid gyulladásgátlók (NSAID-ok)

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

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

Metamizol

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

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

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

Egyéb egyidejű kezelés klopidozrellel

CYP2C19-induktorok

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

A rifampicin erős CYP2C19-induktor, ami emelkedett klopidozrel aktív metabolitszintet és fokozott thrombocytaaggregáció-gátlást eredményez, amely még inkább fokozhatja a vérzés kockázatát.

Elővigyázatosságból az erős CYP2C19-induktorok együttes alkalmazását kerülni kell (lásd 4.4 pont).

CYP2C19-gátlók

Tekintettel arra, hogy a klopidozrel részben a CYP2C19-en metabolizálódik aktív metabolitjává, azon gyógyszerek, melyek gátolják ezen enzim működését, várhatóan a klopidozrel aktív metabolitjának csökkent szintjét eredményezik. Ennek az interakciónak a klinikai jelentősége bizonytalan.

Óvatosságból az erős vagy közepesen erős CYP2C19-inhibitorok együttes alkalmazását kerülni kell (lásd 4.4 és 5.2 pont).

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

Protonpumpagátlók

A klopidozrellel 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 klopidozrellel.

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

A pantoprazol és a lansoprazol esetében, a metabolit expozíció kevésbé kifejezett csökkenését figyelték meg.

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

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

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

Szignifikánsan nagyobb trombocyta-gátlás csökkenését figyelték meg ritonavirral vagy kobicisztáttal felerősített hatású ART-kezelést kapó HIV-fertőzött betegeknél. Bár ennek klinikai jelentősége bizonytalan, spontán jelentések érkeztek olyan esetekről, amelyek során ritonavirral felerősített ART-vel kezelt HIV-fertőzött betegeknél az érelzáródás megszüntetése után ismét okklúzió alakult ki, vagy trombotikus esemény következett be a klopidozrel-kezelés telítő szakaszában. Az átlagos trombocyta-gátlás csökkenhet a klopidozrel vagy a ritonavir együttes alkalmazásakor. Ezért a klopidozrel felerősített hatású ART-vel történő együttes alkalmazását kerülni kell.

Egyéb gyógyszerek

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

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

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

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

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

Egyéb egyidejű kezelés ASA-val

A következő gyógyszerek és az ASA között jelentettek interakciókat:

Urikozuriás szerek (benzbromaron, probenecid, 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 Klopidoogrel/Acetilszalicilsav Viatris gátolhatja a metotrexát renális clearance-ét, ami csontvelő-toxicitáshoz vezethet.

Tenofovir

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

Valproinsav

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

Varicella védőoltás

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

Acetazolamid

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

Nikorandil

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

Egyéb interakciók ASA-val

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

Alkohol

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

Egyéb interakciók klopidogetrel és ASA-val

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

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

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

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

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

Az ASA jelenléte miatt a Klopidogetrel/Acetilszalicilsav Viatrix a terhesség harmadik trimeszterében ellenjavallt.

Klopidogetrel:

Mivel a klopidogetrel terhesség alatti expozíciójára vonatkozóan nem állnak rendelkezésre klinikai adatok, elővigyázatosságból a klopidogetrel 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 (legfeljebb 100 mg/nap):

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

100 mg/napnál nagyobb és legfeljebb 500 mg/nap adagok:

A 100 mg/napnál nagyobb, 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, ill. 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-ér rendszeri rendellenességek abszolút kockázata kevesebb, mint 1%-ról mintegy 1,5%-ra emelkedett. Általános álláspont, hogy az adaggal és a kezelés időtartamával együtt a kockázat is nő. Állatok esetében kimutatták, hogy proszttaglandin-szintézist gátló szer alkalmazása reprodukív toxicitást eredményezett (lásd 5.3 pont).

A terhesség 20. hetétől kezdődően az acetilszalicilsav alkalmazása a magzati veseműködési zavarból eredő oligohydramniont okozhat. Ez röviddel a kezelés megkezdése után jelentkezhet, és a kezelés abbahagyása után általában reverzibilis. Ezen felül – a második trimeszterben végzett kezelést követően – ductus arteriosus-szűkületről is beszámoltak, mely a legtöbb esetben a kezelés leállítása után helyreállt. Emiatt a terhesség első és második trimeszterében acetilszalicilsav nem alkalmazható, hacsak nem feltétlenül szükséges. Amennyiben acetilszalicilsavat alkalmaznak egy terhességet tervező nő esetében, vagy a terhesség első és második trimeszterében van rá szükség, akkor a lehető legkisebb dózist kell alkalmazni a lehető legrövidebb ideig. Megfontolandó az oligohydramnion és a ductus arteriosus-szűkület antenatalis monitorozása, ha az acetilszalicilsav-kezelés a 20. terhességi héttől több napon át történt. Az acetilszalicilsav alkalmazását abba kell hagyni oligohydramnion vagy a ductus arteriosus-szűkület észlelése esetén.

A terhesség harmadik trimeszterében alkalmazott bármely proszttaglandinszintézis-gátló a következő hatásokat fejtheti ki a magzatra:

- cardiopulmonalis toxicitás (a ductus arteriosus korai szűkületéhez/elzáródásához és pulmonalis hypertensiohoz vezethet);
- veseműködési zavar (lásd fent).

A terhesség végén az anyára és az újszülöttre a következő hatásokat fejtheti ki:

- a vérzési idő esetleges meghosszabbodása, thrombocytaaggregáció-gátló hatás, amely még igen kis dózisok mellett is előfordulhat;
- gátolja a méh összehúzódását, ezáltal késleltetheti vagy elnyújthatja a vajúdat.

Következésképpen az acetilszalicilsav naponta 100 mg-nál nagyobb adagban ellenjavallt a terhesség harmadik trimeszterében (lásd 4.3 pont). Legfeljebb 100 mg/nap-os adagok kizárólag szülészorvos által végzett szigorú monitorozás mellett alkalmazhatók.

Szoptatás

Nem ismert, hogy klopido-rel kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Állatkísérletek a klopido-rel anyatejbe történő kiválasztódását igazolták. Az ASA-ról ismert, hogy korlátozott mértékben kiválasztódik a humán anyatejbe. A Klopido-rel/Acetilszalicilsav Viatri-s alkalmazásának ideje alatt a szoptatást fel kell függeszteni.

Termékenység

A klopido-rel/acetilszalicilsavat illetően nincsenek a termékenységgel kapcsolatos adatok. Állatkísérletekben nem mutatták ki, hogy a klopido-rel megváltoztatta volna a termékenységet. Nem ismert, hogy a Klopido-rel/Acetilszalicilsav Viatri-s-ben lévő ASA dózis megváltoztatja-e a fertilitást.

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

A Klopido-rel/Acetilszalicilsav Viatri-s nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

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

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

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

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

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

Mellékhatások táblázatos összefoglalása

Az alábbi táblázatban azokat a csak klopidozrellel, csak ASA-val vagy klopidozrel + ASA kombinációval kapcsolatos mellékhatásokat tüntetjük fel, amelyek a klinikai vizsgálatok során jelentkeztek, illetve amelyeket spontán jelentettek. A gyakoriságok az alábbi megállapodás szerint kerültek meghatározásra: gyakori ($\geq 1/100$ – $< 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000$ – $< 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000$ – $< 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\,000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Szervrendszer	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka, nem ismert
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek		Thrombocytopenia, leukopenia, eosinophilia	Neutropenia beleértve a súlyos neutropeniát	Thromboticus thrombocytopeniás purpura (TTP) (lásd 4.4 pont), csontvelő-elégtelenség*, aplasticus anaemia, pancytopenia, bicytopenia*, agranulocytosis, súlyos thrombocytopenia, szerzett haemophilia A, granulocytopenia, anaemia, haemolytikus anaemia glukóz-6-foszfát-dehidrogenáz (G6PD) hiányban szenvedő betegeknél* (lásd 4.4 pont)
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek				Az acetilszalicilsavval* vagy klopido-grellel** szemben jelentkező túlérzékenységi reakció során előforduló Kounis szindróma (allergiás eredetű vasospasticus angina / allergiás eredetű myocardialis infarctus).
Immunrendszeri betegségek és tünetek				Anaphylaxiás shock*, szérumbetegség, anaphylactoid reakciók, tienopiridinek (mint a tiklopidin, a prazugrel) közötti keresztreaktív gyógyszer-túlérzékenység (lásd 4.4 pont)***, inzulin autoimmun szindróma, ami súlyos hypoglicaemiához vezethet, különösen HLA DRA4 altípusú betegeknél (gyakoribb a japán populációban)***, az ételallergia tüneteinek súlyosbodása*
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek				Hypoglykaemia*, köszvény* (lásd 4.4 pont)
Pszichiátriai kórképek				Hallucinációk, confusio

Szervrendszer	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka, nem ismert
Idegrendszeri betegségek és tünetek		Intracranialis vérzés (néhány esetet halálos kimenetellel jelentettek főleg időseknél) fejfájás, paraesthesia, szédülés		Ízérzés zavara, ageusia
Szembetegségek és szemészeti tünetek		Szemvérzés (kötőhártya, szem, retina)		
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei			Vertigo	Halláscsökkenés* vagy fülcsengés*
Érbetegségek és tünetek	Haematoma			Súlyos vérzés, műtéti sebek vérzése, vasculitis (beleértve a Schönlein–Henoch-purpurát is*), hypotensio
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

Szervrendszer	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka, nem ismert
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. Az emésztőrendszer felső szakaszát érintő betegségek (oesophagitis, nyelőcsőfekély, perforatio, erosiv gastritis, erosiv duodenitis; gyomor- vagy nyombélfekély, ill. perforatio)*; az emésztőrendszer alsó szakaszát érintő betegségek (vékonybél [jejunum és ileum] és vastagbél [colon és rectum] fekélyek, colitis és bélperforatio)*, az emésztőrendszer felső részét érintő tünetek*, mint pl. gyomorfájás (lásd 4.4 pont); ezek az ASA-val kapcsolatos emésztőrendszeri panaszok vérzéssel is szövődhetnek, és bármilyen acetilszalicilsav-dózis esetén jelentkezhetnek figyelmeztető tünetekkel vagy azok nélkül, illetve függetlenül attól, hogy korábban előfordult-e súlyos emésztőrendszeri betegség vagy sem*. Colitis (beleértve az ulcerativ és lymphocytás colitist), stomatitis, az acetilszalicilsavval szemben jelentkező túlérzékenységi reakció során előforduló akut pancreatitis*

Szervrendszer	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka, nem ismert
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek				Akut májelégtelenség, elsődlegesen hepatocelluláris májkárosodás*, hepatitis, emelkedett májenzimértékek*, kóros májfunkciós vizsgálati eredmény, krónikus hepatitis*
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Véraláfutás	Bőrkiütés, viszketés, bőrvérzés (purpura)		Dermatitis bullosa (erythema multiforme, Stevens–Johnson-szindróma, toxicus epidermalis necrolysis, angiooedema, akut generalizált exanthematosus pustulosis (AGEP)), gyógyszerokozta túlérzékenységi szindróma, eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerokozta bőrkiütés (DRESS) (lásd 4.4 pont)*, erythematosus vagy exfoliatív bőrkiütés, urticaria, eczema és lichen planus, fix kiütés*
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek			Gynecomastia	
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei				Musculo-skeletalis vérzés (haemarthrosis), arthritis, arthralgia, myalgia
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		Haematuria		Veseelégtelenség*, heveny vesekárosodás (különösen a már károsodott veseműködésű, szívelégtelenségben szenvedő, nephritis syndromában szenvedő, vagy egyidejű diuretikus kezelésben részesülő betegek esetében)*, glomerulonephritis, szérum-kreatininszint emelkedése

Szervrendszer	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka, nem ismert
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Vérzés a beavatkozás helyén			Láz, oedema*
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		Megnyúlt vérzési idő, csökkent neutrofil- és thrombocytaszám		

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

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

Feltételezett mellékhatások bejelentése

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

4.9 Túlادagolás

Klopidogether

A klopidogether-kezelés kapcsán bekövetkező túlادagolás megnyúlt vérzési időhöz, és ezt követően kialakuló vérzéses szövődményekhez vezethet. Hogyha vérzéseket figyelnek meg, akkor mérlegelni kell a megfelelő terápiát. A klopidogether farmakológiai hatásával szembeni antidotumot eddig nem találtak. Ha a megnyúlt vérzési idő gyors ellensúlyozására van szükség, ebben az esetben a thrombocyta-transzfúzió visszafordíthatja a klopidogether 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 kisgyermeket 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 kómához, keringésszűkítéshez és légzésleálláshoz vezethet. Az acetilszalicilsav letális dózisa 25–30 g. A 300 mg/l (1,67 mmol/l) feletti szalicilát plazmakoncentrációk intoxikációra utalnak.

A klopidogether és az ASA farmakológiai hatásának következtében az ASA/klopidogether fix dózisú kombinációval történő túlادagolás fokozott vérzéssel és következményes vérzéses szövődményekkel járhat.

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

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

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

Hatásmechanizmus

A klopido-rel egy pro-drug, melynek egyik aktív metabolitja a thrombocyt-aggregációt gátolja. A thrombocyt-aggregáció gátlásáért felelős aktív metabolit kialakulása a klopido-rel CYP450 enzimek révén zajló metabolizmus által valósul meg. A klopido-rel aktív metabolitja szelektíven gátolja az adenzin-difoszfát (ADP) kötődését a thrombocyt P2Y₁₂ receptorához, és az ezt követő ADP-mediált glikoprotein GPIIb/IIIa-komplex aktiválódást, ilyen módon gátolva a thrombocyt-aggregációt. Az irreverzibilis kötődésnek köszönhetően, a klopido-rel hatásának kitett vérlemezkeken fennmaradó élettartamukra a hatás megmarad (kb. 7–10 nap), így a normális thrombocyt-működés a thrombocyt-turnovernek megfelelő ütemben áll helyre. Az ADP-től eltérő vérlemezke-agonisták okozta thrombocyt-aggregáció is gátolható a kibocsátott ADP aktiválás-fokozó hatásának gátlásával.

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

Farmakodinámiás hatások

Napi 75 mg klopido-rel adagok ismételt adagolása az első naptól kezdve lényegesen gátolta az ADP-indukált thrombocyt-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 thrombocyt-aggregáció és a vérzési idő.

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

Kísérletes adatok szerint az együttadott ibuprofén meggátolhatja a kisadagú acetilszalicilsav thrombocyt-aggregáció gátló hatását. Egy vizsgálatban, amikor az ibuprofén egyszeri 400 mg-os adagját az azonnali hatóanyag-kibocsátású aszpirin (81 mg) bevétele előtt 8 órán belül vagy azt követően 30 percen belül alkalmazták, az ASA thromboxan-képződésre, ill. a 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 ibuprofén rendszeres alkalmazását illetően nem vonható le egyértelmű következtetés, az alkalmi használatok pedig nem valószínű klinikailag jelentős kölcsönhatás.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

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

A CURE vizsgálatban 12 562 ST-elevációval nem járó, akut coronaria szindrómás (instabil angina és non-Q myocardialis infarctus) beteget vizsgáltak, akiket az akut mellkasi fájdalom vagy az ischaemiának megfelelő klinikai tünetek jelentkezése után 24 órán belül választottak be a vizsgálatba. Azok a betegek feleltek meg a beválasztás követelményeinek, akik új, ischaemiára utaló EKG-eltéréssel vagy legalább a normálérték felső határának kétszereséig emelkedett szívizom-enzim- vagy troponin I- vagy T-szinttel kerültek felvételre. A betegeket randomizált módon klopido-rellel (300 mg

telítődózis, majd 75 mg/nap, n = 6259) + ASA-val (75–325 mg naponta egyszer), vagy egymagában alkalmazott ASA-val (n = 6303) (75–325 mg naponta egyszer) és más standard terápiával kombinálva kezelték. A betegek kezelése 1 évig tartott. A CURE-ban 823 (6,6%) beteg kapott GPIIb/IIIa receptor antagonistát is. A betegek több mint 90%-a részesült heparin-kezelésben, és az együttadott heparin nem befolyásolta jelentős mértékben a klopido­gre­l + ASA és az egymagában alkalmazott ASA-csoport között a vérzések relatív előfordulási arányát.

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

A CURE vizsgálatban klopido­gre­l alkalmazása mellett csökkent a thrombolyticus-kezelés (RRR=43,3% CI: 24,3%, 57,5%) és GPIIb/IIIa inhibitorok alkalmazása iránti igény (RRR=18,2% CI: 6,5%, 28,3%).

Az elsődleges összetett végpontot (cardiovascularis halál, MI, stroke vagy refrakter ischaemia) 1035 (16,5%) betegnél tapasztalták a klopido­gre­l + ASA-csoportban és 1187 betegnél (18,8%) az ASA-csoportban. Ez a klopido­gre­l + ASA-csoportban 14%-os relatív rizikócsökkenés (95%-os CI 6%–21%, p = 0,0005). A haszon főleg a MI előfordulási gyakoriságának statisztikailag szignifikáns csökkenéséből származott [287 (4,6%) a klopido­gre­l + 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 rizikó­szintű betegek, diabetes, revascularisatio igénye, kor, nem, stb.) elért eredmények megegyeztek az elsődleges értékelés eredményeivel. Ez kifejezetten igaz arra a 2172, stent beültetésen átesett betegre (Stent-CURE) (ami 17%-a a teljes CURE-populációnak), akiknél egy post-hoc értékelés alapján a klopido­gre­lre nézve kedvezőbb, szignifikáns, 26,2%-os, RRRt mutatott a placebohoz viszonyítva, az elsődleges összetett végpont (cardiovascularis halál, MI, stroke), és szintén szignifikáns 23,9%-os RRR-t mutatott a második elsődleges összetett végpont (cardiovascularis halál, MI, stroke vagy refrakter ischaemia) tekintetében. Ezenfelül, a betegek ezen alcsoportjában, a klopido­gre­l 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 klopido­gre­l biztonságosságát és hatásosságát ST-elevációval járó akut myocardialis infarctusban szenvedő betegekben, 2 randomizált, placebokontrollos, kettős vak klinikai vizsgálatban, a CLARITY, a CLARITY prospektív alcsoport analízisében (CLARITY PCI) és a COMMIT vizsgálatokban értékelték.

A CLARITY vizsgálatban 3491 beteget vizsgáltak, akiknek 12 órán belüli, ST-elevációval járó myocardialis infarctusuk volt, és thrombolyticus-kezelést terveztek náluk. A betegek klopido­gre­l (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 ká­pé­nék megjelenése az elbocsátás előtti angiogramon, 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 klopidoogrel + ASA csoport betegeinek 15%-a és az egymagában alkalmazott ASA-csoport betegeinek 21,7%-a érte el az elsődleges végpontot, ami a klopidoogrel javára 6,7% abszolút csökkenést és a valószínűség 36%-os csökkenését (95%-os CI: 24, 47%, $p < 0,001$) jelenti, ami főként az infarctus következtében elzárt artériák csökkenésével függött össze. Ez a kedvező hatás az összes – így a betegek életkora, neme, az infarctus lokalizációja és az alkalmazott fibrinolyticus- vagy heparin-kezelés szerint előre meghatározott – alcsoporton belül is megegyezett.

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

A 2×2 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 klopidoogrelt (75 mg/nap, $n = 22\,961$) + ASA-t (162 mg/nap) vagy egymagában alkalmazott ASA-t (162 mg/nap) ($n = 22\,891$) kaptak 28 napig vagy a kórházi elbocsátásig. Az elsődleges összetett végpont a bármely okból bekövetkezett halál és az ismételt fellépő infarctus, stroke és halál első előfordulása volt. A betegpopuláció 27,8%-a nő volt, 58,4%-a ≥ 60 éves (26% ≥ 70 éves) és 54,5%-uk részesült fibrinolyticus kezelésben.

A klopidoogrel + 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.

Hosszú távú (12 hónapos) klopidoogrel + ASA kezelés STEMI betegeknél PCI-t követően

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

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

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

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

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

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

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

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

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

A 646 STEMI-ben, NSTEMI-ben, vagy instabil anginában szenvedő betegből összesen 645 beteget elemeztek [deeszkálált DAPT ($n = 322$); változatlan DAPT ($n = 323$)]. Egy éves utánkövetést a deeszkálált DAPT csoportban 316 betegnél (98,1%), a változatlan DAPT csoportban 318 betegnél (98,5%) végeztek. A medián utánkövetési idő 359 nap volt mindkét csoportban. A vizsgált csoportok jellemzői hasonlóak voltak a két csoportban.

Az elsődleges kimenetel, a szív-ér rendszeri halálozás, a stroke, a sürgős revascularisatio, és BARC (Bleeding Academic Research Consortium) kritériumok szerinti ≥ 2 fokozatú vérzések az ACS utáni 1 évben, 43 betegnél (13,4%) fordultak elő a deeszkálált DAPT csoportban és 85 betegnél (26,3%) a változatlan DAPT csoportban ($p < 0,01$). Ezt a statisztikailag szignifikáns különbséget nagyrészt a kevesebb vérzési esemény adta, az ischaemiás végpontokban eltérést nem jelentettek ($p = 0,36$), míg a BARC kritériumok szerinti ≥ 2 fokozatú vérzések gyakorisága csökkent a deeszkálált DAPT

csoportban (4,0%) a változatlan DAPT csoportban észlelt 14,9%-hoz képest ($p < 0,01$). BARC kritériumok szerinti vérzési események 30 betegnél (9,3%) jelentkeztek a deeszkálált DAPT csoportban és 76 betegnél (23,5%) a változatlan DAPT csoportban ($p < 0,01$).

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

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

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

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

Gyermekek és serdülők

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

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Klopidoget:

Felszívódás

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

Eloszlás

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

Biotranszformáció

A klopidoget a máj nagymértékben metabolizálja. *In vitro* és *in vivo* a klopidoget két fő anyagsereúton metabolizálódik, az egyik egy észterázok mediálta hidrolízis, ennek egy inaktív karboxilsav-származék (85%-a keringő metabolitoknak) az eredménye, míg a másikat számos

citokróm P450 mediálja. A klopidoogrel először 2-oxo-klopidoogrel intermediér metabolittá alakul át. A 2-oxo-klopidoogrel intermediér metabolit ezt követő átalakulása egy aktív metabolitot, a klopidoogrel tiolszármazékát eredményezi. Az aktív metabolit elsősorban a CYP2C19 izoenzim által keletkezik, számos további CYP izoenzim, köztük a CYP3A4, CYP1A2 és CYP2B6 izoenzimek közreműködésével. Az *in vitro* izolált aktív tiolszármazék gyorsan és irreverzibilisen kötődik a vérlemezke receptorához, ilyen módon gátolva a vérlemezke-aggregációt.

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

Elimináció

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

Farmakogenetika

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

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

Egy keresztezett elrendezésű, 40 egészséges személyen, akik közül 10–10 fő a négy CYP2C19-metabolizáló csoportba tartozott (nagyon gyorsan, extenzíven, közepesen és gyengén metabolizáló csoport) végzett klinikai vizsgálatban a 300 mg-os telítő dózist követő 75 mg/nap-os, illetve a 600 mg-os telítő dózist követő 150 mg/nap-os adag 5 napon át történő adása mellett (dinamikus egyensúlyi állapotban) értékelték a klopidoogrel farmakokinetikáját és vérlemezkékre gyakorolt hatását.

A CYP2C19-et nagyon gyorsan, extenzíven és közepesen metabolizáló csoportok közt az aktív metabolit-expozíció és az átlagos trombocytaaggregáció-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) trombocyta-gátló hatás 24%-kal (24 óra) és 37%-kal (5. nap) csökkent, míg az extenzíven metabolizálók esetén az IPA 39%-kal (24 óra) és 58%-kal (5. nap) és a közepesen metabolizálóknál 37%-kal (24 óra) és 60%-kal (5. nap) csökkent. A 600 mg/150 mg terápiás protokollban részesülő gyengén metabolizáló egyének esetén nagyobb aktív metabolit-expozíció volt megfigyelhető, mint a 300 mg/75 mg terápiás protokollban részesülő gyengén metabolizáló csoport esetén. Továbbá, az IPA 32% (24 óra) és 61% (5. nap) volt, ami nagyobb volt, mint a 300 mg/75 mg terápiás protokollban részesülő, gyengén metabolizáló egyének esetén, és hasonló volt a 300 mg/75 mg terápiás protokollban részesülő, egyéb CYP2C19 metabolizáló csoportok esetén. A klinikai végpontvizsgálatok során ezen betegcsoportok számára nem állapítottak meg megfelelő adagolási rendet.

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

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

A TRITON-TIMI 38 és 3 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 metabolizálókól.

A CHARISMA és egy kohorsz vizsgálatban (Simon) a gyorsan metabolizálókhoz képest csak a gyengén metabolizálókól észleltek emelkedett eseményrátát.

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

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

Különleges betegcsoportok

A klopidozrel aktív metabolitjának farmakokinetikája nem ismert ezekben a különleges betegcsoportokban.

Veseelégség

A klopidozrel 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 megfigyeltnél, azonban a vérzési idő meghosszabbodása hasonló volt a klopidozrel 75 mg napi adagját szedő egészségesekkel, ezen felül a klinikai tolerancia jó volt valamennyi beteg esetén.

Májelégség

A klopidozrel 75 mg dózisának 10 napon át folyó ismételt adagolása után súlyos májelégségben 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.

Acetilsalicilsav (ASA):

Felszívódás

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

Eloszlás

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

Biotranszformáció és elimináció

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

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

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Klopido[®]grel

Patkányokon és páviánokon végzett nem klinikai vizsgálatokban a leggyakrabban megfigyelt hatások a májeltérülések 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 klopido[®]grel terápiás adagjaival kezelt emberekben nem figyeltek meg a máj metabolizáló enzimjeire gyakorolt hatást.

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

Karcinogenitásra utaló jelet nem figyeltek meg, amikor a klopido[®]grelt 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 klopido[®]grelt vizsgálták számos *in vitro* és *in vivo* genotoxicitási vizsgálatban, és nem mutatott genotoxikus hatást.

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

Acetilszalicilsav

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

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

Állatok esetében kimutatták, hogy egy, a prosztaglandinok szintézisét gátló szer alkalmazása a beágyazódás előtti és utáni veszteség, valamint az embrionális és magzati halálozás növekedését

eredményezte. Ezen kívül a különféle – így cardiovascularis – fejlődési rendellenességek megnőtt gyakoriságáról számoltak be azon állatok esetében, amelyek a szervfejlődés időszakában prosztaglandin-szintézist gátló szert kaptak.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

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

Bevonat

Klopidogrel/Acetilszalicilsav Viatris 75 mg/75 mg filmtabletta

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

Klopidogrel/Acetilszalicilsav Viatris 75 mg/100 mg filmtabletta

Hipromellóz
Triacetin
Talkum
Poli(vinil-alkohol) (részlegesen hidrolizált)
Titán-dioxid (E171)
Alluravörös AC (E129)
Glicerín-monokaprilokaprát (E422)
Nátrium-lauril-szulfát

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Buboréksomagolás: 2 év
Palackok: 15 hónap

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

28 vagy 30 filmtablettát tartalmazó alumínium buboréksomagolás nedvességmegkötő réteggel.

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

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

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

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

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

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Klopidogrel/Acetilszalicilsav Viartis 75 mg/75 mg filmtabletta

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

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

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

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

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

Klopidogrel/Acetilszalicilsav Viartis 75 mg/100 mg filmtabletta

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

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

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

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

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

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

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2024. március 8.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Mylan Hungary Kft., Mylan utca 1, Komárom, H-2900, Magyarország

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

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

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

- **Kockázatkezelési terv**

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

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

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

III MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Klopidogrel/Acetilszalícilsav Viatris 75 mg/75 mg filmdoboz
klopidogrel/acetilszalícilsav

2. HATÓANYAGOK MEGNEVEZÉSE

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

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz.
További információkat lásd a betegtájékoztatóban.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmdoboz

Buboréksomagolás

28 db filmdoboz

30 db filmdoboz

Adagokénti buboréksomagolás

28 × 1 filmdoboz

30 × 1 filmdoboz

Üveg

100 db filmdoboz

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

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

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

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

Klopidogrel/Acetilszalicilsav Viartis 75 mg/75 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TARTÁLYCÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE

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

2. HATÓANYAGOK MEGNEVEZÉSE

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

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz.
További információkat lásd a betegtájékoztatóban.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

100 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

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

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/19/1395/005

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

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

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Klopidogrel/Acetilszalicilsav Viatris 75 mg/75 mg tabletta

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Viatris Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

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

2. HATÓANYAGOK MEGNEVEZÉSE

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

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

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

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

Buboréksomagolás

28 db filmtabletta

30 db filmtabletta

Adagonkénti buboréksomagolás

28 × 1 filmtabletta

30 × 1 filmtabletta

Üveg

100 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

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

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

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

Klopidogrel/Acetilszalicilsav Viartis 75 mg/100 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TARTÁLYCÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE

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

2. HATÓANYAGOK MEGNEVEZÉSE

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

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

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

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

100 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

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

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Viatriis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/19/1395/010

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

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

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Klopidogrel/Acetilszalicilsav Viatris 75 mg/100 mg tabletta

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Viatris Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Klopidogrel/Acetilszalicilsav Viatris 75 mg/75 mg filmdoboz Klopidogrel/Acetilszalicilsav Viatris 75 mg/100 mg filmdoboz klopidogrel/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 Klopidogrel/Acetilszalicilsav Viatris és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Klopidogrel/Acetilszalicilsav Viatris szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Klopidogrel/Acetilszalicilsav Viatris-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Klopidogrel/Acetilszalicilsav Viatris-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

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

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

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

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

2. Tudnivalók a Klopidogrel/Acetilszalicilsav Viatris szedése előtt

Ne szedje a Klopidogrel/Acetilszalicilsav Viatris-t

- Ha allergiás a klopidogrelre, az acetilszalicilsavra (ASA), vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére;
- Ha allergiás más, nem-szteroid gyulladáscsökkentőnek nevezett készítményekre, melyeket rendszerint az izmok, ill. ízületek fájdalmas és/vagy 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 három hónapjában van, akkor nem szedhet naponta 100 mg-nál nagyobb adagokat (lásd a „Terhesség, szoptatás és termékenység” című részt).

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Ha az alább felsorolt állapotok közül bármelyik vonatkozik Önre, akkor erről tájékoztatnia kell kezelőorvosát a Klopido[®]grel/Acetilszalicilsav Viatri[®]s 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 sztrók) az elmúlt 7 napban.
- ha vese- vagy májbetegsége van.
- ha asztma, illetve allergiás reakció szerepel a kórelőzményében, beleértve a betegségére alkalmazott bármelyik gyógyszerrel szembeni allergiát.
- ha köszvénye van.
- ha alkoholt fogyaszt, a vérzés és a gyomor-bél rendszeri károsodások fokozott kockázata miatt.
- ha Önnél a glukóz-6-foszfát-dehidrogenáz (G6PD) hiányként ismert állapot áll fenn, a vérszegénység (alacsony vörösvértestszám) egy bizonyos formájának a kockázata miatt.

A Klopido[®]grel/Acetilszalicilsav Viatri[®]s szedése során

- Tájékoztassa kezelőorvosát,
 - ha sebészeti beavatkozást terveznek (beleértve a fogászatit is) Önnél.
 - ha gyomortáji, ill. hasi fájdalma, vagy gyomor-, ill. bélvérzése (vörös vagy fekete széklete) van.
- Azonnal jelezze kezelőorvosának, ha Önnél olyan – trombotikus trombopéniás purpura (TTP) néven ismert – állapot alakulna ki, mint a láz és a bőrvérzés, mely a bőr alatt apró, piros, tűhegynyi pontokként jelentkezik, megmagyarázhatatlan, különleges fáradtsággal, zavartsággal és a bőr vagy szemek sárgás elszíneződésével (sárgaság), – vagy ezen tünetek nélkül is, – megjelenhet (lásd 4. pont).
- Ha megvágja magát, vagy megsérül, a szokásosnál hosszabb ideig tarthat a vérzés elállítása. Ez összefüggésben van a gyógyszer hatásával, mely megakadályozza a vérrögök kialakulását. Kisebb vágásoknak, sérüléseknek, pl. megvágja magát valamivel, akár borotválkozás közben is, általában nincs különösebb jelentősége. Ugyanakkor, ha bármilyen kétsége támad, azonnal keresse fel kezelőorvosát (lásd 4. pont „Lehetséges mellékhatások”).
- Kezelőorvosa vérvizsgálatot rendelhet el.
- Azonnal jelezze kezelőorvosának, ha Önnél a bizonyos fehérvérsejtek (eozinofilek) számának emelkedésével és testi tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS) jelei vagy tünetei jelentkeznek, amelyek lehetnek influenzaszerű tünetek és lázzal járó bőrkiütés, nyirokcsomók megnagyobbodása és a fehérvérsejtek számának növekedése a vérben (eozinofília). Egyéb kóros vérvizsgálati eredmények közé tartozhat (de nem kizárólagosan) a májenzimek megnövekedett szintje (lásd 4. pont „Lehetséges mellékhatások”).

Gyermekek és serdülők

A Klopido[®]grel/Acetilszalicilsav Viatri[®]s nem alkalmas a 18 évesnél fiatalabb 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 Klopidogrel/Acetilszalicilsav Viatris

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

Néhány egyéb gyógyszer befolyásolhatja a Klopidogrel/Acetilszalicilsav Viatris alkalmazását, és fordítva.

Mindenképpen tájékoztatnia kell kezelőorvosát, ha

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

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

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

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

Terhesség és szoptatás

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

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

Ha kezelőorvosa utasítása szerint a Klopido­gre­l/Ace­tilszalicilsav Viatris-kezelést terhesség alatt folytatnia kell vagy el kell kezdeni, akkor a Klopido­gre­l/Ace­tilszalicilsav Viatris-t a kezelőorvos által javasolt módon szedje, és ne szedjen az ajánltnál nagyobb adagot.

Terhesség – harmadik trimeszter

Ne szedje naponta 100 mg-nál több acetilszalicilsavat tartalmazó adagolásban a Klopido­gre­l/Ace­tilszalicilsav Viatris-t, ha a terhesség utolsó 3 hónapjában van, mert károsíthatja születendő gyermekét, vagy problémákat okozhat a szülés során. Vese- és szívproblémákat okozhat a magzatnál. Ez befolyásolhatja az Ön és gyermeke vérzési hajlamát, és a vártnál későbbi szülést vagy hosszabb ideig tartó vajúdást okozhat.

Ha Ön kis adagban (legfeljebb naponta 100 mg acetilszalicilsavat tartalmazó adagolásban) szedi a Klopido­gre­l/Ace­tilszalicilsav Viatris-t, akkor állapotát szülészorvosnak szorosan nyomon kell követnie, a kezelőorvosa által javasolt módon.

Terhesség – első és második trimeszter

A terhesség első 6 hónapja alatt ne szedje a Klopido­gre­l/Ace­tilszalicilsav Viatris-t, kivéve ha feltétlenül szükséges és kezelőorvosa ezt tanácsolta. Ha kezelésre van szüksége ebben az időszakban vagy amikor terherbe akar esni, a legkisebb adagot kell alkalmazni a lehető legrövidebb ideig. A terhesség 20. hetétől a Klopido­gre­l/Ace­tilszalicilsav Viatris vese­problémákat okozhat a magzatnál, ha néhány napnál hosszabb ideig szedi, amely a magzatot körülvevő magzatvíz alacsony szintjéhez (oligohidramnion) vagy a magzat szívében egy ér (duktusz arteriózusz) beszűküléséhez vezethet. Ha néhány napnál hosszabb ideig tartó kezelésre van szüksége, kezelőorvosa további ellenőrzést javasolhat.

Nem szoptathat a gyógyszer alkalmazása alatt.

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

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

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

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

A Klopido­gre­l/Ace­tilszalicilsav Viatris laktózt tartalmaz

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

A Klopido­gre­l/Ace­tilszalicilsav Viatris ricinusolajat tartalmaz

A ricinusolaj gyomorpanaszokat és hasmenést okozhat.

A Klopido­gre­l/Ace­tilszalicilsav Viatris nátriumot tartalmaz

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

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

Az alluravörös AC allergiás reakciókat okozhat.

3. Hogyan kell szedni a Klopido­gre­l/Ace­tilszalicilsav Viatris-t?

A gyó­gyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyó­gyszerésze által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyó­gyszerészét.

Az ajánlott adag napi egy Klopido­gre­l/Ace­tilszalicilsav Viatris tableta, amelyet szájon át, egy pohár vízzel, étkezés közben vagy attól függetlenül kell bevenni.

Mindennap ugyanabban az időpontban kell a gyó­gyszerét bevennie.

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

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

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

Ha elfelejtette bevenni a Klopido­gre­l/Ace­tilszalicilsav Viatris-t

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

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

Ha idő előtt abbahagyja a Klopido­gre­l/Ace­tilszalicilsav Viatris szedését

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

Ha bármilyen további kérdése van a gyó­gyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyó­gyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyó­gyszer, így ez a gyó­gyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Azonnal keresse fel kezelőorvosát, ha a következőket tapasztalja:

- láz, fertőzés tünetei vagy nagyfokú fáradtság. Ezek 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.
- súlyos reakció, ami a bőrt, a vért és a belső szerveket érinti (DRESS: gyó­gyszerreakció, amely bizonyos fehérvérsejtek (eozinofilek) számának emelkedésével és testi tünetekkel jár) (lásd 2. pont „Figyelmeztetések és óvintézkedések”).

A Klopido­gre­l/Ace­tilszalicilsav Viatris 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 bevérvését, koponyaűri vérzést (főleg időseknél), tüdő- vagy ízületi vérzést is jelentettek.

Ha azt tapasztalja, hogy a Klopido[®]grel/Acetilszalicilsav Viatris 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. Kisebbségi vágásoknak, sérüléseknek, pl. megvágja magát valamivel, akár borotválkozás közben is, általában nincs különösebb jelentősége. Ugyanakkor, ha vérzése miatt aggódik, azonnal keresse fel kezelőorvosát (lásd 2. pont „Figyelmeztetések és óvintézkedések”).

Az egyéb mellékhatások közé tartoznak:

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

Hasmenés, hasi fájdalom, emésztési zavar vagy gyomorégés.

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

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

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

Forgó jellegű szédülés, a mell megnagyobbodása férfiaknál.

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

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

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

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

Emellett kezelőorvosa eltéréseket észlelhet a vér és vizeletvizsgálati eredményeiben.

Mellékhatások bejelentése

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

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

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

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Klopidogrel/Acetilszalicilsav Viatris

Klopidogrel/Acetilszalicilsav Viatris 75 mg/75 mg filmtabletta

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

Egyéb összetevők:

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

Klopidogrel/Acetilszalicilsav Viatris 75 mg/100 mg filmtabletta

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

Egyéb összetevők:

- Tablettamag: mikrokristályos cellulóz, laktóz (lásd 2. pont: „A Klopidogrel/Acetilszalicilsav Viatris laktózt tartalmaz”), kroszkarmellóz-nátrium, hidroxipropil-cellulóz, vízmentes kolloid szilícium-dioxid, talkum, hidrogénezett ricinusolaj (lásd 2. pont: „A Klopidogrel/Acetilszalicilsav Viatris ricinusolajat tartalmaz”), hidegen duzzadó keményítő, sztearinsav, sárga vas-oxid (E172).
- Tablettabevonat: hipromellóz, triacetin, talkum, poli(vinil-alkohol) (részlegesen hidrolizált), titán-dioxid (E171), glicerín-monokaprilokaprát (E422), nátrium-lauril-szulfát, alluravörös AC (E129) (lásd 2. pont: „A Klopidogrel/Acetilszalicilsav Viatris alluravörös AC-t tartalmaz”)

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

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

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

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

Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Viatri Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írország

Gyártó

Mylan Hungary Kft., H-2900 Komárom, Mylan utca 1, Magyarország

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

België/Belgique/Belgien

Viatri
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatri UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatri
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

Viatri Healthcare Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatri ApS
Tlf.: +45 28 11 69 32

Malta

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

Deutschland

Viatri Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

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

Eesti

Viatri OÜ
Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatri AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatrix Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

España

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

France

Viatrix Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

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

Ireland

Viatrix Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: + 357 22863100

Latvija

Viatrix SIA
Tel: +371 676 055 80

Österreich

Viatrix Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

Polska

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

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 21 412 72 00

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viatrix d.o.o.
Tel: + 386 1 236 31 80

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viatrix Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

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

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

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