

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Mylan 75 mg/75 mg филмирани таблетки
Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Mylan 75 mg/100 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Mylan 75 mg/75 mg филмирани таблетки
Всяка филмирана таблетка съдържа 75 mg клопидогрел (clopidogrel) (като хидрогенсулфат) и 75 mg ацетилсалицилова киселина (acetylsalicylic acid) (АСК).

Помощни вещества с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 48 mg лактоза.

Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Mylan 75 mg/100 mg филмирани таблетки
Всяка филмирана таблетка съдържа 75 mg клопидогрел (clopidogrel) (като хидрогенсулфат) и 100 mg ацетилсалицилова киселина (acetylsalicylic acid) (АСК).

Помощни вещества с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 48 mg лактоза и 0,81 mg Алура червено АС.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Mylan 75 mg/75 mg филмирани таблетки
Жълти, елипсоидни, двойноизпъкнали филмирани таблетки, приблизително 14,5 mm x 7,4 mm, с вдлъбнато релефно означение “СА2” от едната страна на таблетката и “М” от другата.

Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Mylan 75 mg/100 mg филмирани таблетки
Розови, елипсоидни, двойноизпъкнали филмирани таблетки, приблизително 14,8 mm x 7,8 mm, с вдлъбнато релефно означение “СА3” от едната страна на таблетката и “М” от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Mylan е показан за вторично предпазване от атеротромботични инциденти при възрастни пациенти, които вече приемат клопидогрел и ацетилсалицилова киселина (АСК). Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Mylan е лекарствен продукт с фиксирана дозова комбинация за продължаване на терапията при:

- Остър коронарен синдром без елевация на ST-сегмента (нестабилна стенокардия или миокарден инфаркт без Q-зъбец), включително пациенти на които е поставен стент след перкутанна коронарна интервенция
- Остър миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента при медикаментозно лекувани пациенти, подходящи за тромболитична терапия

За допълнителна информация вижте точка 5.1.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни и старческа възраст

Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Mylan 75 mg/75 mg филмирани таблетки

Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Mylan трябва да се прилага като единична дневна доза от 75 mg/75 mg.

Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Mylan 75 mg/100 mg филмирани таблетки

Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Mylan трябва да се прилага като единична дневна доза от 75 mg/100 mg.

Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Mylan комбинация с фиксирани дози се използва след започване на терапия с клопидогрел и АСК, прилагани поотделно, и замества отделните продукти клопидогрел и АСК.

- *При пациенти с остър коронарен синдром без елевация на ST-сегмента (нестабилна стенокардия или миокарден инфаркт без Q-зъбец):* Оптималната продължителност на лечението не е официално установена. Данните от клинични изпитвания са в подкрепа на употребата на клопидогрел до 12 месеца, като максимална полза се наблюдава на 3-ия месец (вж. точка 5.1). Ако употребата на Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Mylan се прекрати, пациентите могат да имат полза от продължаване на терапията с единия антитромботичен лекарствен продукт.
- *При пациенти с остър миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента:* лечението трябва да започне възможно най-скоро след началото на симптомите и да бъде продължено поне четири седмици. Ползата от комбинирането на клопидогрел с АСК за повече от четири седмици не е била проучвана при това показание (вж. точка 5.1). Ако употребата на Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Mylan се прекрати, пациентите могат да имат полза от продължаване на терапията с единия антитромботичен лекарствен продукт.

Ако е пропусната доза:

- В рамките на по-малко от 12 часа след определеното за прием време: пациентът трябва да вземе дозата незабавно и след това да приеме следващата доза в определеното за нея време.
- При повече от 12 часа: пациентът трябва да приеме следващата доза в обичайното време и не трябва да удвоява дозата.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на клопидогрел/ацетилсалицилова киселина при деца и юноши под 18-годишна възраст не са установени. Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Mylan не се препоръчва при тази популация.

Бъбречно увреждане

Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Mylan не трябва да се прилага при пациенти с тежко бъбречно увреждане (вж. точка 4.3). Терапевтичният опит е ограничен при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (вж. точка 4.4). Поради това Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Mylan трябва да се прилага с повишено внимание при тези пациенти.

Чернодробно увреждане

Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Mylan не трябва да се прилага при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.3). Терапевтичният опит е ограничен при пациенти с умерено изразено чернодробно заболяване, при които може да има хеморагична диатеза (вж.

точка 4.4). Поради това Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Мулан трябва да се прилага с повишено внимание при тези пациенти.

Начин на приложение

За перорално приложение

Може да се приема със или без храна.

4.3 Противопоказания

Поради наличието на два компонента в лекарствения продукт, Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Мулан е противопоказан в случай на:

- Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Тежко чернодробно увреждане.
- Активно патологично кървене като пептична язва или интракраниална хеморагия.

В допълнение, поради наличието на АСК, употребата му е противопоказана също при:

- Свръхчувствителност към нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) и синдром на астма, ринит и назални полипи. Пациенти с предшестваща мастоцитоза, при които употребата на ацетилсалицилова киселина може да предизвика тежки реакции на свръхчувствителност (включително циркулаторен шок със зачервяване на лицето, хипотония, тахикардия и повръщане).
- Тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <30 ml/min).
- Трети триместър на бременността (вж. точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Кървене и хематологични нарушения

Поради риск от кървене и хематологични нежелани лекарствени реакции, трябва да се има предвид незабавно определяне на кръвната картина и/или други подходящи изследвания, в случай на поява на клинични симптоми, насочващи към кървене по време на лечението (вж. точка 4.8). Като комбинация от две антитромботични средства,

Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Мулан трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти, които може да са изложени на риск от усилено кървене поради травма, хирургична интервенция или други патологични състояния и при пациенти, лекувани с други НСПВС, включително СОХ-2 инхибитори, хепарин, глюкопротеин IIb/IIIa инхибитори, селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRIs), силни индуктори на CYP2C19, тромболитици, или други лекарствени продукти, свързани с риск от кървене, като пентоксифилин (вж. точка 4.5). Пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани за признаци на кървене, включително окултно кървене, особено през първите седмици на лечението и/или след инвазивни кардиологични процедури или хирургична интервенция. Едновременното приложение на Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Мулан с перорални антикоагуланти не се препоръчва, тъй като може да увеличи интензивността на кървене (вж. точка 4.5).

Пациентите трябва да информират лекарите и зъболекарите, че приемат Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Мулан преди насрочване на хирургична манипулация и преди приемането на какъвто и да е нов лекарствен продукт. Когато се обмисля елективна хирургия, трябва да се преразгледа необходимостта от двойна антитромботична терапия и да се обмисли прилагането само на едно антитромботично средство. Ако пациентът трябва временно да спре антитромботичната терапия, Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Мулан трябва да се прекъсне 7 дни преди хирургичната интервенция.

Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Mylan удължава времето на кървене и трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти, които имат нарушения със склонност към кървене (специално стомашно-чревни и вътречни).

Пациентите трябва също да бъдат уведомени, че времето за спиране на кървенето е по-продължително от обичайното при лечение с Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Mylan, а те от своя страна трябва да информират своя лекар за всяко необичайно кървене (локализация или продължителност).

Тромботична тромбоцитопенична пурпура (ТТП)

Случаи на тромботична тромбоцитопенична пурпура (ТТП) са съобщавани много рядко след употреба на клопидогрел, понякога и след краткотрайна експозиция. Тя се характеризира с тромбоцитопения и микроангиопатична хемолитична анемия, придружена с неврологични изменения, бъбречна дисфункция или фебрилитет. ТТП е състояние с потенциално летален изход, изискващо бързо лечение, включително плазмафереза.

Придобита хемофилия

Има съобщения за придобита хемофилия след употреба на клопидогрел. В случаи на потвърдено изолирано удължаване на активираното парциално тромбопластиново време (аРТТ) със или без кървене, трябва да се има предвид придобита хемофилия. Пациентите с потвърдена диагноза придобита хемофилия трябва да се наблюдават и лекуват от специалист и приложението на клопидогрел трябва да се преустанови.

Скорошна преходна исхемична атака или инсулт

При пациенти със скорошна преходна исхемична атака или инсулт, при които има висок риск от повтарящи се исхемични събития е доказано, че комбинацията от АСК и клопидогрел повишава честотата на значителното кървене. Поради това прилагането на такава комбинация извън клиничните ситуации, в които е доказано, че е полезна, трябва да се започва с повишено внимание.

Цитохром P 450 2C19 (CYP2C19)

Фармакогенетика: При пациенти които са слаби CYP2C19 метаболитори, клопидогрел в препоръчителните дози образува по-малко от активния метаболит на клопидогрел и има по-малък ефект върху тромбоцитната функция. Съществуват тестове за идентифициране на CYP2C19 генотипа на пациента.

Тъй като клопидогрел се метаболизира частично до неговия активен метаболит от CYP2C19, се очаква употребата на лекарствени продукти, които инхибират активността на този ензим, да доведе до понижени лекарствени нива на активния метаболит на клопидогрел. Клиничната значимост на това взаимодействие е неясна. Като предпазна мярка не трябва да се използват съпътстващо силни или умерени CYP2C19 инхибитори (вж. точка 4.5 за списък на CYP2C19 инхибитори, вж. също точка 5.2).

Употребата на лекарствени продукти, които индуцират активността на CYP2C19 се очаква да доведе до повишени нива на активния метаболит на клопидогрел и може да увеличи риска от кървене. Като предпазна мярка трябва да се избягва съпътстващата употреба на силни индуктори на CYP2C19 (вж. точка 4.5).

Субстрати на CYP2C8

Необходимо е повишено внимание при пациенти, лекувани едновременно с клопидогрел и лекарствени продукти, субстрати на CYP2C8 (вж. точка 4.5).

Кръстосана реактивност между тиенопиридините

При пациентите трябва да се снесе анамнеза за свръхчувствителност към тиенопиридини (като клопидогрел, тиклопидин, прасугрел), тъй като се съобщава за кръстосана реактивност между

тиенопиридините (вж. точка 4.8). Тиенопиридините могат да причинят леки до тежки алергични реакции, като обрив, ангиоедем или хематологични кръстосани реакции, като тромбоцитопения и неутропения. Пациенти, които са развили предишна алергична реакция и/или хематологична реакция към един тиенопиридин, може да имат повишен риск от развитие на същата или друга реакция към друг тиенопиридин. Препоръчва се наблюдение за признаци на свръхчувствителност при пациенти с известна алергия към тиенопиридинови.

Повишено внимание, поради наличието на АСК

- При пациенти с анамнеза за астма или алергични заболявания, тъй като при тях има повишен риск от реакции на свръхчувствителност
- При пациенти с подагра, тъй като ниските дози АСК повишават концентрацията на урати.
- При деца под 18 годишна възраст има възможна връзка между АСК и синдрома на Reye. Синдромът на Reye е много рядко заболяване, което може да бъде фатално.
- Този лекарствен продукт трябва да се прилага под строго медицинско наблюдение при пациенти с дефицит на глюкозо-6-фосфат дехидрогеназа (Г6ФД) поради риск от хемолиза (вж. точка 4.8).
- Алкохолът може да повиши риска от стомашно-чревно увреждане, когато се приема с АСК. Пациентите трябва да бъдат консултирани относно риска от стомашно-чревно увреждане и кървене по време на прием на клопидогрел плюс АСК с алкохол, особено ако консумацията на алкохол е хронична или тежка (вж. точка 4.5).

Стомашно-чревни

Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Mylan трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с анамнеза за пептична язва или гастроинтестинална хеморагия или леки симптоми от страна на горния дял на стомашно-чревния тракт, тъй като те може да се дължат на стомашна улцерация, която да доведе до стомашно кървене. Може да се проявят стомашно-чревни нежелани реакции, включващи стомашна болка, киселини, гадене, повръщане и кървене от стомашно-чревния тракт. Леки симптоми от страна на стомашно-чревния тракт като диспепсия, са чести и могат да се проявят по всяко време на терапията. Лекарите трябва да внимават за признаци на улцерация и кървене от стомашно-чревния тракт, дори при отсъствие на предишни стомашно-чревни симптоми. Пациентите трябва да бъдат предупредени за признаците и симптомите на стомашно-чревни нежелани реакции и какви стъпки да бъдат предприети, ако те се проявят (вж. точка 4.8).

При пациенти, които приемат едновременно никорандил и НСПВС, включително АСК и LAS съществува повишен риск от тежки усложнения, като стомашно-чревна язва, перфорация и кръвоизлив (вж. точка 4.5).

Помощни вещества

Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Mylan съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Този лекарствен продукт съдържа по малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Mylan 75 mg/100 mg филмирани таблетки съдържа Алура червено АС, който може да причини алергични реакции.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Лекарствени продукти, свързани с риск от кървене

Съществува повишен риск от кървене поради потенциалния адитивен ефект. Съпътстващото

приложение на лекарствени продукти, свързани с риск от кървене трябва да се извършва с повишено внимание (вж. точка 4.4).

Перорални антикоагуланти

Съпътстващото приложение на Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Мулан с перорални антикоагуланти не се препоръчва, тъй като може да се увеличи интензивността на кървене (вж. точка 4.4). Въпреки, че приложението на клопидогрел 75 mg/дневно не променя фармакокинетиката на S-варфарин или Международното Нормализирано Съотношение (INR) при пациенти, получаващи продължителна терапия с варфарин, едновременното приложение на клопидогрел с варфарин повишава риска от кървене поради независими ефекти върху хемостазата.

Глюкопротеин IIb/IIIa инхибитори

Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Мулан трябва се прилага с повишено внимание при пациенти, които приемат съпътстващо глюкопротеин IIb/IIIa инхибитори (вж. точка 4.4).

Хепарин

В клинично проучване при здрави индивиди клопидогрел не налага промяна на дозата на хепарин, нито променя ефекта му върху коагулацията. Едновременното приложение с хепарин няма ефект върху потискането на тромбоцитната агрегация, предизвикано от клопидогрел. Възможно е фармакодинамично взаимодействие между Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Мулан и хепарин, водещо до повишен риск от кървене. Следователно, съпътстващата им употреба трябва да става с повишено внимание (вж. точка 4.4).

Тромболитици

Безопасността на съпътстващото приложение на клопидогрел, фибрин или не-фибрин специфични тромболитични средства и хепарин е оценена при пациенти с остър миокарден инфаркт. Честотата на клинично значимото кървене е била сходна с тази, наблюдавана при едновременно приложение на тромболитични средства и хепарин с АСК (вж. точка 4.8). Безопасността на съпътстващото приложение на клопидогрел/ацетилсалицилова киселина с други тромболитични средства не е официално установена и то трябва да се предприема с повишено внимание (вж. точка 4.4).

НСПВС

В клинично проучване, проведено при здрави доброволци, съпътстващото приложение на клопидогрел и напроксен повишава окултните стомашно-чревни кръвоизливи. Следователно, съпътстващото приложение на НСПВС, включително Cox-2 инхибитори не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Експериментални данни предполагат, че ибупрофен може да инхибира ефекта на ниската доза аспирин върху тромбоцитната агрегация, когато се прилагат съпътстващо. Въпреки това ограничеността на тези данни и несигурността относно екстраполацията на *ex vivo* данни към клиничната ситуация означава, че не могат да бъдат направени категорични заключения за редовната употреба на ибупрофен и не би следвало да се очаква клинично значим ефект при нередовна употреба на ибупрофен (вж. точка 5.1).

Метамизол

Метамизол може да намали ефекта на АСК върху тромбоцитната агрегация при едновременно приложение. Следователно, тази комбинация трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, приемащи ниска доза АСК за кардиопротекция.

SSRIs

Тъй като SSRIs повлияват тромбоцитната активация и повишават риска от кървене, съпътстващото приложение на SSRIs с клопидогрел трябва да става с повишено внимание.

Друго съпътстващо лечение с клопидогрел

Индуктори на CYP2C19

Тъй като клопидогрел се метаболизира до неговия активен метаболит частично от CYP2C19, очаква се употребата на лекарствени продукти, които индуцират активността на този ензим, да доведе до повишени нива на активния метаболит на клопидогрел.

Рифампицин силно индуцира CYP2C19, което води както до повишени нива на активния метаболит на клопидогрел, така и до инхибиране на тромбоцитите, което в частност може да увеличи риска от кървене. Като предпазна мярка трябва да се избягва съпътстващата употреба на силни индуктори на CYP2C19 (вж. точка 4.4).

Инхибитори на CYP2C19

Тъй като клопидогрел се метаболизира частично от CYP2C19 до неговия активен метаболит, очаква се употребата на лекарствени продукти, които инхибират активността на този ензим, да доведе до понижени лекарствени нива на активния метаболит на клопидогрел. Клиничната значимост на това взаимодействие е неясна. Като предпазна мярка не трябва да се използват съпътстващо силни или умерени CYP2C19 инхибитори (вж. точки 4.4 и 5.2).

Лекарствените продукти, които са силни или умерени инхибитори на CYP2C19 включват например омепразол и езомепразол, флувоксамин, флуоксетин, моклобемид, вориконазол, флуконазол, тиклопидин, карбамазепин и ефавиренц.

Инхибитори на протонната помпа (PPI)

Омепразол 80 mg веднъж дневно, приложен по едно и също време с клопидогрел или с интервал от 12 часа между приложенията на двете лекарства, намалява експозицията на активния метаболит с 45% (натоварваща доза) и 40% (поддържаща доза). Намалението е свързано с 39% (натоварваща доза) и 21% (поддържаща доза) понижаване на инхибирането на тромбоцитната агрегация. Очаква се езомепразол да показва подобно взаимодействие с клопидогрел.

Съобщавани са противоречиви данни от клиничните заключения за това фармакокинетично (ФК)/фармакодинамично (ФД) взаимодействие от гледна точка на значими сърдечно-съдови събития и от обсервационни и от клинични проучвания. Като предпазна мярка съпътстващата употреба на омепразол или езомепразол трябва да се избягва (вж. точка 4.4).

Наблюдавано е по-слабо изразено понижено взаимодействие на метаболитната експозиция с пантопризол или лансопризол.

Плазмените концентрации на активния метаболит са понижени с 20% (натоварваща доза) и с 14% (поддържаща доза) по време на съпътстващо лечение с пантопризол 80 mg веднъж дневно. Това е свързано с понижено взаимодействие на средното инхибиране на тромбоцитната агрегация с 15% и 11% съответно. Тези резултати показват, че клопидогрел може да се прилага с пантопризол.

Няма доказателства, че други лекарствени продукти, намаляващи стомашната киселинност като H₂ блокери или антиацидите повлияват антитромбоцитната активност на клопидогрел.

Антиретровирусна терапия (АРТ), комбинирана с фармакокинетичен енансер: пациенти с HIV, лекувани с антиретровирусна терапия (АРТ), комбинирана с фармакокинетичен енансер, са изложени на висок риск от съдови събития.

Наблюдавана е значително намалена тромбоцитна инхибиция при пациенти с HIV, лекувани с АРТ, подсилена с ритонавир или кобицистат. Въпреки че клиничното значение на тези находки е несигурно, има спонтанни съобщения за HIV-инфектирани пациенти, лекувани с АРТ, подсилена с ритонавир, които са получили повторно оклузивни събития след възстановяване

на проходимостта или са претърпели тромботични събития при натоварваща схема на лечение с клопидогрел. Средната тромбоцитна инхибиция може да бъде намалена при съпътстваща употреба на клопидогрел и ритонавир. Следователно, съпътстващата употреба на клопидогрел с подсилени АРТ терапии не се препоръчва.

Други лекарствени продукти

За изследване на потенциални фармакодинамични и фармакокинетични (ФК) взаимодействия на клопидогрел с други съпътстващо прилагани лекарствени продукти са проведени значителен брой клинични проучвания. Не са наблюдавани клинично значими фармакодинамични взаимодействия, когато клопидогрел е прилаган едновременно с атенолол, нифедипин, или с атенолол и нифедипин заедно. Освен това фармакодинамичната активност на клопидогрел не се повлиява значимо при едновременно приложение с фенобарбитал или естроген.

Фармакокинетиката на дигоксин или теофилин не се променя при едновременно приложение с клопидогрел. Антиацидите не променят степента на абсорбция на клопидогрел.

Данни от проучването CAPRIE показват, че фенитоин и толбутамид, които се метаболизират от CYP2C9 безопасно могат да се прилагат едновременно с клопидогрел.

Лекарствени продукти, субстрати на CYP2C8: Показано е, че клопидогрел повишава експозицията на репаглинид при здрави доброволци. *In vitro* проучвания показват, че повишаването на експозицията на репаглинид се дължи на инхибиране на CYP2C8 от глюкуроновия метаболит на клопидогрел. Поради риска от повишаване на плазмените концентрации, съпътстващото приложение на клопидогрел и лекарства, които се елиминират предимно чрез CYP2C8 метаболизъм (напр. репаглинид, паклитаксел), трябва да се предприема с повишено внимание (вж. точка 4.4).

Розувастатин: Установено е, че клопидогрел повишава експозицията на розувастатин при пациентите 1,4 пъти (AUC) без ефект върху C_{max} след многократно прилагане на доза 75 mg клопидогрел.

Друго съпътстващо лечение с АСК

Съобщени са взаимодействия на следните лекарствени продукти с АСК:

Урикозурици (бензбромарон, пробенецид, сулфинпиразон)

Необходимо е повишено внимание, тъй като АСК може да инхибира ефекта на урикозуричните средства чрез конкурентно елиминиране на пикочната киселина.

Метотрексат

Поради наличието на АСК, метотрексат, прилаган в дози по-високи от 20 mg/седмично трябва да бъде използван с повишено внимание с Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Mylan, тъй като може да се инхибира бъбречния клирънс на метотрексат, което може да доведе до костно-мозъчна токсичност.

Тенофовир

Съпътстващото приложение на тенофовир дизопроксил фумарат и НСПВС може да увеличи риска от бъбречна недостатъчност.

Валпроева киселина

Съпътстващото приложение на салицилати с валпроева киселина може да доведе до намалено свързване на валпроевата киселина с протеините и инхибиране на метаболизма на валпроевата киселина, в резултат на което се повишават серумните нива на общата и свободна валпроева киселина.

Ваксина срещу варицела

Препоръчва се на пациентите да не се дават салицилати за период от шест седмици след прилагане на ваксина срещу варицела. Има случаи на поява на синдром на Reye след употреба на салицилати по време на инфекция с варицела (вж. точка 4.4).

Ацетазоламид

Препоръчва се повишено внимание при едновременно приложение на салицилати с ацетазоламид, тъй като има повишен риск от метаболитна ацидоза.

Никорандил

При пациенти, които приемат съпътстващо никорандил и НСПВС, включително АСК и LAS съществува повишен риск от тежки усложнения, като стомашно-чревна язва, перфорация и кръвоизлив (вж. точка 4.4).

Други взаимодействия с АСК

Съобщавани са също взаимодействия със следните лекарствени продукти с по-високи (противовъзпалителни) дози на АСК: инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим (АСЕ), фенитоин, бета блокери, диуретици и перорални хипогликемични средства.

Алкохол

Алкохолът може да повиши риска от стомашно-чревно увреждане, когато се приема с АСК. Пациентите трябва да бъдат консултирани относно риска от стомашно-чревно увреждане и кървене по време на прием на клопидогрел плюс АСК с алкохол, особено ако консумацията на алкохол е постоянна или тежка (вж. точка 4.4).

Други взаимодействия с клопидогрел и АСК

Повече от 30 000 пациенти са включени в клинични проучвания с клопидогрел плюс АСК на поддържащи дози по-ниски или равни на 325 mg, и получаващи редица съпътстващо прилагани лекарствени продукти, включително диуретици, бета блокери, АСЕ инхибитори, калциеви антагонисти, холестерол-понижаващи средства, коронарни вазодилататори, антидиабетни средства (включително инсулин), антиепилептични средства и антагонисти на GР1b/IIIa рецепторите, без данни за клинично значими нежелани взаимодействия.

Отделно от специфичната информация за взаимодействия с лекарствени продукти, описана по-горе, проучвания за взаимодействия с Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Мулан и някои лекарствени продукти, едновременно прилагани при пациенти с атеротромботично заболяване, не са провеждани.

Както и при други перорални P2Y12 инхибитори, едновременното приложение на опиоидни агонисти има потенциал да забави и намали абсорбцията на клопидогрел вероятно поради забавено изпразване на стомаха. Клиничното значение не е известно. Трябва да се обмисли употребата на парентерално антитромбоцитно средство при пациенти с остър коронарен синдром, изискващи едновременно приложение на морфин или други опиоидни агонисти.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма клинични данни за експозиция на клопидогрел/ацетилсалицилова киселина по време на бременност. Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Мулан не трябва да се използва по време на първите два триместъра на бременността, освен ако клиничното състояние на жената не налага лечение с клопидогрел/АСК.

Поради наличието на АСК, Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Мулан е противопоказан по време на третия триместър на бременността.

Клопидогрел:

Тъй като няма клинични данни за експозиция на клопидогрел по време на бременност, като предпазна мярка е за предпочитане да не се използва клопидогрел по време на бременност.

Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3).

АСК:

Ниски дози (до 100 mg/дневно):

Клиничните проучвания показват, че дози до 100 mg/дневно за ограничена акушерска употреба, която изисква специализирано наблюдение, са безопасни.

Дози от 100-500 mg/дневно:

Има недостатъчен клиничен опит относно употребата на дози, надвишаващи 100 mg/дневно до 500 mg/дневно. Поради това препоръките по-долу за дози от 500 mg/дневно и по-големи са приложими също и за този дозов диапазон.

Дози от 500 mg/дневно и по-големи:

Инхибирането на простагландиновата синтеза може да повлияе неблагоприятно бременността и/или ембрионалното/феталното развитие. Данни от епидемиологичните проучвания предполагат повишен риск от спонтанен аборт и сърдечни малформации и гастросхизис след прилагане на инхибитори на простагландиновата синтеза в ранна бременност. Абсолютният риск от сърдечно-съдови малформации е повишен от по-малко от 1% до приблизително 1,5%. Предполага се, че рискът се увеличава с дозата и продължителността на терапията. При животни прилагането на инхибитори на простагландиновата синтеза показва репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). До 24^{та} седмица след аменореята (5^{ти} месец на бременността), ацетилсалицилова киселина не трябва да се прилага, освен ако не е крайно необходимо. Ако ацетилсалицилова киселина се прилага на жена, опитваща да зачене или преди 24^{та} седмица след аменореята (5^{ти} месец на бременността), дозата трябва да бъде колкото е възможно по-ниска, а продължителността на лечението – колкото е възможно по-кратка.

От началото на шестия месец на бременността, всички инхибитори на простагландиновата синтеза могат да изложат:

- фетуса на:
 - кардиопулмонална токсичност (с преждевременно затваряне на дуктус артериозус и пулмонална хипертония);
 - бъбречна дисфункция, която може да прогресира до бъбречна недостатъчност с олигохидроамнион;
- майката и новороденото, в края на бременността, на:
 - възможно удължаване времето на кървене, антиагрегантен ефект, който може да се прояви дори при много ниски дози;
 - потискане на маточните контракции, водещо до закъсняване на раждането или по-продължително раждане.

Кърмене

Не е известно дали клопидогрел се екскретира в кърмата. Проучванията при животни показват екскреция на клопидогрел в млякото. Известно е, че АСК се екскретира в ограничени количества в кърмата. Кърменето трябва да се преустанови по време на лечение с Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Mylan.

Фертилитет

Няма данни по отношение на фертилитета при клопидогрел/ацетилсалицилова киселина. При проучвания при животни клопидогрел не е показал влияние върху фертилитета. Не е известно

дали дозата на АСК в Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Мулан повлиява фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Мулан не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Безопасността на клопидогрел е оценена при повече от 42 000 пациенти, които са участвали в клинични проучвания, включващи над 30 000 пациенти, лекувани с клопидогрел плюс АСК, и над 9 000 пациенти, лекувани за 1 година или повече. Клинично значимите нежелани лекарствени реакции, наблюдавани в четири големи проучвания, проучването CAPRIE (проучване, сравняващо клопидогрел самостоятелно с АСК) и проучванията CURE, CLARITY и COMMIT (проучвания, сравняващи клопидогрел плюс АСК с АСК самостоятелно) са обсъдени по-долу. Като цяло, клопидогрел 75 mg/дневно е сходен с АСК 325 mg/дневно в CAPRIE независимо от възрастта, пола и расата. В допълнение към опита от клиничните проучвания, нежелани лекарствени реакции са съобщавани и спонтанно.

Кървенето е най-често съобщаваната реакция както при клиничните проучвания, така и при постмаркетинговия опит, където е съобщавана най-често през първия месец на лечението.

В CAPRIE, при пациенти, лекувани с клопидогрел или АСК, общата честота на кървене е 9,3%. Честотата на тежките случаи е сходна при клопидогрел и при АСК.

В CURE не е наблюдаван по-голям брой на случаи на значително кървене с клопидогрел плюс АСК през първите 7 дни след коронарен байпас при пациенти, които са спрели терапията повече от пет дни преди операцията. При пациенти, останали на терапия в продължение на 5 дни след коронарния байпас, честотата на случаите е била 9,6% за клопидогрел плюс АСК, и 6,3% само за АСК.

В CLARITY е наблюдавано общо увеличение на случаите на кървене в групата на клопидогрел плюс АСК спрямо групата на АСК самостоятелно. Честотата на значително кървене при групите е сходна. Това е наблюдавано и в подгрупите от пациенти, определени по характеристики на изходно ниво и вида на фибринолитичното или хепариново лечение.

В COMMIT, общата честота на нецеребрално значително кървене или церебрално кървене е ниска и сходна и при двете групи.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите лекарствени реакции, които възникват при самостоятелно приложение на клопидогрел, при самостоятелно приложение на АСК или при клопидогрел в комбинация с АСК по време на клиничните проучвания или съобщени спонтанно, са представени в таблицата по-долу. Тяхната честота е определена въз основа на следната конвенция: чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Във всеки системно-органен клас, нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системо-органен клас	Чести	Нечести	Редки	Много редки, с неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система		Тромбоцитопения, левкопения, еозинофилия	Неутропения, включително тежка неутропения	Тромботична тромбоцитопенична пурпура (ТТП) (вж. точка 4.4), костно-мозъчна недостатъчност*, апластична анемия, панцитопения, бицитопения*, агранулоцитоза, тежка тромбоцитопения, придобита хемофилия А, гранулоцитопения, анемия, хемолитична анемия при пациенти с дефицит на глюкозо-6-фосфат дехидрогеназа (Г6ФД)* (вж. точка 4.4)
Сърдечни нарушения				Синдром на Kounis (вазоспастична алергична ангина / алергичен миокарден инфаркт) във връзка с реакция на свръхчувствителност към ацетилсалицилова киселина* или клопидогрел**
Нарушения на имунната система				Анафилактичен шок*, серумна болест, анафилactoидни реакции, кръстосано реактивна лекарствена свръхчувствителност между тиенопиридините (като тиклопидин, прасугрел) (вж. точка 4.4)**, инсулин автоимунен синдром, който може да доведе до тежка хипогликемия, особено при пациенти с HLA DRA4 подтип (почест при японската популация)**, влошаване на алергични симптоми на хранителна алергия*
Нарушения на метаболизма и храненето				Хипогликемия*, подагра* (вж. точка 4.4)
Психични нарушения				Халюцинации, обърканост
Нарушения на нервната система		Интракраниално кървене (съобщени са няколко случая с летален изход, особено в старческа възраст), главоболие, парестезия, замаяност		Нарушения във вкусовите възприятия, агеузия
Нарушения на очите		Кръвоизлив в очите (конюнктивата, окото, ретината)		
Нарушения на ухото и лабиринта			Вертиго	Загуба на слуха* или тинитус*

Системо-органен клас	Чести	Нечести	Редки	Много редки, с неизвестна честота
Съдови нарушения	Хематом			Сериозна хеморагия, кървене от оперативна рана, васкулит (включително пурпура на Henoch-Schönlein*), хипотония
Респираторни, гръдни и медиастинални и нарушения	Епистаксис			Кръвоизливи в дихателната система, (хемоптиза, белодробна хеморагия), бронхоспазъм, интерстициален пневмонит, некардиогенен белодробен оток при хронична употреба и във връзка с реакция на свръхчувствителност, причинена от ацетилсалицилова киселина*, еозинофилна пневмония
Стомашно-чревни нарушения	Стомашно-чревна хеморагия, диария, коремна болка, диспепсия	Стомашна язва и дуоденална язва, гастрит, повръщане, гадене, запек, флатуленция	Ретро-перитонеална хеморагия	Стомашно-чревна и ретроперитонеална хеморагия с летален изход, панкреатит. Нарушения на горните отдели на стомашно-чревния тракт (езофагит, язви на хранопровода, перфорация, ерозивен гастрит, ерозивен дуоденит); гастродуоденална язва/перфорация)*; нарушения на долните отдели на стомашно-чревния тракт (язви на тънкото [йеюnum и илеум] и дебелото [колон и ректум] черво, колит и чревна перфорация)*; симптоми от страна на горния дял на гастроинтестиналния тракт* като гастралгия (вж. точка 4.4); тези, свързани с АСК стомашно-чревни реакции, могат или не могат да бъдат свързани с кръвоизлив и може да се появят при всяка доза ацетилсалицилова киселина и при пациенти със или без предупредителни симптоми или предишна анамнеза за сериозни стомашно-чревни събития*. Колит (включително улцерозен или лимфоцитен колит), стоматит, остър панкреатит във връзка с реакция на свръхчувствителност към ацетилсалицилова киселина*
Хепато-билиарни нарушения				Остра чернодробна недостатъчност, чернодробно увреждане, главно хепатоцелуларно*, хепатит, повишаване на чернодробните ензими*, отклонения в чернодробните функционални тестове, хроничен хепатит*

Системо-органен клас	Чести	Нечести	Редки	Много редки, с неизвестна честота
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Образуване на синини	Обрив, сърбеж, кожни кръвоизливи (пурпура)		Булозен дерматит (токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson, еритема мултиформе), остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP), ангиоедем, лекарствено индуциран синдром на свръхчувствителност, лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), еритематозен или ексфолиативен обрив, уртикария, екзема, лихен планус, фиксиран обрив*
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата			Гинекомастия	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан				Кръвоизливи в мускулно-скелетната система (хемартроза), артрит, артралгия, миалгия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Хематурия		Бъбречна недостатъчност*, остро бъбречно увреждане (особено при пациенти със съществуващо бъбречно увреждане, сърдечна декомпенсация, нефритен синдром или съпътстващо лечение с диуретици)*, гломерулонефрит, повишен креатинин в кръвта
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Кръвоизлив на мястото на инжектиране			Висока температура, оток*
Изследвания		Удължено време на кървене, понижен брой неутрофили, понижен брой тромбоцити		

* Данни, съобщени в публикуваната информация за АСК с неизвестна честота.

** Данни, свързани с клопидогрел с неизвестна честота

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез [национална система за съобщаване, посочена в Приложение V*](#).

4.9 Предозиране

Клопидогрел

Предозирането в резултат на прилагане на клопидогрел може да доведе до удължено време на кървене и последващите усложнения от кървенето. Ако възникне кървене, трябва да се има предвид подходяща терапия. Не е открит антидот на фармакологичната активност на клопидогрел. Ако е необходима незабавна корекция на удълженото време на кървене, трансфузията на тромбоцитна маса може да противодейства на ефектите на клопидогрел.

АСК

Следните симптоми са свързани с умерена интоксикация: замаяност, главоболие, тинитус, обрканост и стомашно-чревни симптоми (гадене, повръщане и стомашна болка).

При тежка интоксикация, настъпват сериозни нарушения в алкално-киселинното равновесие. Първоначалната хипервентилация води до респираторна алкалоза. В следствие настъпва респираторна ацидоза като резултат от потискащия ефект върху респираторния център. Възниква също и метаболитна ацидоза поради наличието на салицилати. При положение, че при деца, кърмачета и малки деца интоксикацията често се забелязва едва в късен етап, обикновено при тях вече е настъпил етапа на ацидоза.

Могат да възникнат също следните симптоми: хипертермия и изпотяване, водещи до дехидратация, безпокойство, конвулсии, халюцинации и хипогликемия. Потискането на нервната система може да доведе до кома, сърдечно-съдов колапс и респираторен арест. Леталната доза на ацетилсалицилова киселина е 25-30 g. Плазмени концентрации на салицилати над 300 mg/l (1,67 mmol/l) предполагат интоксикация.

Предозирането с комбинация с фиксирани дози АСК/клопидогрел може да е свързано със засилено кървене и последващи усложнения от кървенето, дължащи се на фармакологичното действие на клопидогрел и АСК.

Може да настъпи некардиогенен белодробен оток при остро или постоянно предозиране на ацетилсалицилова киселина (вж. точка 4.8).

Необходимо е приемане в болница, ако е била погълната токсична доза. При умерена интоксикация, може да се направи опит за предизвикване на повръщане; ако е неуспешен, показан е стомашен лаваж. Прилагат се активен въглен (адсорбент) и натриев сулфат (лаксатив). Показано е алкализиране на урината (250 mmol натриев бикарбонат за 3 часа) като се наблюдава рН на урината. Предпочитано лечение за тежка интоксикация е хемодиализа. Другите признаци на интоксикация се третират симптоматично.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антитромботични средства, инхибитори на тромбоцитната агрегация, с изключение на хепарин, АТС код: B01AC30.

Механизъм на действие

Клопидогрел е предлекарство, един от чийто метаболити е инхибитор на тромбоцитната агрегация. Клопидогрел трябва да се метаболизира от CYP450 ензимите до получаване на активния метаболит, който инхибира тромбоцитната агрегация. Активният метаболит на клопидогрел селективно инхибира свързването на аденозин дифосфат (АДФ) към тромбоцитния P2Y₁₂ рецептор и последващата АДФ-медирана активация на гликопротеин GPIIb/IIIa комплекса, като по този начин инхибира тромбоцитната агрегация. Поради необратимото свързване, тромбоцитите с експозиция остават засегнати до края на своя живот

(приблизително 7-10 дни) и възстановяване на нормалната тромбоцитна функция настъпва при следващото поколение тромбоцити. Тромбоцитната агрегация, предизвикана от други агонисти, освен АДФ, също се инхибира чрез блокиране на увеличената тромбоцитната активация от освободения АДФ.

Тъй като активният метаболит се образува чрез СУР450 ензимите, някои от които са полиморфни или са обект на инхибиране от други лекарствени продукти, не всички пациенти ще имат достатъчно инхибиране на тромбоцитната агрегация.

Фармакодинамични ефекти

Многократното прилагане на клопидогрел 75 mg дневно води до значително инхибиране на АДФ-индуцираната тромбоцитна агрегация от първия ден, което прогресивно нараства и достига стационарно състояние между 3 и 7 ден. При стационарно състояние средното ниво на инхибиране, наблюдавано при 75 mg дневно е между 40% и 60%. Тромбоцитната агрегация и времето на кървене постепенно се връщат към изходните стойности, обикновено 5 дни след прекъсване на лечението.

Ацетилсалициловата киселина инхибира тромбоцитната агрегация чрез необратимо инхибиране на простагландин циклооксигеназата и това инхибира образуването на тромбоксан А₂, индуктор на тромбоцитната агрегация и вазоконстрикцията. Този ефект трае колкото живота на тромбоцитите.

Експериментални данни предполагат, че ибупрофен може да инхибира ефекта на ниската доза аспирин върху тромбоцитната агрегация, когато се прилагат едновременно. В едно проучване, когато единична доза ибупрофен 400 mg се взема в рамките на 8 часа преди или до 30 минути след прилагане на аспирин с незабавно освобождаване (81 mg), се наблюдава намален ефект на АСК върху образуването на тромбоксан или тромбоцитната агрегация. Въпреки това ограничеността на тези данни и несигурността относно екстраполацията на *ex vivo* данни към клиничната ситуация означава, че не могат да бъдат направени категорични заключения за редовната употреба на ибупрофен, и не би следвало да се очаква клинично значим ефект при случайна употреба на ибупрофен.

Клинична ефикасност и безопасност

Безопасността и ефикасността на клопидогрел плюс АСК е оценена в три двойнослепи проучвания, в които са включени над 61 900 пациенти: проучванията CURE, CLARITY и COMMIT, сравняващи клопидогрел плюс АСК спрямо АСК самостоятелно, и двата вида лечение са давани в комбинация с друга стандартна терапия.

Проучването CURE включва 12 562 пациенти с остър коронарен синдром без елевация на ST сегмента (нестабилна стенокардия или миокарден инфаркт без Q зъбец) и наличието в първите 24 часа от началото на последния епизод на гръдна болка или симптоми в резултат на исхемия. Пациентите трябва да имат ЕКГ промени, съответстващи на новопоявила се исхемия или повишени сърдечни ензими или тропонин I или T, в стойности поне два пъти по-високи от горна граница на нормата. Пациентите са рандомизирани на клопидогрел (300 mg натоварваща доза, последвана от 75 mg дневно, N = 6 259) плюс АСК (75-325 mg веднъж дневно) или АСК самостоятелно (N=6 303), (75-325 mg веднъж дневно) и други стандартни терапии. Пациентите са лекувани до 1 година. В проучването CURE, 823 (6,6%) пациенти са получавали едновременно и GPII/IIIa рецепторни антагонисти. Хепарин е прилаган при повече от 90% от пациентите, като относителната честота на кървене между клопидогрел плюс АСК и АСК самостоятелно не е била значимо повлияна от съпътстващата терапия с хепарин.

Броят на пациентите, при които се стига до първичната крайна точка [сърдечно-съдова смърт (CV), миокарден инфаркт (MI) или инсулт] са 582 (9,3%) в групата на клопидогрел плюс АСК

и 719 (11,4%) в групата на АСК, намаляване на относителния риск с 20% (RRR) (95% CI: 10-28%; $p = 0,00009$) в групата на клопидогрел плюс АСК [17% намаляване на относителния риск при консервативно лечение на пациентите, 29% при направена перкутанна транслуминална коронарна ангиопластика (PTCA) със или без стент и 10% при направен коронарно артериален байпас (CABG)]. Нови сърдечносъдови инциденти (първична крайна точка) са предотвратени, с намаляване на относителния риск с 22% (CI: 8,6, 33,4), 32% (CI: 12,8, 46,4), 4% (CI: -26,9, 26,7), 6% (CI: -33,5, 34,3) и 14% (CI: -31,6, 44,2), съответно през 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 и 9-12 месечни интервали на проучването. След третия месец на лечение, ползата наблюдавана в групата на клопидогрел плюс АСК не нараства повече, но риска от хеморагия остава (вж. точка 4.4).

Употребата на клопидогрел при проучването CURE е свързана с намаляване на необходимостта от тромболитична терапия (RRR = 43,3%; CI: 24,3%, 57,5%) и GPIIb/IIIa инхибитори (RRR = 18,2%; CI: 6,5%, 28,3%).

Броят на пациентите, при които се стига до ко-първичната крайна точка (CV смърт, MI, инсулт или рефрактерна исхемия) е 1 035 (16,5%) в групата на клопидогрел плюс АСК и 1 187 (18,8%) в групата на АСК, намаляване на относителния риск с 14% (95% CI 6%-21%, $p=0,0005$) в групата на клопидогрел плюс АСК. Тази полза се дължи предимно на статистически значимото понижаване на честотата на миокардния инфаркт [287 (4,6%) при групата на клопидогрел плюс АСК и 363 (5,8%) при групата на АСК]. Не е наблюдаван ефект върху честотата на рехоспитализацията при нестабилна стенокардия.

Резултатите, получени при популациите с различни характеристики (напр. нестабилна стенокардия или MI без Q зъбец, ниска до висока степен на риск, диабет, необходимост от реваскуларизация, възраст, пол и т.н.) са сходни с резултатите от първичните анализи. Поспециално, в *post-hoc* анализ при 2 172 пациенти (17% от цялата CURE популация), на които им е поставен стент (Stent-CURE), данните показват, че клопидогрел сравнен с плацебо, демонстрира значимо RRR от 26,2% в полза на клопидогрел за ко-първичната крайна точка (CV смърт, MI, инсулт) и също значимо RRR от 23,9% за втората ко-първична крайна точка (CV смърт, MI, инсулт или рефрактерна исхемия). Освен това, профилът на безопасност на клопидогрел при тази подгрупа пациенти не предизвиква някакво особено безпокойство. Следователно, резултатите от тази подгрупа са в съответствие с общите резултати от проучването.

При пациенти с остър MI с елевация на ST-сегмента, ефикасността и безопасността на клопидогрел е била оценена в 2 рандомизирани, плацебо-контролирани, двойно-слепи проучвания, CLARITY и COMMIT.

Проучването CLARITY включва 3 491 пациенти с начало на MI със ST елевация в рамките на последните 12 часа и запланувано тромболитично лечение. Пациентите са получили клопидогрел (300 mg натоварваща доза, последвана от 75 mg/ден, $n=1 752$) плюс АСК или АСК самостоятелно ($n=1 739$), (150 до 325 mg като натоварваща доза, последвана от 75 до 162 mg/ден), фибринолитично средство, и когато е било подходящо, хепарин. Пациентите са проследени за 30 дни. Първичната крайна точка е комбинирана поява на запушена артерия, свързана с инфаркта на ангиограмата преди изписването, или смърт, или повторен MI преди коронарната ангиография. При пациенти, при които не е правена ангиография, първичната крайна точка е смърт или повторен миокарден инфаркт до Ден 8 или до изписването. Популацията пациенти е включвала 19,7% жени и 29,2% пациенти ≥ 65 години. Общо 99,7% от пациентите са получили фибринолитици (фибрин специфични: 68,7%, не-фибрин специфични: 31,1%), 89,5% хепарин, 78,7% бета блокери, 54,7% ACE инхибитори и 63% статини.

Петнадесет процента (15,0%) от пациентите в групата на клопидогрел плюс АСК и 21,7% в групата на терапия с АСК самостоятелно са достигнали първичната крайна точка, която представлява абсолютно намаление от 6,7% и 36% относително намаление в полза на клопидогрел (95% CI: 24, 47%; $p < 0,001$), главно свързано с намаление на случаите на

запушени артерии, свързани с инфаркта. Тази полза е била налице и във всички предварително определени подгрупи на пациентите по възраст и пол, локализация на инфаркта и вида на използваното фибринолитично лечение или хепарин.

Проучването с 2x2 факториален дизайн, COMMIT, включва 45 852 пациенти с начало на симптоми, будещи съмнение за МИ, подкрепени с патологични отклонения в ЕКГ, (напр. ST елевация, ST депресия или ляв бедрен блок) в рамките на последните 24 часа. Пациентите са получили клопидогрел (75 mg/ден, n=22 961) плюс АСК (162 mg/ден), или АСК самостоятелно (162 mg/дневно) (n=22 891), за 28 дни или до изписване от болницата. Ко-първичните крайни точки са смърт по всякаква причина и първа поява на реинфаркт, инсулт или смърт. Популацията е включвала 27,8% жени, 58,4% пациенти ≥ 60 години (26% ≥ 70 години) и 54,5% пациенти, които са получили фибринолитици.

Клопидогрел плюс АСК значимо намалява относителния риск от смърт по всякаква причина със 7% ($p = 0,029$), и относителния риск на комбинацията от повторен инфаркт, инсулт или смърт с 9% ($p = 0,002$), което представлява абсолютно намаление съответно от 0,5% и 0,9%. Тази полза е налице независимо от възраст, пол, със или без фибринолитици, и е наблюдавана още в първите 24 часа.

Деескалация на P2Y₁₂ рецепторни инхибитори при ACS

Преминаването от по-мощен P2Y₁₂ рецепторен инхибитор към клопидогрел в комбинация с аспирин след остра фаза при ACS е оценено в две рандомизирани, спонсорирани от изследователя проучвания (investigator-sponsored studies, ISS) - TOPIC и TROPICAL-ACS с данни за клиничен резултат.

Клиничната полза, която показват по-мощните P2Y₁₂ рецепторни инхибитори, тикагрелор и прасугрел в техните основни проучвания, е свързана със значимо намаляване на рецидивиращите исхемични събития (включително остра и подостра тромбоза на стента (ST), миокарден инфаркт (МИ) и спешна реваскуларизация). Въпреки, че исхемичната полза е последователна през първата година, по-голямо намаление на исхемичните рецидиви след ACS е наблюдавано през първите дни след започване на лечението. Обратно, последващите (*post-hoc*) анализи показват статистически значимо увеличение на риска от кървене при по-мощните P2Y₁₂ рецепторни инхибитори, което се появява предимно по време на поддържащата фаза, след първия месец след ACS. TOPIC и TROPICAL-ACS са предназначени да изследват как да се намалят събитията на кървене, като се запази ефикасността.

TOPIC (Време на тромбоцитна инхибиция след остър коронарен синдром - *Timing Of Platelet Inhibition after acute Coronary syndrome*)

Това рандомизирано, открито изпитване включва пациенти с ACS, които се нуждаят от PCI. Пациентите на аспирин и по-мощен P2Y₁₂ блокатор и без нежелано събитие в рамките на един месец, са били разпределени да преминат на фиксирани дози аспирин плюс клопидогрел (деескалирана двойна антитромбоцитна терапия - *de-escalated dual antiplatelet therapy*, DAPT) или да продължат своята лекарствена схема (непроменена DAPT).

Анализирани са общо, 645 от 646 пациенти със STEMI или NSTEMI, или нестабилна стенокардия (деескалирана DAPT (n=322); непроменена DAPT (n=323)). Проследяване на първата година е извършено при 316 пациенти (98,1%) в групата на деескалирана DAPT и 318 пациенти (98,5%) в групата на непроменена DAPT. Медианата на проследяване за двете групи е 359 дни. Характеристиките на изследваната кохорта са сходни в двете групи.

Първичният резултат, съставна точка от сърдечносъдова смърт, инсулт, спешна реваскуларизация и кървене по BARC (академичен изследователски консорциум по кървене - *Bleeding Academic Research Consortium*) ≥ 2 на 1-вата година след ACS, е настъпил при 43 пациенти (13,4%) в групата на деескалирана DAPT и 85 пациенти (26,3%) в групата на

непроменена DAPT ($p < 0,01$). Тази статистически значима разлика се дължи основно на по-малко събития на кървене, без да се наблюдава разлика при крайните точки за исхемия ($p = 0,36$), докато кървене по BARC ≥ 2 се наблюдава по-рядко в групата на деескалирана DAPT (4,0%), спрямо 14,9% в групата на непроменена DAPT ($p < 0,01$). Събития на кървене, определени като всички степени по BARC се наблюдават при 30 пациенти (9,3%) в групата на деескалирана DAPT и 76 пациенти (23,5%) в групата на непроменена DAPT ($p < 0,01$).

TROPICAL-ACS (Изследване на отговора към тромбоцитна инхибиция при хронична антитромбоцитна терапия за остър коронарен синдром - *Testing Responsiveness to Platelet Inhibition on Chronic Antiplatelet Treatment for Acute Coronary Syndromes*)

Това рандомизирано, открито изпитване включва 2 610 положителни за биомаркер пациенти с ACS след успешна PCI. Пациентите са рандомизирани да получават прасугрел 5 или 10 mg/ден (Дни 0-14) ($n = 1\ 306$), или прасугрел 5 или 10 mg/ден (Дни 0-7), след което са деескалирани на клопидогрел 75 mg/ден (Дни 8-14) ($n = 1\ 306$), в комбинация с АСК (< 100 mg/ден). На 14-ия ден е проведено изследване на тромбоцитната функция (platelet function testing, PFT). Пациентите, лекувани само с прасугрел са продължили на прасугрел в продължение на 11,5 месеца.

Деескалираните пациенти са били подложени на високочувствителен тест на тромбоцитна реактивност (high platelet reactivity, HPR). Ако HPR е ≥ 46 единици, пациентите са били ескалирани обратно на прасугрел 5 или 10 mg/ден за 11,5 месеца; ако HPR е < 46 единици, пациентите са продължили на клопидогрел 75 mg/ден за 11,5 месеца. Следователно водещата група на деескалация включва пациенти на прасугрел (40%) или клопидогрел (60%). Всички пациенти са продължили на аспирин и са проследени в продължение на една година.

Първичната крайна точка (комбинирана честота на сърдечносъдова смърт, MI, инсулт и кървене по BARC ≥ 2 степен на 12 месеца) е достигната, което показва не по-малка ефикасност. Деведесет и пет пациенти (7%) във водещата група на деескалация и 118 пациенти (9%) в контролната група (p на неинфериорност = 0,0004) са имали събитие. Водещата група на деескалация не е довела до повишен комбиниран риск от исхемични събития (2,5% в групата на деескалация спрямо 3,2% в контролната група; p на неинфериорност = 0,0115), нито на основната вторична крайна точка кървене по BARC ≥ 2 степен (5% в групата на деескалация спрямо 6% в контролната група ($p = 0,23$)). Кумулативната честота на събития на кървене от всички степени (клас по BARC 1 до 5) е 9% (114 събития) във водещата група на деескалация, спрямо 11% (137 събития) в контролната група ($p = 0,14$).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с референтния лекарствен продукт, съдържащ клопидогрел / ацетилсалицилова киселина във всички подгрупи на педиатричната популация при лечението на коронарна атеросклероза (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Клопидогрел:

Абсорбция

След еднократно и многократно перорално приложение на дози от 75 mg дневно, клопидогрел се абсорбира бързо. Средните максимални плазмени нива на непроменения клопидогрел (приблизително 2,2-2,5 ng/ml след единична перорална доза 75 mg) настъпват приблизително 45 минути след прием. Абсорбцията е най-малко 50% въз основа на екскрецията с урината на метаболитите на клопидогрел.

Разпределение

Клопидогрел и основният циркулиращ (неактивен) метаболит се свързват обратимо *in vitro* с човешките плазмени протеини (съответно 98% и 94%). *In vitro* свързването не зависи от степента на насищане в широк диапазон на концентрацията.

Биотрансформация

Клопидогрел екстензивно се метаболизира в черния дроб. *In vitro* и *In vivo* клопидогрел се метаболизира по два основни метаболитни пътя: един, осъществяван от естерази и водещ до хидролиза и получаване на неактивни деривати на карбоксиловата киселина (85% от циркулиращите метаболити), и друг, осъществяван от множество цитохроми Р450. Клопидогрел първо се метаболизира до 2-оксо-клопидогрел междинен метаболит. Последващият метаболизъм на междинния метаболит 2-оксо-клопидогрел води до образуване на активния метаболит, тиолов дериват на клопидогрел. Активният метаболит се образува предимно от CYP2C19 с участието на няколко други CYP ензими, включително CYP1A2, CYP2B6 и CYP3A4. Активният тиолов метаболит, който е изолиран *in vitro*, се свързва бързо и необратимо към тромбоцитните рецептори, което инхибира тромбоцитната агрегация.

C_{max} на активния метаболит е два пъти по-висока след единична натоварваща доза от 300 mg клопидогрел, отколкото след прилагане на поддържаща доза от 75 mg за четири дни. C_{max} се достига приблизително 30 до 60 минути след прилагане.

Елиминиране

След перорално приложение на маркиран с C^{14} клопидогрел при хора приблизително 50% се екскретира в урината и около 46% чрез фекалиите за 120-часов интервал след приема. След единична перорална доза от 75 mg, клопидогрел има полуживот от приблизително 6 часа. Елиминационният полуживот на основния циркулиращ (неактивен) метаболит е 8 часа след еднократно и многократно прилагане.

Фармакогенетика

CYP2C19 участва в образуването както на активния метаболит, така и на междинния метаболит 2-оксо-клопидогрел. Фармакокинетиката и антитромботичните ефекти на активния метаболит на клопидогрел, измерени чрез *ex-vivo* анализ на тромбоцитната агрегация, се различават в зависимост от CYP2C19 генотипа.

CYP2C19*1 алелът съответства на напълно функционален метаболизъм, докато CYP2C19*2 и CYP2C19*3 алелите съответстват на нефункционален метаболизъм. CYP2C19*2 и CYP2C19*3 алелите представляват по-голямата част от алелите с намалена функция при слабите метаболитатори в европейската (85%) и азиатската (99%) раса. Други алели, свързани с липсващ или намален метаболизъм, са по-малко чести и включват CYP2C19*4, *5, *6, *7 и *8. Пациент със статус на слаб метаболитатор, ще притежава два алела, отговорни за загуба на функция, както е определено по-горе. Публикуваните честоти за слабите CYP2C19 метаболитатори са приблизително 2% за европейската раса, 4% за черната раса и 14% за китайците. Съществуват тестове за определяне на CYP2C19 генотипа на пациента.

Кръстосано проучване при 40 здрави доброволци, по 10 във всяка от четирите CYP2C19 групи метаболитатори (крайно бързи, екстензивни, междинни и слаби метаболитатори) оценява фармакокинетиката и антитромботичните отговори при доза от 300 mg, последвана от 75 mg/дневно и 600 mg, последвана от 150 mg/дневно, всяка за общо 5 дни (стационарно състояние).

Не са наблюдавани съществени разлики в експозицията на активния метаболит и средното инхибиране на тромбоцитната агрегация (IPA) между крайно бързите, екстензивните и междинните метаболитатори. При слабите метаболитатори, експозицията на активния метаболит е намалена с 63-71% в сравнение с екстензивните метаболитатори. След схема на прилагане 300 mg/75 mg, антитромботичните отговори са понижени при слабите метаболитатори със средно IPA (5 μ M ADP) от 24% (24 час) и 37% (ден 5) в сравнение с IPA от 39% (24 час) и 58% (ден 5) при екстензивните метаболитатори и 37% (24 час) и 60% (ден 5) при междинните метаболитатори. Когато слабите метаболитатори приемат по схема

600 mg/150 mg, експозицията на активния метаболит е по-голяма, отколкото при схемата 300 mg/75 mg. В допълнение, IPA е 32% (24 час) и 61% (ден 5), стойности, по-големи отколкото при слабите метаболитизатори, получаващи по схема 300 mg/75 mg и сходни на тези при другите CYP2C19 метаболитизиращи групи, получаващи по схема 300 mg/75 mg. Подходяща схема на прилагане при тази популация пациенти все още не е определена в изпитвания за клинични резултати.

В съответствие с горните резултати, при мета-анализ, включващ 6 проучвания при 335 пациенти, лекувани с клопидогрел в стационарно състояние, е показано, че експозицията на активния метаболит е понижена с 28% за междинните метаболитизатори и 72% за слабите метаболитизатори, докато инхибирането на тромбоцитната агрегация (5 μ M ADP) е понижено с разлики в IPA от съответно 5,9% и 21,4%, в сравнение с екстензивните метаболитизатори.

Влиянието на CYP2C19 генотипа върху клиничния изход при пациенти, лекувани с клопидогрел, не е оценявано в проспективни, рандомизирани, контролирани изпитвания. Съществуват обаче редица ретроспективни анализи за оценка на този ефект при пациенти, лекувани с клопидогрел, за които има резултати за генотипа: CURE (n=2 721), CHARISMA (n=2 428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1 477), и ACTIVE-A (n=601), както и известен брой публикувани кохортни проучвания.

В TRITON-TIMI 38 и 3 от кохортните проучвания (Collet, Sibbing, Giusti) комбинираната група пациенти с междинен или слаб метаболитизиращ статус са имали по-висока честота на сърдечносъдови събития (смърт, миокарден инфаркт и инсулт) или тромбоза на стента, в сравнение с екстензивните метаболитизатори.

В CHARISMA и едно кохортно проучване (Simon) повишена честота на инциденти е наблюдавана само при слабите метаболитизатори в сравнение с екстензивните метаболитизатори.

В CURE, CLARITY, ACTIVE-A и едно от кохортните проучвания (Trenk) не е наблюдавана повишена честота на събитията въз основа на статуса на метаболитизатора.

Нито един от тези анализи не е с достатъчен брой пациенти, за да открие разлики в изхода при слабите метаболитизатори.

Специални популации

Фармакокинетиката на активния метаболит на клопидогрел не е известна при тези специални популации.

Бъбречно нарушение

След многократно прилагане на дози от 75 mg клопидогрел дневно при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс между 5 и 15 ml/min), инхибирането на АДФ-индуцираната тромбоцитна агрегация е по-ниско (25%), отколкото наблюдаваното при здрави индивиди, въпреки това, удължаването на времето на кървене е сходно с това, наблюдавано при здрави индивиди, приемащи 75 mg клопидогрел дневно. Освен това, при всички пациенти, клиничната поносимост е била добра.

Чернодробно нарушение

След многократно прилагане на доза от 75 mg клопидогрел дневно в продължение на 10 дни при пациенти с тежко чернодробно нарушение, инхибирането на АДФ-индуцираната тромбоцитна агрегация е сходно с това, наблюдавано при здрави индивиди. Удължаването на средното време на кървене също е сходно в двете групи.

Раса

Преобладаването на алелите на CYP2C19, определящи междинен и слаб CYP2C19 метаболизъм се различават в зависимост от расата/етноса (вж. Фармакогенетика). Налични са ограничени данни от литературата за азиатските популации за оценяване на клиничната значимост на това CYP генотипизиране по отношение на клиничните резултати.

Ацетилсалицилова киселина (АСК):

Абсорбция

След абсорбция, АСК от Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Мулан се хидролизира до салицилова киселина с пикови плазмени нива на салицилова киселина, достигнати в рамките на 1 час след прилагане, така че плазмените нива на АСК са практически неопределими 1,5-3 часа след прилагане.

Разпределение

АСК се свързва слабо с плазмените протеини и привидният обем на разпределение е нисък (10 l). Нейният метаболит, салицилова киселина, се свързва във висока степен с плазмените протеини, но нейното свързване зависи от концентрацията (нелинейно). При ниски концентрации (<100 микрограма/ml), приблизително 90% от салициловата киселина се свързва с албумина. Салициловата киселина се разпределя широко във всички тъкани и телесни течности, включително централната нервна система, кърмата и феталните тъкани.

Биотрансформация и елиминиране

АСК в Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Мулан се хидролизира бързо в плазмата до салицилова киселина, с полуживот от 0,3 до 0,4 часа за дозите АСК от 75 до 100 mg. Салициловата киселина се конюгира предимно в черния дроб под форма на салицилпикочна киселина, фенолов глюкуронид, ацетил глюкуронид и голям брой второстепенни метаболити. Салициловата киселина в Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Мулан има плазмен полуживот приблизително 2 часа. Метаболизмът на салицилатите е с насищане и общият телесен клирънс намалява при по-високи серумни концентрации поради ограничената способност на черния дроб да образува салицилпикочна киселина и фенолов глюкуронид. След прием на токсични дози (10-20 g), плазменният полуживот може да се увеличи до над 20 часа. При високи дози на АСК, елиминирането на салициловата киселина следва кинетика от нулев порядък (т.е. скоростта на елиминиране е константа по отношение на плазмената концентрация), с привиден полуживот 6 или повече часа. Бъбречната екскреция на непромененото активно вещество зависи от рН на урината. При повишаване на рН на урината над 6,5, бъбречният клирънс на свободния салицилат се увеличава от <5% до >80%. След прием на терапевтични дози, приблизително 10% се открива екскретиран в урината като салицилова киселина, 75% като салицилпикочна киселина, 10% фенол- и 5% ацил-глюкурониди на салициловата киселина.

Въз основа на фармакокинетичните и метаболитните характеристики на двата компонента, клинично значими фармакокинетични взаимодействия са малко вероятни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Клопидогрел

По време на предклиничните проучвания при плъхове и маймуни, най-често наблюдаваните ефекти са чернодробни промени. Те се проявяват при дози, надвишаващи най-малко 25 пъти експозицията при хора, приемащи терапевтична доза от 75 mg/дневно и са резултат на ефект върху чернодробните метаболизиращи ензими. Не е наблюдаван ефект върху чернодробните метаболизиращи ензими при хора, приемащи клопидогрел в терапевтична доза.

При много високи дози отново при плъхове и маймуни е установена и нарушена стомашна поносимост (гастрит, стомашни ерозии и/или повръщане).

Няма данни за канцерогенен ефект при прилагане на клопидогрел в продължение на

78 седмици при мишки и 104 седмици при плъхове в дози до 77 mg/kg дневно (надвишаващи най-малко 25 пъти експозицията при хора, приемащи терапевтичната доза от 75 mg/дневно).

Редица *in vitro* и *in vivo* проучвания за генотоксичност показват, че клопидогрел няма генотоксична активност.

Клопидогрел не влияе върху фертилитета на мъжки и женски плъхове и няма тератогенен ефект при плъхове и зайци. Когато се прилага на плъхове в период на лактация, клопидогрел предизвиква слабо забавяне на развитието на поколението. Специфични фармакокинетични проучвания, проведени с маркиран клопидогрел показват, че основното съединение или неговите метаболити се екскретират в млякото, следователно пряк (слаба токсичност) или косвен ефект (леко вкусово усещане) не може да се изключи.

Ацетилсалицилова киселина

Проучвания с единична доза показват, че пероралната токсичност на АСК е ниска. Проучвания за токсичност при многократно прилагане показват, че нива до 200 mg/kg/дневно са с добра поносимост при плъхове; оказва се, че кучетата са по-чувствителни, вероятно поради високата им чувствителност спрямо улцерогенния ефект на НСПВС. За АСК не са открити данни, доказващи генотоксичност или кластогенност. Въпреки че не са провеждани официални проучвания за канцерогенност с АСК, доказано е че АСК не спомага за образуването на тумори.

Данните за репродуктивна токсичност показват, че АСК е тератогенна при някои лабораторни животни.

Установено е, че при животни прилагането на инхибитори на простагландиновата синтеза води до повишена пре- и постимплантационна загуба и ембрио-фетална смъртност. В допълнение, има съобщения за повишена честота на различни малформации, включително сърдечносъдови, при животни, приемали инхибитори на простагландиновата синтеза по време на периода на органогенеза.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Микрокристална целулоза

Лактоза

Кроскармелоза натрий

Хидроксипропилцелулоза

Силициев диоксид, колоиден безводен

Талк

Рициново масло, хидрогенирано

Нишесте, прежелатинизирано

Стеаринова киселина

Железен оксид, жълт (E172)

Обвивка

Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Mylan 75 mg/75 mg филмирани таблетки

Хипромелоза

Триацетин

Талк

Поли(винилов алкохол) (частично хидролизиран)

Титанов диоксид (E171)

Железен оксид, жълт (E172)
Глицеролов монокаприлокапрат (E422)
Натриев лаурилсулфат

Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Mylan 75 mg/100 mg филмирани таблетки

Хипромелоза
Триацетин
Талк
Поли(винилов алкохол) (частично хидролизиран)
Титанов диоксид (E171)
Алура червено АС (E129)
Глицеролов монокаприлокапрат (E422)
Натриев лаурилсулфат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

Мехури: 2 години
Бутилки: 15 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 25°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Алуминиеви блистери със слой сушител, съдържащи 28 или 30 филмирани таблетки.
Алуминиеви перфорирани блистери с единични дози със слой сушител, съдържащи 28 или 30 филмирани таблетки.
Бутилки от HDPE, с бяла, непрозрачна капачка на винт от полипропилен, индукционно запечатани с алуминиево фолио, и сушител, съдържащи 100 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Mylan 75 mg/75 mg филмирани таблетки

EU/1/19/1395/001 - Кутии от 28 филмирани таблетки в алуминиеви блистери

EU/1/19/1395/002 - Кутии от 30 филмирани таблетки в алуминиеви блистери

EU/1/19/1395/003 - Кутии от 28 x 1 (единични дози) филмирани таблетки в алуминиеви блистери

EU/1/19/1395/004 - Кутии от 30 x 1 (единични дози) филмирани таблетки в алуминиеви блистери

EU/1/19/1395/005 - Кутии от 100 филмирани таблетки в HDPE бутилки

Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Mylan 75 mg/100 mg филмирани таблетки

EU/1/19/1395/006 - Кутии от 28 филмирани таблетки в алуминиеви блистери

EU/1/19/1395/007 - Кутии от 30 филмирани таблетки в алуминиеви блистери

EU/1/19/1395/008 - Кутии от 28 x 1 (единични дози) филмирани таблетки в алуминиеви блистери

EU/1/19/1395/009 - Кутии от 30 x 1 (единични дози) филмирани таблетки в алуминиеви блистери

EU/1/19/1395/010 - Кутии от 100 филмирани таблетки в HDPE бутилки

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 09 януари 2020 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите, отговорени за освобождаване на партидите

McDermott Laboratories Limited trading as Gerard Laboratories trading as Mylan Dublin, 35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13, Ireland.

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Mylan 75 mg/75 mg филмирани таблетки
клопидогрел/ацетилсалицилова киселина

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 75 mg клопидогрел (като хидрогенсулфат) и 75 mg ацетилсалицилова киселина.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза.
За допълнителна информация прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

Блистери

28 филмирани таблетки

30 филмирани таблетки

Блистери с единични дози

28 x 1 филмирани таблетки

30 x 1 филмирани таблетки

Бутилки

100 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Да не се поглъща сушителят.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 25°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/19/1395/001 - 28 филмирани таблетки в алуминиеви блистери
EU/1/19/1395/002 - 30 филмирани таблетки в алуминиеви блистери
EU/1/19/1395/003 - 28 x 1 (единични дози) филмирани таблетки в алуминиеви блистери
EU/1/19/1395/004 - 30 x 1 (единични дози) филмирани таблетки в алуминиеви блистери
EU/1/19/1395/005 - 100 филмирани таблетки в HDPE бутилки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Mylan 75 mg/75 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Mylan 75 mg/75 mg филмирани таблетки
клопидогрел/ацетилсалицилова киселина

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 75 mg клопидогрел (като хидрогенсулфат) и 75 mg ацетилсалицилова киселина.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза.
За допълнителна информация прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

100 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Да не се поглъща сушителят.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 25°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/19/1395/005

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Mylan 75 mg/75 mg таблетки

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Mylan 75 mg/100 mg филмирани таблетки
клопидогрел/ацетилсалицилова киселина

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 75 mg клопидогрел (като хидрогенсулфат) и 100 mg ацетилсалицилова киселина.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза и Алура червено АС.
За допълнителна информация прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

Блистери

28 филмирани таблетки

30 филмирани таблетки

Блистери с единични дози

28 x 1 филмирани таблетки

30 x 1 филмирани таблетки

Бутилки

100 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение

Да не се поглъща сушителят.

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 25°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/19/1395/006 - 28 филмирани таблетки в алуминиеви блистери
EU/1/19/1395/007 - 30 филмирани таблетки в алуминиеви блистери
EU/1/19/1395/008 - 28 x 1 (единични дози) филмирани таблетки в алуминиеви блистери
EU/1/19/1395/009 - 30 x 1 (единични дози) филмирани таблетки в алуминиеви блистери
EU/1/19/1395/010 - 100 филмирани таблетки в HDPE бутилки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Mylan 75 mg/100 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Mylan 75 mg/100 mg филмирани таблетки
клопидогрел/ацетилсалицилова киселина

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 75 mg клопидогрел (като хидрогенсулфат) и 100 mg ацетилсалицилова киселина.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза и Алура червено АС.
За допълнителна информация прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

100 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Да не се поглъща сушителят.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 25°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/19/1395/010

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Mylan 75 mg/100 mg таблетки

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Mylan 75 mg/75 mg филмирани таблетки
Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Mylan 75 mg/100 mg филмирани таблетки
клопидогрел/ацетилсалицилова киселина
(clopidogrel/acetylsalicylic acid)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Mylan и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Mylan
3. Как да приемате Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Mylan
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Mylan
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Mylan и за какво се използва

Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Mylan съдържа клопидогрел и ацетилсалицилова киселина (АСК) и принадлежи към група лекарства, наречени антитромботични лекарствени продукти. Тромбоцитите са много малки кръвни елементи, които се слепват един с друг при образуването на кръвни съсиреци. Чрез предотвратяване на това слепване в някои видове кръвоносни съдове (наречени артерии), антитромботичните лекарствени продукти намаляват риска от образуване на кръвни съсиреци (процес наречен атеротромбоза).

Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Mylan се приема от възрастни за предпазване от образуването на кръвни съсиреци в уплътнените артерии, което води до атеротромботични инциденти (като инсулт, сърдечен удар или смърт).

Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Mylan Ви е предписан вместо двете отделни лекарства, клопидогрел и АСК, за предотвратяване на образуването на кръвни съсиреци, тъй като сте имали силна гръдна болка, състояние известно като “нестабилна стенокардия” или сърдечен удар (миокарден инфаркт). За лечението на това състояние, Вашият лекар може да Ви е поставил стент в блокираната или стеснената артерия, за да възстанови ефективния кръвен поток.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Mylan

Не приемайте Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Mylan

- ако сте алергични към клопидогрел, ацетилсалицилова киселина (АСК) или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако сте алергични към други продукти, наречени нестероидни противовъзпалителни средства, които обикновено се използват за лечение на болезнени и/или възпалителни състояния на мускулите или ставите.
- ако страдате от заболяване, което включва комбинация от астма, секреция от носа (течащ нос) и полипи (вид доброкачествено образуване в носа).
- ако страдате от заболяване, което понастоящем причинява кървене, например стомашна язва или кървене в мозъка.
- ако страдате от тежко чернодробно заболяване.
- ако страдате от тежко бъбречно заболяване.
- ако сте в последното тримесечие на бременността

Предупреждения и предпазни мерки

Ако някое от изброените състояния по-долу се отнася за Вас, трябва да уведомите Вашия лекар преди да започнете да приемате Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Mylan:

- ако сте изложени на риск от кървене като:
 - заболяване, което Ви излага на риск от вътрешно кървене (като стомашна язва).
 - нарушение на кръвта, което Ви предразполага към вътрешни кръвоизливи (кървене в тъканите, органите или ставите на Вашето тяло).
 - скорошна тежка травма.
 - скорошна хирургична интервенция (включително стоматологична).
 - предстояща хирургична интервенция (включително стоматологична) през следващите седем дни.
- ако сте имали съсирек в мозъчна артерия (исхемичен инсулт), възникнал през последните 7 дни.
- ако имате бъбречно или чернодробно заболяване.
- ако имате анамнеза за астма или алергични реакции, включително алергия към някое от лекарствата, използвани за лечение на Вашето заболяване.
- ако имате подагра.
- ако консумирате алкохол, поради повишен риск от кървене или стомашно-чревно увреждане.
- ако имате състояние, известно като дефицит на глюкозо-6-фосфатдехидрогеназа (Г6ФД), поради риск от особена форма на анемия (нисък брой червени кръвни клетки).

Докато приемате Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Mylan

- Трябва да информирате Вашия лекар
 - ако планирате хирургична интервенция (включително стоматологична).
 - ако имате стомашна или коремна болка, или кървене в стомаха или червата (червени изпражнения или черни изпражнения).
- Трябва също незабавно да информирате Вашия лекар, ако развиете заболяване, известно като тромботична тромбоцитопенична пурпура или ТТР, което включва висока температура и образуване на синини по кожата, които могат да се проявят като малки червени точки, със или без необяснима прекомерна уморяемост, обърканост, пожълтяване на кожата или очите (жълтеница) (вижте точка 4).
- Ако се порежете или нараните, може да отнеме малко повече от обичайното време, за да спре кървенето. Това е свързано с начина на действие на лекарството да предотвратява образуването на кръвни съсиреци. При малки порязвания и наранявания, като например порязване по време на бръснене, това обикновено е без значение. Ако обаче кървенето Ви безпокои, трябва да се свържете незабавно с Вашия лекар (вижте точка 4 “Възможни нежелани реакции”).
- Вашият лекар може да назначи изследвания на кръвта.

Деца и юноши

Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Mylan не е предназначен за употреба при деца или юноши под 18-годишна възраст. Съществува възможна връзка между ацетилсалициловата киселина (АСК) и синдромът на Рей, когато продукти, съдържащи АСК са прилагани при деца или юноши с вирусна инфекция. Синдромът на Рей е много рядко заболяване, което може да бъде фатално.

Други лекарства и Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Mylan

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Някои лекарства могат да окажат влияние върху действието на Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Mylan и обратно.

Трябва задължително да кажете на Вашия лекар, ако приемате

- лекарства, които могат да повишат риска от кървене, като:
 - перорални антикоагуланти, лекарства, използвани за намаляване образуване на съсиреци в кръвта,
 - АСК или други нестероидни противовъзпалителни средства, които обикновено се използват за лечение на болезнени и/или възпалителни състояния на мускулите или ставите,
 - хепарин или каквото и да е друго лекарство за инжектиране, използвано за намаляване съсирването на кръвта,
 - тиклопидин, друго антитромбоцитно лекарство,
 - селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (включително, но не само, флуоксетин или флувоксамин), лекарства, които обикновено се използват за лечение на депресия,
 - рифампицин (използван за лечение на тежки инфекции)
- омепразол или езомепразол, лекарства, използвани за лечение на стомашно неразположение,
- метотрексат, лекарство използвано за лечение на тежко ставно заболяване (ревматоиден артрит) или кожно заболяване (псориазис),
- ацетазоламид, лекарство, използвано за лечение на глаукома (повишено очно налягане) или епилепсия, или за увеличаване на отделянето на урина,
- пробенецид, бензбромарон или сулфинпиразон, лекарства използвани за лечение на подагра,
- флуконазол или вориконазол, лекарства за лечение на бактериални и гъбични инфекции,
- ефавиренц или тенофовир, или антиретровирусни лекарства (лекарства за лечение на ХИВ инфекции),
- валпроева киселина, валпроат или карбамазепин, лекарства за лечение на някои видове епилепсия,
- ваксина срещу варицела, лекарство, използвано за предотвратяване на варицела или херпес зостер, в рамките на 6 седмици след приема на Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Mylan, или ако имате активна варицела или херпес зостер инфекция (вижте точка 2 „Деца и юноши“),
- моклобемид, лекарство за лечение на депресия,
- репаглинид, лекарство за лечение на диабет,
- паклитаксел, лекарство за лечение на рак,
- никорандил, лекарство за лечение на сърдечна болка в гърдите.
- опиоиди: докато се лекувате с клопидогрел, трябва да уведомите Вашия лекар преди да Ви бъдат предписани опиоиди (използвани за лечение на силна болка),
- розувастатин (използван за понижаване на нивото на холестерола.

Трябва да спрете друго лечение с клопидогрел, докато приемате Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Mylan.

Случайната употреба на АСК (не повече от 1 000 mg на 24 часа) обикновено не би трябвало да представлява проблем, но продължителната употреба на АСК при други обстоятелства трябва да се обсъди с Вашия лекар или фармацевт.

Метамизол (вещество за намаляване на болката и температурата) може да понижи ефекта на ацетилсалициловата киселина върху агрегацията на тромбоцитите (слепване на кръвни клетки и образуване на кръвен съсирек), когато се приема едновременно. Следователно, тази комбинация трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, които приемат ниска доза аспирин за кардиопротекция (предпазване).

Бременност и кърмене

Не приемайте Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Mylan по време на третото тримесечие на бременността.

За предпочитане е да не приемате това лекарство по време на първото и второто тримесечие на бременността.

Ако сте бременна или смятате, че може да сте бременна, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди да приемете Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Mylan. Ако забременеете докато приемате Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Mylan, незабавно се консултирайте с Вашия лекар, тъй като не се препоръчва употребата на Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Mylan по време на бременност.

Не трябва да кърмите, докато приемате това лекарство.

Ако кърмите или планирате да кърмите, говорете с Вашия лекар преди да приемете това лекарство.

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство.

Шофиране и работа с машини

Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Mylan не повлиява способността Ви за шофиране или работа с машини.

Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Mylan съдържа лактоза

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с Вашия лекар, преди да приемете това лекарство.

Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Mylan съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Mylan 75 mg/100 mg филмирани таблетки съдържа Алура червено АС

Алура червено АС може да причини алергични реакции.

3. Как да приемате Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Mylan

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителната доза е една таблетка Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Mylan дневно, която се приема през устата с чаша вода, със или без храна.

Трябва да приемате Вашето лекарство по едно и също време всеки ден.

В зависимост от заболяването Ви, Вашият лекар ще определи колко дълго е необходимо да приемате Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Mylan. Ако сте прекарвали инфаркт, той трябва да Ви бъде предписан за поне четири седмици. Във всеки случай, трябва да го приемате толкова дълго, колкото Вашият лекар Ви го предписва.

Ако сте приели повече от необходимата доза Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Mylan

Свържете се с Вашия лекар или със спешното отделение на най-близката болница поради повишен риск от кървене.

Ако сте пропуснали да приемете Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Mylan

Ако сте пропуснали да приемете доза Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Mylan, но си спомните в рамките на следващите 12 часа след обичайното време, веднага вземете таблетката си, а после приемете следващата таблетка в обичайния час.

Ако сте забравили за повече от 12 часа, просто приемете следващата еднократна доза в обичайното време. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата таблетка.

Ако сте спрели приема на Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Mylan

Не спирайте лечението, освен ако Вашият лекар не Ви каже. Свържете се с Вашия лекар, преди да спрете или да започнете отново Вашето лечение.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Информирайте Вашия лекар незабавно, ако получите:

- висока температура, признаци на инфекция или прекомерна уморяемост. Това може да се дължи на понижаване на стойностите на някои кръвни клетки, което е рядко.
- признаци на чернодробни проблеми, като пожълтяване на кожата и/или очите (жълтеница), независимо от това дали са съпътствани от подкожни кръвоизливи, които се проявяват като малки червени точки, и/или обърканост (вижте точка 2 “Предупреждения и предпазни мерки”).
- подуване на устата или нарушения на кожата като обриви и сърбежи, мехури по кожата. Това може да са признаци на алергична реакция.

Най-честата нежелана лекарствена реакция, която се наблюдава при

Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Mylan е кървене. Кървенето може да се прояви като кървене в стомаха или червата, образуване на синини, хематом (необичайно кървене или образуване на синини по кожата), кървене от носа, кръв в урината. В малък брой от случаите се съобщават също и кръвоизливи в окото, в главата (особено в старческа възраст), белия дроб или ставите.

Ако имате продължително кървене, когато приемате Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Mylan

Ако се порежете или нараните, може да отнеме малко повече от обичайното време, за да спре кървенето. Това е свързано с начина на действие на лекарството да предотвратява образуването на кръвни съсиреци. При малки порязвания и наранявания, като например порязване по време на бръснене, това обикновено е без значение. Ако обаче кървенето Ви безпокои, трябва да се

свържете незабавно с Вашия лекар (вижте точка 2 “Предупреждения и предпазни мерки”).

Другите нежелани лекарствени реакции включват:

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души):

Диария, коремна болка, лошо храносмилане или киселини.

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души):

Главоболие, стомашна язва, гадене, повръщане, запек, увеличено количество на газове в стомаха или червата, обриви, сърбеж, замаяност, усещане за изтръпване и мравучкане.

Редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 1 000 души):

Световъртеж, уголемяване на гърдите при мъже.

Много редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 000 души):

Жълтеница (пожълтяване на кожата и/или очите); парене в стомаха и/или хранопровода; силна коремна болка със или без болка в гърба; висока температура, затруднено дишане понякога придружено с кашлица; общи алергични реакции (например, общо усещане за затопляне с внезапно общо неразположение до припадък); подуване на устата; мехури по кожата; алергични кожни реакции; възпаление на устата (стоматит); понижаване на кръвното налягане; обърканост; халюцинации; ставна болка; мускулна болка; промяна във вкуса или загуба на вкуса на храните, възпаление на малки съдове.

Нежелани реакции с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка):

Перфорация на язва, шум в ушите, загуба на слуха, внезапни животозастрашаващи алергични реакции или реакции на свръхчувствителност с болка в гръдния кош или корема, заболяване на бъбреците, ниско ниво на кръвната захар, подагра (заболяване с болезнени, подути стави, причинено от кристали пикочна киселина) и влошаване на хранителни алергии, особена форма на анемия (нисък брой червени кръвни клетки) (вижте точка 2 „Предупреждения и предпазни мерки”), оток.

Освен това, Вашият лекар може да установи промени в показателите при изследванията на кръвта или урината.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V*. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Mylan

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка, блистера и бутилката след „Годен до:“ или “EXP”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява под 25°C.

Не използвайте това лекарство, ако забележите някакви видими белези на нарушаване качеството на продукта.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Mylan

Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Mylan 75 mg/75 mg филмирани таблетки
Активните вещества са клопидогрел и ацетилсалицилова киселина (АСК). Всяка таблетка съдържа 75 mg клопидогрел (като хидрогенсулфат) и 75 mg ацетилсалицилова киселина.

Другите съставки са:

Ядро на таблетката: микрокристална целулоза, лактоза (вижте точка 2 „Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Mylan съдържа лактоза“), кроскармелоза натрий, хидроксипропилцелулоза, силициев диоксид, колоиден безводен, талк, хидрогенирано рициново масло, прежелатинизирано нишесте, стеаринова киселина, железен оксид, жълт (E172).

Обвивка на таблетката: хипромелоза, триацетин, талк, поли(винилов алкохол) (частично хидролизиран), титанов диоксид (E171), глицеролов монокаприлокапрат (E422), натриев лаурилсулфат, железен оксид, жълт (E172).

Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Mylan 75 mg/100 mg филмирани таблетки
Активните вещества са клопидогрел и ацетилсалицилова киселина. Всяка таблетка съдържа 75 mg клопидогрел (като хидрогенсулфат) и 100 mg ацетилсалицилова киселина.

Другите съставки са:

Ядро на таблетката: микрокристална целулоза, лактоза (вижте точка 2 „Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Mylan съдържа лактоза“), кроскармелоза натрий, хидроксипропилцелулоза, силициев диоксид, колоиден безводен, талк, хидрогенирано рициново масло, прежелатинизирано нишесте, стеаринова киселина, железен оксид, жълт (E172).

Обвивка на таблетката: хипромелоза, триацетин, талк, поли(винилов алкохол) (частично хидролизиран), титанов диоксид (E171), глицеролов монокаприлокапрат (E422), натриев лаурилсулфат, Алура червено АС (E129) (вижте точка 2 „Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Mylan съдържа Алура червено АС“)

Как изглежда Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Mylan и какво съдържа опаковката

Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Mylan 75 mg/75 mg филмирани таблетки са жълти, елипсовидни, двойноизпъкнали таблетки, гравирани със “СА2” от едната страна на таблетката и “М” от другата.

Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Mylan 75 mg/100 mg филмирани таблетки са розови, елипсовидни, двойноизпъкнали таблетки, гравирани със “СА3” от едната страна на таблетката и “М” от другата.

Таблетките са налични в блистери от 28 или 30 таблетки, или в перфорирани блистери с единични дози от 28 или 30 таблетки, или в пластмасови бутилки от 100 таблетки. Бутилките съдържат сушител. Да не се поглъща сушителът.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производители

McDermott Laboratories Limited trading as Gerard Laboratories trading as Mylan Dublin, 35/36
Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13, Ирландия.

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatris ApSTlf: +45 28 11 69 32

Malta

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

Deutschland

Viatris Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Viatris AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 993 6410

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

España

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

Polska

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

France

Viartis Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

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

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd.
Τηλ: + 357 2220 7700

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

Portugal

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

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Mylan Healthcare d.o.o
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viartis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.