

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 75 mg/75 mg filmdoboz
Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 75 mg/100 mg filmdoboz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 75 mg/75 mg filmdoboz

75 mg klopidozról (hidrogén-szulfát formájában) és 75 mg acetilszalicilsavat (ASA) tartalmaz filmdobozként.

Ismert hatású segédanyagok:

7 mg laktózt és 3,3 mg hidrogénezett ricinusolajat tartalmaz tablettaként.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 75 mg/100 mg filmdoboz

75 mg klopidozról (hidrogén-szulfát formájában) és 100 mg acetilszalicilsavat (ASA) tartalmaz filmdobozként.

Ismert hatású segédanyagok:

8 mg laktózt és 3,3 mg hidrogénezett ricinusolajat tartalmaz tablettaként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmdoboz (tabletták).

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 75 mg/75 mg filmdoboz

Sárga, ovális, mindkét oldalán enyhén domború, egyik oldalán „C75”, másik oldalán „A75” bevéséssel.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 75 mg/100 mg filmdoboz

Világos rózsaszínű, ovális, mindkét oldalán enyhén domború, egyik oldalán „C75”, másik oldalán „A100” bevéséssel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

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

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

Részletesebb ismertetést lásd: 5.1 pont.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

- Felnőttek és idősek

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 75 mg/75 mg filmtabletta

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

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 75 mg/100 mg filmtabletta

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

A fix dózisú Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva a külön-külön adott klopidoгрél- és ASA-kezelés megkezdését követően, és a külön-külön adott klopidoгрél- 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 Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva-kezelés megszakítására kerül sor, a betegek számára előnyös lehet a kezelésnek egy, a thrombocytáaggregációt-gátló gyógyszerrel történő folytatása.
- *ST-elevációval járó akut myocardialis infarctus*: A kezelést a tünetek megjelenése után a lehető legkorábban el kell kezdeni, és legalább 4 hétig kell folytatni. A klopidoгрél és ASA-kombináció 4 héten túli alkalmazásának előnyét ilyen feltételek mellett nem vizsgálták (lásd 5.1 pont). Ha a Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva-kezelés megszakítására kerül sor, a betegek számára előnyös lehet a kezelésnek egy, a thrombocytáaggregációt-gátló gyógyszerrel történő folytatása.

Ha kimaradt egy adag:

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

- *Gyermekek és serdülők*

A Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva biztonságosságát és hatásosságát 18 év alatti gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. A Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva nem javasolt ebben a populációban.

- *Vesekárosodás*

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

- *Májkárosodás*

A Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva alkalmazása súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetén tilos (lásd 4.3 pont).

A terápiás tapasztalat korlátozott közepesen súlyos májbetegségben szenvedő betegeknél, akikben haemorrhagiás diathesis fordulhat elő (lásd 4.4 pont), ezért e betegek esetén a Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva alkalmazásakor óvatosságra van szükség.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

Étkezés közben és éhgyomorral is bevehető.

4.3 Ellenjavallatok

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

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

Ezen kívül az ASA jelenléte miatt szintén ellenjavallt az alkalmazása:

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

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Vérzés és hematológiai rendellenességek

A vérzés és a hematológiai mellékhatások fokozott veszélye miatt haladéktalanul meg kell kezdeni a vérkép ellenőrzését és/vagy egyéb szükséges vizsgálatok elvégzését abban az esetben, amikor vérzésre utaló klinikai tünetek jelentkeznek a kezelés során (lásd 4.8 pont). Tekintettel arra, hogy a Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva kettős thrombocytáaggregáció-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 szerotoninviszavételt-gátló (SSRI), thrombolyticus, vagy egyéb, a vérzés kockázatát fokozó gyógyszerek, mint például a pentoxifillin (lásd 4.5 pont) kezelés miatt esetlegesen fokozott vérzési kockázatú betegek esetén. A betegeknél gondosan figyelni kell a vérzések, köztük az okkult vérzés minden tünetét, főleg a kezelés első heteiben és/vagy az invazív kardiológiai beavatkozás vagy műtét után. Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva és orális antikoaguláns együttadása nem ajánlott, mivel növelheti a vérzések erősségét (lásd 4.5 pont).

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

A Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 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 Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva szedése esetén, és hogy bármilyen szokatlan vérzésről (hely és időtartam) be kell számolniuk orvosuknak.

Thromboticus thrombocytopeniás purpura (TTP)

Thromboticus thrombocytopeniás purpuráról (TTP) klopidogrél 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 klopidoegrél-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 klopidoegrélt pedig abba kell hagyni.

Friss tranziens ischaemiás attack vagy stroke

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

Citokróm P450 2C19 (CYP2C19)

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

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

Óvatosságból 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).

CYP2C8-szubsztrátok

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

Tienopiridinek közötti keresztreakciók

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

Az ASA miatt fokozott óvatosság szükséges:

- olyan betegek esetén, akiknek a kórtörténetében asthma vagy allergiás reakciók szerepelnek, mivel e betegek esetén megnőtt a túlérzékenységi reakciók kockázata.
- olyan betegek esetén, akik köszvényben szenvednek, mivel az ASA kis dózisa emeli a húgysavszintet.
- 18 éves kor alatti gyermekek esetén valószínű az összefüggés az ASA és a Reye-syndroma között. A Reye-syndroma egy nagyon ritka betegség, mely halálos kimenetelű is lehet.
- Ezt a gyógyszert a hemolízis kockázata miatt szoros orvosi ellenőrzés mellett kell adni a glukóz-6-foszfát dehidrogenáz (G6PD) hiányban szenvedő betegeknél.
- 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 klopidoegrélt és az ASA-t alkohollal veszik be, különösen akkor, ha az alkoholfogyasztás krónikus vagy nagymértékű. (Lásd 4.5 pont)

Emésztőrendszeri (GI)

A Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva-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-bélrendszeri vérzés. Az emésztőrendszer felső szakaszát érintő enyhe tünetek, mint például a dyspepsia, gyakran és a kezelés bármely szakaszában felléphetnek. A kezelőorvosnak folyamatosan figyelnie kell a gyomor- és bélrendszeri fekélyképződés és vérzés esetleges jeleire, még akkor is, ha előzőleg nem voltak gyomor-bélrendszeri tünetek. A betegeket tájékoztatni kell az emésztőrendszeri nemkívánatos hatások okozta panaszokról és tünetekről, és a szükséges lépésekről, amennyiben a tünetek jelentkeznének. (Lásd 4.8 pont).

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 Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, teljes laktázhiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

A gyógyszer hidrogénezett ricinusolajat is tartalmaz, mely gyomorpanaszokat és hasmenést okozhat.

4.5 Gyógyszerkölcsonhatások 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

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

Glikoprotein IIb/IIIa-blokkolók

A Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva-t elővigyázatosan kell alkalmazni egyidejű glikoprotein IIb/IIIa-blokkoló kezelés esetén (lásd 4.4 pont).

Heparin

Egészséges önkéntesekkel végzett klinikai vizsgálatban a klopidozról nem tette szükségessé a heparin adagjának megváltoztatását és nem befolyásolta a heparin koagulációra gyakorolt hatását. Heparin együttes adása nem változtatta meg a klopidozról thrombocitaaggregációt-gátló hatását. Farmakodinámiai interakció lehetséges a heparin és a Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva között, ami a vérzések fokozott kockázatához vezet, ezért együttes adagolásuk fokozott elővigyázatosságot igényel (lásd 4.4 pont).

Thrombolyticumok

A klopidozról, 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 Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 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 klopidoгрél és naproxén együttdása fokozta az okkult gastrointestinalis vérzést. Következésképpen a NSAID szerek, köztük a Cox-2-gátlók együttdása nem javasolt (lásd 4.4 pont).

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

Metamizol

A metamizol csökkentheti az ASA thrombocytákra gyakorolt hatását, ha egyidejűleg szedik őket. Ezért ez a kombináció óvatosan alkalmazható olyan betegeknél, akik kardioprotekció céljából alacsony dózisú ASA-t szednek.

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

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

Egyéb egyidejű kezelés klopidoгрéllal

Tekintettel arra, hogy a klopidoгрél részben a CYP2C19-en metabolizálódik aktív metabolitjává, azon gyógyszerek, melyek gátolják ezen enzim működését, várhatóan a klopidoгрél aktív metabolitjának csökkent szintjét eredményezik. Ennek az interakciónak a klinikai jelentősége bizonytalan. Óvatosságból az erős vagy közepesen erős CYP2C19-inhibitorok együttes alkalmazását kerülni kell (lásd 4.4 és 5.2 pont).

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

Proton-pumpa gátlók

A klopidoгрéllal egyidőben vagy 12 órás különbséggel naponta egyszer alkalmazott 80 mg omeprazol az aktívmetabolit expozícióját telítő adag esetén 45%-kal és fenntartó adag esetén 40%-kal csökkentette. A csökkenés a thrombocytaaggregáció-gátlás 39%-os (telítő adag) és 21%-os (fenntartó adag) csökkenésével járt. Az ezomeprazol várhatóan hasonló interakciót ad klopidoгрéllal.

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

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

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

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

Egyéb gyógyszerek

Számos más klinikai vizsgálatot végeztek klopidoгрéllal és egyéb együttdott gyógyszerrel a lehetséges farmakodinámiai és farmakokinetikai kölcsönhatások vizsgálatára. Nem figyeltek meg klinikailag jelentős farmakodinámiai kölcsönhatást, amikor klopidoгрélt együtt adtak atenolollal,

nifedipinnel illetve atenolollal és nifedipinnel együtt. Továbbá a klopidoгрél farmakodinámiás hatását nem befolyásolta jelentősen fenobarbitál vagy ösztrogén együttadása.

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

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

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

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 Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 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) adagai és a következő gyógyszerek kölcsönhatásairól is beszámoltak: angiotenzin-konvertáló enzim (ACE) inhibitorok, fenitoin, béta-blokkolók, diuretikumok, orális antidiabetikumok.

Alkohol

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

Egyéb interakciók klopidoegréllel és ASA-val

Több, mint 30 000 beteg részvételével végeztek klinikai vizsgálatokat, melyekben klopidoegrél 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 Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva-val és egyéb atherothromboticus betegségben szenvedő betegek által szedett szokásos gyógyszerekkel.

Ugyanúgy, mint más orális P2Y₁₂-gátlók esetén, az opioid agonsiták együttes alkalmazás késleltetheti és csökkentheti a klopidoegrél felszívódását, feltehetően a lassult gyomorürülés miatt. Ennek klinikai jelentősége nem ismert. Megfontolandó a thrombocytaaggregáció-gátló parenterális formájának alkalmazása akut coronaria szindróma esetén olyan betegeknél, akiknél morfin vagy más opioid agonista alkalmazására is szükség van.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Nem áll rendelkezésre klinikai adat a Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva terhesség alatti expozíciójáról. A Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva alkalmazása nem javallt a terhesség első két trimesztere alatt kivéve, ha a nő klinikai állapota szükségessé teszi a klopidoegrél/ASA történő kezelést.

Az ASA jelenléte miatt a Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva a terhesség harmadik trimeszterében ellenjavallt.

Klopidoegrél:

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

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

ASA:

Kis adagok (100 mg/nap-ig):

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

100–500 mg/nap közötti adagok:

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

500 mg/nap és annál nagyobb adagok:

A proszttaglandinok szintézisének gátlása kedvezőtlen hatást gyakorolhat a terhességre és/vagy az embrió, 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-érrendszeri rendellenességek abszolút

kockázata kevesebb, mint 1%-ról mintegy 1,5%-ra emelkedett. Általános álláspont, hogy az adaggal és a kezelés időtartamával együtt a kockázat is nő. Állatok esetében kimutatták, hogy prosztaglandin-szintézist gátló szer alkalmazása reprodukív toxicitást eredményezett. A 24. gesztációs hétig (a terhesség ötödik hónapja) acetilszalicilsav csak akkor alkalmazható, ha feltétlenül szükséges. Amennyiben acetilszalicilsavat alkalmaznak egy terhességet tervező nő esetében, illetve a 24. gesztációs hétig (a terhesség ötödik hónapjáig), akkor az adagot a lehető legalacsonyabb szinten kell tartani, és a kezelés időtartama a lehető legrövidebb kell, legyen.

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

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

Szoptatás

Nem ismert, hogy klopidozról kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Állatkísérletek a klopidozról anyatejbe történő kiválasztódását igazolták. Az ASA-ról ismert, hogy korlátozott mértékben kiválasztódik a humán anyatejbe. A Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva alkalmazásának ideje alatt a szoptatást fel kell függeszteni.

Termékenység

A Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva-t illetően nincsenek a termékenységgel kapcsolatos adatok. Állatkísérletekben nem mutatták ki, hogy a klopidozról megváltoztatta volna a termékenységet. Nem ismert, hogy a Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva-ban lévő ASA dózis megváltoztatja-e a fertilitást.

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

A Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

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

A CURE vizsgálatban a coronaria arteria bypass graft műtétet követő 7 napon belül a klopidoegrél + ASA-kezelés mellett nem volt több súlyos vérzés azoknál a betegeknél, akik a kezelést több mint öt nappal a műtét előtt befejezték. Azoknál a betegeknél, akik a bypass graft műtétet megelőző öt napon belül is folytatták a kezelést, az esemény előfordulási aránya 9,6% volt a klopidoegrél + ASA és 6,3% az ASA-csoportban.

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

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

Mellékhatások táblázatos összefoglalása

Az alábbi táblázatban azokat a csak klopidoegréllal, csak ASA-val vagy klopidoegrél + 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 gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Szervrendszer	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka, nem ismert
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek		Thrombocytopenia, leukopenia, eosinophilia	Neutropenia beleértve a súlyos neutropeniát	Thromboticus thrombocytopeniás purpura (TTP) (lásd 4.4 pont), csontvelő elégtelenség *, aplasticus anaemia, pancytopenia, bicytopenia*, agranulocytosis, súlyos thrombocytopenia, szerzett hemophilia 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 klopidogréllel** 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 prasugrel) közötti kereszt-reaktív gyógyszer túlérzékenység (lásd 4.4 pont)***, inzulin autoimmun szindróma, ami súlyos hypoglycaemiához vezethet, különösen HLA DRA4 altípusú betegeknél (gyakoribb a japán populációban)***, 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*
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek				Akut májelégtelenség, elsődlegesen hepatocelluláris májkárosodás*, hepatitis, emelkedett májenzim értékek*, kóros májfunkciós vizsgálati eredmény, krónikus hepatitis*

Szervrendszer	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka, nem ismert
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, akut generalizált exanthematosus pustulosis (AGEP)), angiooedema, gyógyszerokozta túlérzékenységi szindróma, eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS), erythematosus vagy exfoliatív bőrkiütés, urticaria, eczema és lichen planus, fix kiütés*
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek			Gynecomastia	
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei				Mozgásszervi 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 emelkedés
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók:	Vérzés a beavatkozás helyén			Láz, oedema*

Szervrendszer	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka, nem ismert
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		Megnyúlt vérzési idő, csökkent neutrofil- és thrombocytaszám		

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

**A klopidoegréllel 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 Túladagolás

Klopidoegrél

A klopidoegrél-kezelés kapcsán bekövetkező túladagolás megnyúlt vérzési időhöz, és ezt követően kialakuló vérzéses szövődményekhez vezethet. Hogyha vérzéseket figyelnek meg, akkor mérlegelni kell a megfelelő terápiát.

A klopidoegrél farmakológiai hatásával szembeni antidotumot eddig nem találtak. Ha a megnyúlt vérzési idő gyors ellensúlyozására van szükség, ebben az esetben a thrombocyta-transzfúzió visszafordíthatja a klopidoegrél 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 metabolikus acidosis is kialakul. Tekintettel arra, hogy a gyermekeket, csecsemőket és kisgyermeket sokszor csak a mérgezés késői szakaszában észlelik, ők rendszerint már elérték az acidosis állapotát.

A következő tünetek is kialakulhatnak: hyperthermia és verejtékezés, ami 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 klopidoegrél és az ASA farmakológiai hatásának következtében az ASA/klopidoegrél fix dózisú kombinációval történő túladagolás fokozott vérzéssel és következményes vérzéses szövődményekkel járhat.

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

Toxikus adag bevétele esetén kórházi felvételre van szükség. Közepes fokú intoxikáció esetén megkísérélhető a hánytatás, ha ez sikertelen, akkor gyomormosás javasolt. Ezt követően aktív szén (adszorbens) és nátrium-szulfátot (laxativum) kell alkalmazni. Javasolt a vizelet alkalinizálása (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: Antithromboticumok, thrombocytaaggregáció-gátlók, kivéve a heparint, ATC kód: B01AC30.

Hatásmechanizmus

A klopidogrél egy prodrug, melynek egyik aktív metabolitja a thrombocytaaggregációt gátolja. A thrombocytaaggregáció gátlásáért felelős aktív metabolit kialakulása a klopidogrél CYP450 enzimek révén zajló metabolizmus által valósul meg. A klopidogrél aktív metabolitja szelektíven gátolja az adenosin-difoszfát (ADP) kötődését a thrombocyta P2Y₁₂-receptorához, és az ezt követő ADP-mediálta glikoprotein GPIIb/IIIa-komplex aktiválódást, ilyen módon gátolva a thrombocytaaggregációt. Az irreverzibilis kötődésnek köszönhetően, a klopidogrél hatásának kitett vérlemezkéken fennmaradó élettartamukra a hatás megmarad (kb. 7-10 nap), így a normális thrombocyta-működés a thrombocyta-turnovernek megfelelő ütemben áll helyre. Az ADP-től eltérő vérlemezke-agonisták okozta thrombocytaaggregáció is gátolható a kibocsátott ADP aktiválásfokozó hatásának gátlásával.

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

Farmakodinámiás hatások

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

Az acetilszalícilsav a thrombocytaaggregációra a prosztaglandin ciklo-oxigenáz irreverzibilis gátlásával hat, így gátolja a thromboxan-A₂ képződését, mely a thrombocytaaggregáció és vazokonstrikció kiváltója. Ez a hatás a thrombocyta egész élettartama alatt megmarad.

Kísérletes adatok szerint az együttadott ibuprofen meggátolhatja a kisadagú acetilszalícilsav thrombocytaaggregáció-gátló hatását. Egy vizsgálatban, amikor az ibuprofen egyszeri 400 mg-os adagját az azonnali hatóanyag-kibocsátású aszpirin (81 mg) bevétele előtt 8 órán belül vagy azt követően 30 percen belül alkalmazták, az ASA thromboxan-képződésre, ill. a thrombocyták aggregációjára gyakorolt hatásának csökkenése következett be. Ezen adatok korlátozott voltából, és az *ex vivo* adatok klinikai helyzetre történő extrapolálásával kapcsolatos bizonytalanságból azonban az következik, hogy az ibuprofen rendszeres alkalmazását illetően nem vonható le egyértelmű következtetés, az alkalmi használatok pedig nem valószínű klinikailag jelentős kölcsönhatás

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A klopidogrél + 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 klopidogrél + ASA-kezelést az egymagában alkalmazott ASA-val hasonlították össze, mindkét kezelést más standard terápiákkal kombinálva.

A CURE vizsgálatban 12 562 ST-elevációval nem járó, akut coronaria szindrómás (instabil angina és non-Q myocardialis infarctus) beteget vizsgáltak, akiket az akut mellkasi fájdalom vagy az ischaemiának megfelelő klinikai tünetek jelentkezése után 24 órán belül választottak be a vizsgálatba. Azok a betegek feleltek meg a beválasztás követelményeinek, akik új, ischaemiára utaló

EKG-eltéréssel vagy legalább a normálérték felső határának kétszereséig emelkedett szívizomenzim vagy troponin I vagy T-szinttel kerültek felvételre. A betegeket randomizált módon klopidoegréllel (300 mg telítődózis, majd 75 mg/nap, n=6259) + ASA-val (75-325 mg naponta egyszer), vagy egymagában alkalmazott ASA-val (n=6303) (75-325 mg naponta egyszer) és más standard terápiával kombinálva kezelték. A betegek kezelése 1 évig tartott. A CURE-ban 823 (6,6%) beteg kapott GPIIb/IIIa receptor antagonistát is. A betegek több mint 90%-a részesült heparin-kezelésben, és az együttadott heparin nem befolyásolta jelentős mértékben a klopidoegrél + ASA és az egymagában alkalmazott ASA-csoport között a vérzések relatív előfordulási arányát.

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

A CURE vizsgálatban klopidoegrél alkalmazása mellett csökkent a 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 klopidoegrél + ASA-csoportban és 1187 betegnél (18,8%) az ASA-csoportban. Ez a klopidoegrél + 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 klopidoegrél + ASA-csoportban és 363 (5,8%) az ASA-csoportban]. Az instabil angina miatt történt rehospitalizációs arányban nem észleltek hatást.

A betegek különböző alcsoportjaiban (pl. instabil angina, non-Q myocardialis infarctus, alacsonyító magas rizikósintű betegek, diabetes, revascularisatio igénye, kor, nem, stb.) elért eredmények megegyeztek az elsődleges értékelés eredményeivel. Ez kifejezetten igaz arra a 2172, stent beültetésen átesett betegre (Stent-CURE) (ami 17%-a a teljes CURE-populációnak), akiknél egy post-hoc értékelés alapján a klopidoegrélre nézve kedvezőbb, szignifikáns, 26,2%-os, RRR-t mutatott a placebohoz viszonyítva, az elsődleges összetett végpont (cardiovascularis halál, MI, stroke), és szintén szignifikáns 23,9%-os RRR-t mutatott a második elsődleges összetett végpont (cardiovascularis halál, MI, stroke vagy refrakter ischaemia) tekintetében. Ezenfelül, a betegek ezen alcsoportjában, a klopidoegrél biztonságossági profiljában nem jelentkezett olyan tényező, mely különleges aggodalomra adott volna okot. Ennek megfelelően az ebből az alcsoportból származó eredmények összhangban vannak a vizsgálat egészének eredményével.

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

A CLARITY vizsgálatban 3491 beteget vizsgáltak, akiknek 12 órán belüli, ST-elevációval járó myocardialis infarctusuk volt, és thrombolyticus-kezelést terveztek náluk. A betegek klopidoegrélt (300 mg telítő adag, majd 75 mg/nap, n=1752) + ASA-t vagy egymagában alkalmazott ASA-t (n=1739) (150-325 mg telítő adag, majd 75-162 mg/nap) kaptak, fibrinolyticus szerrel, és amikor az helyes volt, heparinnal kombinálva. A betegek követése 30 napig tartott. Az elsődleges összetett végpont egy, az infarctussal összefüggésben elzárt artéria képének megjelenése az elbocsátás előtti 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 klopidoгрél + ASA csoport betegeinek 15%-a és az egymagában alkalmazott ASA-csoport betegeinek 21,7%-a érte el az elsődleges végpontot, ami a klopidoгрél javára 6,7% abszolút csökkenést és a valószínűség 36%-os csökkenését (95%-os CI: 24, 47%; $p < 0,001$) jelenti, főként az infarctus következtében elzárt artériák csökkenésével függött össze. Ez a kedvező hatás az összes – így a betegek életkora, neme, az infarctus lokalizációja és az alkalmazott fibrinolyticus- vagy heparin-kezelés szerint előre meghatározott – alcsoporton belül is megegyezett.

A 2x2 faktoriális COMMIT vizsgálatban 45 852 beteget vizsgáltak, akiknél 24 órán belül EKG eltérésekkel (úgy mint ST-eleváció, ST-depresszió vagy balszárblokk) igazolt myocardialis infarctusra utaló tünetek jelentkeztek. A betegek klopidoгрélt (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 klopidoгрél + ASA szignifikánsan, 7%-kal csökkentette a bármely okból bekövetkező halál relatív rizikóját ($p=0,029$) és az ismételt infarctus, stroke vagy halál kombinációjának relatív rizikóját 9%-kal ($p=0,002$), ami sorrendben 0,5%-os, illetve 0,9%-os abszolút csökkenést jelent. A kedvező hatás hasonló volt az életkor, a nemek és fibrinolyticummal kezelt vagy nem kezelt betegek esetén, és már 24 órán belül megfigyelhető volt.

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

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

Az erősebb P2Y₁₂ gátló, ticagrelor és prasugrel adta klinikai előny, a pivotális vizsgálataikban a visszatérő ischaemiás események [köztük az akut és szubakut stent-trombózis (ST), a myocardialis infarctus, és a sürgős 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 TROPICAL-ACS vizsgálatokat úgy tervezték, hogy azt vizsgálják, hogyan csökkenthetők a vérzési események a hatásosság fenntartása mellett.

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

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

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

Az elsődleges kimenetel, a szív-érrendszeri halálozás, a stroke, a sürgős revascularisatio, és BARC (Bleeding Academic Research Consortium) kritériumok szerinti ≥ 2 fokozatú vérzések az ACS utáni 1 évben, 43 betegnél (13,4%) fordult elő a de-eszkalált DAPT csoportban és 85 betegnél (26,3%) a változatlan DAPT csoportban ($p < 0,01$). Ezt a statisztikailag szignifikáns különbséget nagyrészt a kevesebb vérzési esemény adta, az ischaemiás végpontokban eltérést nem jelentettek ($p=0,36$), míg a BARC kritériumok szerinti ≥ 2 fokozatú vérzések gyakorisága csökkent a deeszkalált DAPT csoportban (4,0%) a változatlan DAPT csoportban észlelt 14,9%-hoz képest ($p < 0,01$). BARC kritériumok szerinti vérzési események 30 betegnél (9,3 %) jelentkeztek a deeszkalált DAPT csoportban és 76 betegnél (23,5%) a változatlan DAPT csoportban ($p < 0,01$).

TROPICAL-ACS (*a thrombocytá gátlásra adott válasz vizsgálata krónikus thrombocytáaggregáció-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 prasugrelt (0-14 napig) ($n=1306$), vagy 5 vagy 10 mg/nap prasugrelt (0-7 napig) majd 75 mg/napra deeszkalált adag klopidoгрél (8-14 napig) ($n=1 3094$) kaptak. A 14. napon thrombocytá-funkciós vizsgálatot végeztek. A csak prasugrelt kapó betegek kezelését folytatták még 11,5 hónapig.

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

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

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől coronaria atherosclerosis kezelés esetén (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Klopidoгрél:

Felszívódás

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

Eloszlás

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

Biotranszformáció

A klopidogrél a máj nagymértékben metabolizálja. *In vitro* és *in vivo* a klopidogrél két fő anyagcsere úton metabolizálódik, az egyik egy észterázok mediálta hidrolízis, ennek egy inaktív karboxilsav-származék (85%-a keringő metabolitoknak) az eredménye, míg a másikat számos citokróm P450 mediálja. A klopidogrél először egy 2-oxo-klopidogrél intermedier metabolittá alakul át. A 2-oxo-klopidogrél intermedier metabolit ezt követő átalakulása egy aktív metabolitot, a klopidogrél tiol származékát eredményezi. Az aktív metabolit elsősorban a CYP2C19 izoenzim által keletkezik, számos további CYP izoenzim, köztük a CYP3A4, CYP1A2 és CYP2B6 izoenzimek közreműködésével. Az *in vitro* izolált aktív tiol származék gyorsan és irreverzibilisen kötődik a vérlemezke receptorához, ilyen módon gátolva a vérlemezke-aggregációt.

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

Elimináció

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

Farmakogenetika

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

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

Egy keresztezett elrendezésű, 40 egészséges személyen akik közül 10-10 fő a négy CYP2C19-metabolizáló csoportba tartozott (nagyon gyorsan, extenzíven, közepesen és gyengén metabolizáló csoport) végzett klinikai vizsgálatban a 300 mg-os telítő dózist követő 75 mg/nap-os, illetve a 600 mg-os telítő dózist követő 150 mg/nap-os adag 5 napon át történő adása mellett (dinamikus egyensúlyi állapotban) értékelték a klopidogrél farmakokinetikáját és vérlemezkékre gyakorolt hatását. A CYP2C19-et nagyon gyorsan, extenzíven és közepesen metabolizáló csoportok közt az aktívmetabolit-expozíció és az átlagos trombocitaaggregáció-gátlás (IPA) tekintetében nem volt lényeges különbség. Az extenzíven metabolizálókhoz képest a gyengén metabolizálók esetén 63-71%-kal csökkent az aktívmetabolit-expozíció. A 300 mg/75 mg adagolási módot követően, a gyengén metabolizálók esetén az átlagos IPA-ban kifejezett (5 mikromM ADP) trombocita-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 metabolizálókénál 37%-kal (24 óra) és 60%-kal (5. nap) csökkent. A 600 mg/150 mg terápiás protokollban részesülő gyengén metabolizáló egyének esetén nagyobb aktívmetabolit-expozíció volt megfigyelhető, mint a 300 mg/75 mg terápiás protokollban részesülő gyengén metabolizáló csoport esetén. Továbbá, az IPA 32% (24 óra) és 61% (5. nap) volt, ami nagyobb volt, mint a 300 mg/75 mg terápiás protokollban részesülő, gyengén metabolizáló egyének esetén, és hasonló volt a 300 mg/75 mg terápiás protokollban részesülő, egyéb CYP2C19

metabolizáló csoportok esetén. A klinikai végpontvizsgálatok során ezen betegcsoportok számára nem állapítottak meg megfelelő adagolási rendet.

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

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

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

A CHARISMA és egy kohorszvizsgálatban (Simon) a gyorsan metabolizálókhoz képest csak a gyengén metabolizálóknál észleltek emelkedett esemény-rátát.

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

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

Különleges betegcsoportok

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

Vesekárosodás

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

Májkárosodás

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

Rassz

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

Acetilszalicilsav (ASA):

Felszívódás

A felszívódást követően a Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva-ban 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 Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva-ban 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 Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva-ban található szalicilsav plazma felezési ideje kb. 2 óra. A szalicilát metabolizmus telítő jellegű és a teljes test clearance a nagyobb szérumkoncentrációkkal csökken, mivel a máj szalicil-ureasav és fenol-glükuronid képző képessége korlátozott. Toxikus adagok (10–20 g) után a plazma felezési ideje 20 órán túlra is megnőhet. Nagy ASA adagok esetén a szalicilsav eliminációja nulladrendű kinetikát követ (vagyis az elimináció mértéke a plazma koncentrációnak megfelelően állandó) 6 órás vagy annál hosszabb látszólagos felezési idővel. A változatlan hatóanyag vesén keresztül történő kiválasztása a vizelet pH-jától függ. Amint a vizelet pH-ja 6,5 fölé emelkedik, úgy a szabad szalicilát vesén keresztül történő kiválasztása <5%-ról > 80%-ra nő. Terápiás adagok alkalmazása esetén a vizeletben kb. 10% szalicilsav, 75% szalicil-ureasav, 10% fenol-glükuronid és 5% acil-glükuronid formájában választódik ki.

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

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Klopidogrel

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

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

Karcinogenitásra utaló jelet nem figyeltek meg, amikor a klopidogrelt 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 klopidogrelt vizsgálták számos *in vitro* és *in vivo* genotoxicitási vizsgálatban, és nem mutatott genotoxikus hatást.

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

Acetilszalicilsav

Egyszeri adagolású vizsgálatok alapján az ASA orális toxicitása csekély. Ismételt dózistoxicitási vizsgálatok azt mutatták, hogy a 200 mg/kg/nap-ig terjedő adagokat a patkányok jól tolerálták; a kutyák érzékenyebbek bizonyultak, feltehetően annak köszönhetően, hogy a kutyafélék az NSAID-ek ulcerogén hatásaira érzékenyebbek. Nem jelentkeztek genotoxikus vagy klasztogenikus problémára

utaló jelek az ASA-val összefüggésben. Jóllehet, szabályos karcinogenitási vizsgálatokat az ASA-val nem végeztek, kimutatták, hogy nem tumor promoter.

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

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

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Mag

mannit (E421)

makrogol 6000

mikrokristályos cellulóz

kismértékben szubsztituált hidroxipropilcellulóz

kukoricakeményítő

hidrogénezett ricinusolaj

sztearinsav

vízmentes koloid szilícium-dioxid

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 75 mg/75 mg filmtabletta

Bevonat

laktóz

hipromellóz (E464)

titán-dioxid (E171)

triacetin (E1518)

sárga vas-oxid (E172)

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 75 mg/100 mg filmtabletta

Bevonat

laktóz

hipromellóz (E464)

titán-dioxid (E171)

triacetin (E1518)

vörös vas-oxid (E172)

Fényesítő anyag

karnauba viasz

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Clpidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 75 mg/75 mg filmdoboz

14, 28, 30 és 84 filmdobozt tartalmazó alumínium buborékcsoomagolás, kartondobozban.

Clpidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 75 mg/100 mg filmdoboz

14, 28 és 84 filmdobozt tartalmazó alumínium buborékcsoomagolás, kartondobozban.

30 × 1, 50 × 1, 90 × 1 és 100 × 1 filmdobozt tartalmazó, adagonként perforált alumínium buborékcsoomagolás, kartondobozban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

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

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
F-75008 Paris
Franciaország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Clpidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 75 mg/75 mg filmdoboz

EU/1/10/623/001 – 14 filmdoboz alumínium buborékcsoomagolásban dobozonként
EU/1/10/623/002 – 28 filmdoboz alumínium buborékcsoomagolásban dobozonként
EU/1/10/623/003 – 30 × 1 filmdoboz alumínium buborékcsoomagolásban dobozonként
EU/1/10/623/004 – 50 × 1 filmdoboz alumínium buborékcsoomagolásban dobozonként
EU/1/10/623/005 – 84 filmdoboz alumínium buborékcsoomagolásban dobozonként
EU/1/10/623/006 – 90 × 1 filmdoboz alumínium buborékcsoomagolásban dobozonként
EU/1/10/623/007 – 100 × 1 filmdoboz alumínium buborékcsoomagolásban dobozonként
EU/1/10/623/015 – 30 filmdoboz alumínium buborékcsoomagolásban dobozonként

Clpidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 75 mg/100 mg filmdoboz

EU/1/10/623/008 – 14 filmdoboz alumínium buborékcsoomagolásban dobozonként
EU/1/10/623/009 – 28 filmdoboz alumínium buborékcsoomagolásban dobozonként
EU/1/10/623/010 – 30 × 1 filmdoboz alumínium buborékcsoomagolásban dobozonként
EU/1/10/623/011 – 50 × 1 filmdoboz alumínium buborékcsoomagolásban dobozonként
EU/1/10/623/012 – 84 filmdoboz alumínium buborékcsoomagolásban dobozonként
EU/1/10/623/013 – 90 × 1 filmdoboz alumínium buborékcsoomagolásban dobozonként
EU/1/10/623/014 – 100 × 1 filmdoboz alumínium buborékcsoomagolásban dobozonként

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2010. március 15.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2015. március 15.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ**
- 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

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Sanofi Winthrop Industrie
1 rue de la Vierge
Ambarès et Lagrave
F-33565 Carbon Blanc Cedex
Franciaország

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

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

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

- **Kockázatkezelési terv**

Nem értelmezhető.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK****KÜLSŐ DOBOZ****1. A GYÓGYSZER NEVE**

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

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

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

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt és hidrogénezett ricinusolajat is tartalmaz.
További információkat lásd a betegtájékoztatóban.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

14 db filmdoboz
28 db filmdoboz
30 × 1 db filmdoboz
50 × 1 db filmdoboz
84 db filmdoboz
90 × 1 db filmdoboz
100 × 1 db filmdoboz
30 db filmdoboz

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

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható: { hónap / év }

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

A helyi előírásoknak megfelelően.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
F-75008 Paris
Franciaország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/10/623/001 14 filmtabletta
EU/1/10/623/002 28 filmtabletta
EU/1/10/623/003 30 × 1 filmtabletta
EU/1/10/623/004 50 × 1 filmtabletta
EU/1/10/623/005 84 filmtabletta
EU/1/10/623/006 90 × 1 filmtabletta
EU/1/10/623/007 100 × 1 filmtabletta
EU/1/10/623/015 30 filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.: {szám}

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 75 mg/75 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK (14, 28 és 84 tablettát tartalmazó buborécsomagolás)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 75 mg/75 mg tableta
klopidogrel/acetilszalicilsav

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

sanofi-aventis groupe

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.: {hónap/év}

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.: {szám}

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

H
K
Sze
Cs
P
Szo
V

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK (30, 30 × 1, 50 × 1, 90 × 1 és 100 × 1 tablettát tartalmazó buborécsomagolás)
--

1. A GYÓGYSZER NEVE

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 75 mg/75 mg tableta
klopidogréll/acetilszalicilsav

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

sanofi-aventis groupe

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.: {hónap/év}

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.: {szám}

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

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

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

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

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt és hidrogénezett ricinusolajat is tartalmaz.
További információkat lásd a betegtájékoztatóban.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

14 db filmtabletta
28 db filmtabletta
30 × 1 db filmtabletta
50 × 1 db filmtabletta
84 db filmtabletta
90 × 1 db filmtabletta
100 × 1 db filmtabletta

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

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható: { hónap / év }

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 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**

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
F-75008 Paris
Franciaország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/10/623/008 14 filmtabletta
EU/1/10/623/009 28 filmtabletta
EU/1/10/623/010 30 × 1 filmtabletta
EU/1/10/623/011 50 × 1 filmtabletta
EU/1/10/623/012 84 filmtabletta
EU/1/10/623/013 90 × 1 filmtabletta
EU/1/10/623/014 100 × 1 filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.: {szám}

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 75 mg/100 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:

SN:

NN:

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**
(14, 28 és 84 tablettát tartalmazó buboréksomagolás)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 75 mg/100 mg tableta
klopidogrel/acetilszalicilsav

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

sanofi-aventis groupe

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.: {hónap/év}

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.: {szám}

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

H
K
Sze
Cs
P
Szo
V

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

(30 × 1, 50 × 1, 90 × 1 és 100 × 1 tablettát tartalmazó buborékcsomagolás)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 75 mg/100 mg tableta
klopidogréll/acetilszalicilsav

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

sanofi-aventis groupe

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.: {hónap/év}

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.: {szám}

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 75 mg/75 mg filmdoboz Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 75 mg/100 mg filmdoboz

klopidogrel/acetilszalicilsav

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

- Tartsa meg a betegájékoztatót, 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 betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

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

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

A Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 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 vérrögződés (más néven aterotrombózis) lehetőségét.

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

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

2. Tudnivalók a Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva szedése előtt

Ne szedje a Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva-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 harmadában van.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Ha az alább felsorolt állapotok közül bármelyik vonatkozik Önre, akkor erről tájékoztatnia kell kezelőorvosát a Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva bevétele előtt:

- ha vérzés veszélye áll fenn, ami:
 - belső vérzés kockázatát jelentő kóros állapot (pl. gyomorfekély).
 - olyan vérképzőszervi betegség, ami belső vérzést idézhet elő (vérzés a szervezet bármelyik szövetében, szervében vagy ízületében).
 - friss, súlyos sérülés.
 - friss sebészeti beavatkozás (fogászati is).
 - a következő 7 napban tervezett sebészeti beavatkozás (fogászati is).
- ha elzáródása volt az egyik agyi artériájában (oxigénhiánnyal összefüggő szélütés) az elmúlt 7 napban.
- ha vese- vagy májbetegsége van.
- ha asztma, illetve allergiás reakció szerepel a kórelőzményében, beleértve a betegsége kezelésére alkalmazott bármelyik gyógyszerrel szembeni allergiát.
- ha köszvénye van.
- ha alkoholt fogyaszt, a vérzés és a gyomor-, bélrendszeri 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 Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva-kezelés alatt:

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

Gyermekek és serdülők

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

Egyéb gyógyszerek és a Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva

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

Néhány gyógyszer befolyásolhatja a Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva használatát, és fordítva.

Mindenképpen tájékoztatnia kell kezelőorvosát, ha

- olyan gyógyszereket alkalmaz, melyek növelik a vérzés kockázatát, mint például:
 - o szájon át szedett véralvadásgátló készítmény, a vérrögképződés csökkentésére,
 - o ASA vagy más nem-szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszer, amit az izmok vagy ízületek fájdalmas és/vagy gyulladásos állapotainak kezelésére használnak;
 - o heparin vagy egyéb injekciós véralvadásgátló gyógyszer;
 - o tiklopidin, a vérlemezkék összecsapódása ellen ható gyógyszer,
 - o szelektív szerotoninviszavétel-gátló gyógyszerek (a teljesség igénye nélkül például a fluoxetin vagy fluvoxamin), amiket általában a depresszió kezelésére alkalmaznak.
- gyomorpanaszainak kezelésére omeprazolt vagy ezomeprazolt szed;
- metotrexátot szed, mely egy súlyos ízületi gyulladás (reumatoid arthritisz) vagy bőrbetegség (pszoriázis) kezelésére használt gyógyszer;
- acetazolamidot szed a glaukóma (zöldhályog/fokozott szembelnyomás) 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 kap HIV- (emberi immunhiányos állapotot előidéző vírus) fertőzések kezelésére,
- valproinsavat, valproátot vagy karbamazepint kap az epilepszia bizonyos formáinak a kezelésére,
- a bárányhimlő vagy az övsömör megelőzésére alkalmazott bárányhimlő elleni védőoltást kap a Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva szedését követő 6 héten belül, vagy ha bárányhimlős vagy övsömöre van (lásd 2. pont „Gyermekek és serdülők”),
- moklobemidet, a depresszió kezelésére használatos gyógyszert kap,
- cukorbetegség kezelésére repaglinidet szed,
- daganatos betegség kezelésére paklitaxel-kezelést kap,
- nikorandilt szed szíveredetű mellkasi fájdalom kezelésére,
- opioidok: a klopidogrél-kezelés alatt tájékoztassa kezelőorvosát, mielőtt bármilyen opioid gyógyszert ír fel Önnek.

A Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva-kezelés ideje alatt minden egyéb klopidogrél-kezelést abba kell hagynia.

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

Terhesség és szoptatás

A terhesség harmadik harmadában ne szedje a Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva-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 Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva szedésének megkezdése előtt. Amennyiben a Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva szedése során terhes lesz, azonnal keresse fel kezelőorvosát, mivel nem ajánlott terhesség idején a Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva-t szedni.

Nem szoptathat a gyógyszer alkalmazása alatt.

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

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

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

A Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva nem szabad, hogy befolyásolja a gépjárművezetéshez vagy a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva laktózt tartalmaz

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

A Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva hidrogénezett ricinusolajat tartalmaz

Ez gyomorpanaszokat és hasmenést okozhat.

3. Hogyan kell szedni a Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva-t?

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

Az ajánlott adag napi egy Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva tabletta, amelyet szájon át, egy pohár vízzel, étkezés közben vagy attól függetlenül kell bevenni.

Mindennap ugyanabban az időpontban kell a gyógyszert bevennie.

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

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

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

Ha elfelejtette bevenni a Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva-t

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

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

A 14, 28 és 84 tablettát tartalmazó kiszerelések esetén a buboréksomagolásra nyomtatott naptáron ellenőrizni tudja, mikor vett be utoljára Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva tablettát.

Ha idő előtt abbahagyja a Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 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.

A Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva szedése során leggyakrabban észlelt mellékhatás a vérzés. A vérzés jelentkezhet gyomor- vagy bélvérzés, bőrvérzés, vérömleny (szokatlan vérzés vagy bőr alatti véraláfutás), orrvérzés, vérvizelés formájában. Néhány esetben a szem bevérzését, koponyaüri vérzést (főleg időseknél), tüdő- vagy ízületi vérzést is jelentettek.

Ha azt tapasztalja, hogy a Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva szedése közben hosszabb ideig tart a vérzés

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

Az egyéb mellékhatások közé tartoznak:

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

Hasmenés, hasi fájdalom, emésztési zavar vagy gyomorégés.

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

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

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

Forgó jellegű szédülés, a mell megnagyobbodása férfiaknál.

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

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

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

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

Emellett kezelőorvosa eltéréseket észlelhet a vér és vizeletvizsgálati eredményeiben.

Mellékhatások bejelentése

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő (Felhasználható, Felh.) 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 gyógyszerével. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva?

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 75 mg/75 mg filmtabletta

A készítmény hatóanyagai a klopidoгрél és az acetilszalicilsav (ASA). Minden tablettát 75 mg klopidoгрélt (hidrogén-szulfát formájában) és 75 mg acetilszalicilsavat tartalmaz.

Egyéb összetevők:

- Tablettamag: mannit (E421), makrogol 6000, mikrokristályos cellulóz, kismértékben szubsztituált hidroxipropilcellulóz, kukoricakeményítő, hidrogénezett ricinusolaj (lásd 2. pont „A Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva hidrogénezett ricinusolajat tartalmaz”), és vízmentes kolloid szilícium-dioxid
- Bevonat: laktóz (tejcukor lásd 2. pont „A Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva laktózt tartalmaz”), hipromellóz (E464), titán-dioxid (E171), triacetin (E1518), sárga vas-oxid (E172)
- Fényesítő anyag: karnauba viasz

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 75 mg/100 mg filmtabletta

A készítmény hatóanyagai a klopidoгрél és az acetilszalicilsav. Minden tablettát 75 mg klopidoгрélt (hidrogén-szulfát formájában) és 100 mg acetilszalicilsavat tartalmaz.

Egyéb összetevők:

- Tablettamag: mannit (E421), makrogol 6000, mikrokristályos cellulóz, kismértékben szubsztituált hidroxipropilcellulóz, kukoricakeményítő, hidrogénezett ricinusolaj (lásd 2. pont „A Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva hidrogénezett ricinusolajat tartalmaz”), és vízmentes kolloid szilícium-dioxid
- Bevonat: laktóz (tejcukor, lásd 2. pont „A Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva laktózt tartalmaz”), hipromellóz (E464), titán-dioxid (E171), triacetin (E1518), vörös vasoxid (E172)
- Fényesítő anyag: karnauba viasz

Milyen a Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 75 mg/75 mg filmtabletta

A Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 75 mg/75 mg filmtabletta (tabletta) sárga, ovális, mindkét oldalán enyhén domború, egyik oldalán „C75”, másik oldalán „A75” bevéséssel.

A Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva-t kartondobozban forgalmazzák:

- 14, 28, 30 és 84 filmtablettát tartalmazó alumínium buboréksomagolásban.
- 30 × 1, 50 × 1, 90 × 1 és 100 × 1 filmtablettát tartalmazó adagonként perforált alumínium buboréksomagolásban.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 75 mg/100 mg filmtabletta

A Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 75 mg/100 mg filmtabletta (tabletta) világos rózsaszínű, ovális, mindkét oldalán enyhén domború, egyik oldalán „C75”, másik oldalán „A100” bevéséssel.

A Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva-t kartondobozban forgalmazzák:

- 14, 28 és 84 filmtablettát tartalmazó alumínium buboréksomagolásban.
- 30 × 1, 50 × 1, 90 × 1 és 100 × 1 filmtablettát tartalmazó adagonként perforált alumínium buboréksomagolásban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

sanofi-aventis groupe

54, rue La Boétie

F-75008 Paris

Franciaország

Gyártó:

Sanofi Winthrop Industrie

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

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

België/Belgique/ Belgien

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

UAB « SANOFI-AVENTIS LIETUVA »

Tel: +370 5 2755224

България

SANOFI BULGARIA EOOD

Тел: +359 (0)2 970 53 00

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.

Tel: +420 233 086 111

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.

Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

Sanofi A/S

Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

Sanofi Malta Ltd.

Tel: +356 21493022

Deutschland

Zentiva Pharma GmbH

Tel: +49 (0)180 20 200 10

Nederland

sanofi-aventis Netherlands B.V.

Tel: +31 20 245 4000

Eesti

sanofi-aventis Estonia OÜ
Tel: +372 627 3488

Ελλάδα

sanofi-aventis AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France

sanofi-aventis France
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

sanofi-aventis Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 600 34 00

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.p.A.
Tel: 800.536 389

Κύπρος

sanofi-aventis Cyprus Ltd.
Τηλ: +357 22 871600

Latvija

sanofi-aventis Latvia SIA
Tel: +371 67 33 24 51

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

sanofi-aventis d.o.o.
Tel: +386 1 560 48 00

Slovenská republika

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 33 100 100

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom

Sanofi
Tel: +44 (0) 845 372 7101

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: < ÉÉÉÉ. hónap >

Egyéb információforrások

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