

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUME**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/75 mg filmovertrukne tabletter  
Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg filmovertrukne tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/75 mg filmovertrukne tabletter  
Hver filmovertrukket tablet indeholder 75 mg clopidogrel (som hydrogensulfat) og 75 mg acetylsalicylsyre (ASA).

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på  
Hver filmovertrukket tablet indeholder 48 mg lactose

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg filmovertrukne tabletter  
Hver filmovertrukket tablet indeholder 75 mg clopidogrel (som hydrogensulfat) og 100 mg acetylsalicylsyre (ASA).

Hjælpestoffer med kendt effekt  
Hver filmovertrukket tablet indeholder 48 mg lactose og 0,81 mg Allura Red AC.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet (tablet)

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/75 mg filmovertrukne tabletter  
Gule, ovalformede, bikonvekse, filmovertrukne tabletter, ca. 14,5 mm × 7,4 mm, præget med et "CA2" på den ene side af tabletten og et "M" præget på den anden side.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg filmovertrukne tabletter  
Pink, ovalformede, bikonvekse, filmovertrukne tabletter, ca. 14,8 mm × 7,8 mm, præget med et "CA3" på den ene side af tabletten og et "M" præget på den anden side.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan er indiceret til sekundær forebyggelse af aterotrombotiske hændelser hos voksne patienter, der allerede tager både clopidogrel og acetylsalicylsyre (ASA). Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan er et fast-dosis- kombinationspræparat til fortsat behandling ved:

- Akut koronarsyndrom uden elevation af ST-segmentet (ustabil angina pectoris eller myokardieinfarkt uden forekomst af Q-takker) inklusive patienter, som får indsat stent efter perkutan koronar intervention
- Akut myokardieinfarkt med elevation af ST-segmentet hos medicinsk behandlede patienter, der er egnede til trombolytisk behandling

For yderligere oplysninger henvises til pkt. 5.1.

## 4.2 Dosering og administration

### Dosering

#### *Voksne og ældre*

#### Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/75 mg filmovertrukne tabletter

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan bør gives som en enkelt daglig dosis på 75 mg/75 mg.

#### Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg filmovertrukne tabletter

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan bør gives som en enkelt daglig dosis på 75 mg/100 mg.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan fast dosiskombination anvendes efter indledning af behandling med clopidogrel og ASA givet separat, og erstatter de individuelle clopidogrel og ASA produkter.

- *Hos patienter med akut koronarsyndrom uden elevation af ST-segmentet* (ustabil angina pectoris eller myokardieinfarkt uden forekomst af Q-takker): Den optimale varighed af behandlingen er ikke endeligt fastslået. Kliniske forsøgsdata understøtter anvendelse i op til 12 måneder, og det største udbytte blev set efter 3 måneder (se pkt. 5.1). Hvis Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan seponeres, kan patienterne have gavn af fortsat behandling med et trombocytfunctions hæmmende lægemiddel.
- *Hos patienter med akut myokardieinfarkt med elevation af ST-segmentet*: Behandling bør startes så tidligt som muligt, efter symptomerne viser sig, og fortsættes i mindst 4 uger. Fordelene ved kombinationsbehandling med clopidogrel og ASA ud over 4 uger er ikke blevet undersøgt i denne sammensætning (se pkt. 5.1). Hvis Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan seponeres, kan patienterne have gavn af fortsat behandling med et trombocytfunctions hæmmende lægemiddel.

Hvis en dosis springes over:

- Hvis det er mindre end 12 timer efter den planlagte dosering: patienten bør straks tage den planlagte dosis og derefter tage den næste dosis ved næste planlagte dosering.
- Hvis det er mere end 12 timer siden: patienten bør tage den næste dosis som planlagt og bør ikke tage dobbelt dosis.

#### *Pædiatrisk population*

Sikkerhed og virkning af clopidogrel/acetylsalicylsyre hos børn og unge under 18 år er endnu ikke fastslået. Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan kan ikke anbefales til denne population.

#### *Nedsat nyrefunktion*

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan må ikke anvendes til patienter med stærkt nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.3). Der er kun begrænset erfaring med behandling af patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4). Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan bør derfor anvendes med forsigtighed hos disse patienter.

#### *Nedsat leverfunktion*

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan må ikke anvendes hos patienter med stærkt nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3). Erfaring med behandling af patienter med moderat alvorlige leversygdomme, hvor der kan være disposition for blødning, er begrænset (se pkt. 4.4). Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan bør derfor anvendes med forsigtighed hos disse patienter.

### Administration

Til oral anvendelse.

Kan indtages med eller uden mad.

### 4.3 Kontraindikationer

På grund af tilstedeværelsen af begge komponenter i lægemidlet er Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan kontraindiceret i tilfælde af:

- Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Stærkt nedsat leverfunktion.
- Aktiv patologisk blødning, såsom ulcus pepticum eller intrakraniell blødning.

På grund af tilstedeværelsen af ASA er brugen desuden kontraindiceret i tilfælde af:

- Overfølsomhed over for non-steroid antiinflammatoriske stoffer (NSAID'er) samt syndromet astma/rhinitis/nasale polypper. Patienter med mastocytose, hos hvem brug af acetylsalicylsyre kan fremkalde alvorlige overfølsomhedsreaktioner (inklusive kredsløbschok med ansigtsrødme, hypotension, takykardi og opkastning).
- Stærkt nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min).
- Tredje trimester af graviditeten (se pkt. 4.6).

### 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

#### *Blødning og hæmatologiske sygdomme*

På grund af risikoen for blødninger og hæmatologiske bivirkninger bør det med det samme overvejes at kontrollere blodstatus og/eller foretage andre passende prøver, hvis der i løbet af behandlingen opstår kliniske symptomer, der tyder på blødning (se pkt. 4.8). Som dobbelt antitrombotisk middel skal Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan anvendes med forsigtighed til patienter med øget risiko for blødning pga. traumer, kirurgi eller andre patologiske tilstande samt til patienter, der samtidigt behandles med andre NSAID'er inklusive Cox-2 hæmmere, heparin, glykoprotein IIb/IIIa-hæmmere, selektive serotoningenoptagelseshæmmere (SSRI'er), trombolytika, eller stærke CYP2C19-induktorer eller andre lægemidler forbundet med risiko for blødning, såsom pentoxifyllin (se pkt. 4.5). Patienterne skal kontrolleres omhyggeligt for tegn på blødning, herunder okkult blødning, især i behandlingens første uger og/eller efter invasive hjerteindgreb eller -kirurgi. Samtidig administration af Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan og orale antikoagulantia kan ikke anbefales, da det kan øge blødningsintensiteten (se pkt. 4.5).

Før kirurgi planlægges og før ordination af nye lægemidler, bør patienterne informere læge og tandlæge om, at de tager Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan. Ved overvejelse omkring elektiv kirurgi bør behovet for dobbelt trombocythæmmende behandling revurderes, og behandling med et enkelt trombocythæmmende middel bør overvejes. Ved midlertidig seponering af trombocythæmmende behandling bør Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan seponeres 7 dage før kirurgisk indgreb.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan forlænger blødningstiden og bør anvendes med forsigtighed hos patienter med læsioner, der indebærer øget blødningstendens (specielt gastrointestinalt og intraokulært).

Patienter bør også informeres om, at det kan tage længere tid end normalt at standse blødninger, når de tager Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan, samt at de bør kontakte deres læge ved enhver usædvanlig blødning (sted eller varighed).

#### *Trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP)*

Trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP) er indberettet i meget sjældne tilfælde hos patienter i behandling med clopidogrel, enkelte gange efter kort tids brug. Det er karakteriseret ved trombocytopeni og mikroangiopatisk hæmolytisk anæmi i forbindelse med enten neurologiske fund, renal dysfunktion eller feber. TTP er en potentielt dødelig tilstand, der kræver øjeblikkelig behandling inklusive plasmaferese.

### *Erhvervet hæmofili*

Erhvervet hæmofili er indberettet efter brug af clopidogrel. I tilfælde af bekræftet isoleret forlængelse af aktiveret partiel tromboplastintid (APTT) med eller uden blødning bør erhvervet hæmofili overvejes. Patienter med en bekræftet diagnose på erhvervet hæmofili skal varetages og behandles af specialister, og clopidogrel skal seponeres.

### *Nylig transitorisk iskæmisk attack eller apopleksi*

Hos patienter med nylig transitorisk cerebral iskæmi eller apopleksi, og med høj risiko for tilbagevendende iskæmiske tilfælde har kombinationen af clopidogrel og ASA vist sig at kunne øge risikoen for alvorlig blødning. Derfor bør en sådan tilføjelse udføres med forsigtighed uden for kliniske situationer, hvor kombinationen har vist sig at være gavnlig.

### *Cytokrom P450 2C19 (CYP2C19)*

Farmakogenetik: Hos patienter med nedsat CYP2C19-metabolisme omdannes en mindre del af den anbefalede dosis af clopidogrel til den aktive metabolit og har derfor en mindre effekt på trombocytfunktionen. Tests er tilgængelige til at identificere en patients CYP2C19- genotype.

Da clopidogrel til dels metaboliseres til dets aktive metabolit af CYP2C19, kan anvendelse af medicin, der hæmmer aktiviteten af dette enzym, forventes at resultere i nedsat niveau af clopidogrels aktive metabolit. Den kliniske relevans af denne interaktion er uvis. Som forholdsregel frarådes samtidig anvendelse af potente eller moderate CYP2C19-hæmmere (se pkt. 4.5 over CYP2C19-hæmmere for en liste se også pkt. 5.2).

Brug af lægemidler, der inducerer aktiviteten af CYP2C19, forventes at resultere i forhøjede lægemiddelniveauer af clopidogrels aktive metabolit og forstærker muligvis blødningsrisikoen. Som en forholdsregel bør samtidig brug af stærke CYP2C19-induktorer frarådes (se pkt. 4.5).

### *CYP2C8-substrater*

Der skal udvises forsigtighed, når patienter på samme tid behandles med clopidogrel og lægemidler, der er CYP2C8-substrater (se pkt. 4.5).

### *Krydsreaktioner mellem thienopyridiner*

Patienter bør evalueres for tidligere overfølsomhed over for thienopyridiner (såsom clopidogrel, ticlopidin, prasugrel), da der er rapporteret om krydsreaktioner mellem thienopyridiner (se pkt. 4.8). Thienopyridiner kan forårsage lette til alvorlige allergiske reaktioner, såsom udslæt og angioødem eller hæmatologiske krydsreaktioner, såsom trombocytopeni og neutropeni. Patienter, der tidligere har udviklet en allergisk og/eller hæmatologisk reaktion over for et thienopyridin, kan have en øget risiko for at udvikle den samme eller en anden reaktion over for en anden thienopyridin. Monitorering for tegn på overfølsomhed tilrådes hos patienter med allergi over for thienopyridiner.

### *Forsigtighed påkrævet på grund af ASA*

- Hos patienter med astma eller allergiske sygdomme i anamnesen, da disse har forhøjet risiko for overfølsomhedsreaktioner.
- Hos patienter med urinsur gigt, da lave doser ASA øger koncentrationen af urinsyre.
- Hos børn under 18 år er der en mulig sammenhæng mellem ASA og Reyes syndrom. Reyes syndrom er en meget sjælden sygdom, der kan være letal.
- På grund af risiko for hæmolyse skal dette lægemiddel administreres under omhyggelig medicinsk supervision til patienter med glucose-6-fosfatdehydrogenase (G6PD)-mangel (se pkt. 4.8).
- Alkohol kan øge risikoen for gastrointestinale skader, når det indtages sammen med ASA. Patienter skal vejledes vedrørende risikoen for skader og blødning i mave-tarm-kanalen, hvis de drikker alkohol under behandlingen med clopidogrel plus ASA, især hvis alkoholforbruget er kronisk eller stort. (Se pkt. 4.5.)

### *Mave-tarm-kanalen*

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan bør anvendes med forsigtighed hos patienter med peptisk ulcus, gastroduodenal blødning eller mindre øvre gastrointestinale symptomer i anamnesen, da disse

kan være tegn på gastrisk ulceration, der kan føre til gastrisk blødning. Gastrointestinale (GI) bivirkninger omfatter mavesmerter, halsbrand, kvalme, opkastning og gastrointestinal blødning kan forekomme. Mindre GI- symptomer såsom dyspepsi er almindelige og kan forekomme på alle tidspunkter under behandlingen. Lægen bør fortsat være opmærksom på tegn på GI-ulceration og - blødning, også hvis patienten ikke tidligere har haft gastrointestinale symptomer. Patienterne bør informeres om tegn og symptomer på gastrointestinale bivirkninger og hvilke forholdsregler, de skal tage, hvis de opstår. (Se pkt. 4.8.)

Hos patienter, der samtidig får nicorandil og NSAID'er, herunder ASA og LAS, er der en øget risiko for alvorlige komplikationer i form af gastrointestinal blødning, perforation og blødning (se pkt. 4.5).

#### *Hjælpestoffer*

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan indeholder lactose. Patienter med arvelig galaktoseintolerans, total laktasemangel eller glucose/galaktosemalabsorption bør ikke anvende dette lægemiddel.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. tablet, dvs. den er i det væsentlige 'natriumfrit'.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg filmovertrukne tabletter indeholder Allura Red AC, hvilket kan forårsage allergiske reaktioner.

### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

#### *Lægemidler, der er forbundet med risiko for blødning*

Der er en øget risiko for blødning på grund af mulig additiv effekt. Der skal udvises forsigtighed ved samtidig administration af lægemidler, der er forbundet med risiko for blødning (se pkt. 4.4).

#### *Orale antikoagulantia*

Samtidig administration af Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan og orale antikoagulantia kan ikke anbefales, da det kan øge blødningsintensiteten (se pkt. 4.4). Selvom administration af 75 mg clopidogrel dagligt ikke ændrede S-warfarins farmakokinetik eller International Normalised Ratio (INR) hos patienter i langtidsbehandling med warfarin, øgede samtidig administration af clopidogrel og warfarin blødningsrisikoen på grund af uafhængige virkninger på hæmostasen.

#### *Glykoprotein (GP)IIb/IIIa-hæmmere*

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan skal anvendes med forsigtighed til patienter i samtidig behandling med glykoprotein IIb/IIIa-hæmmere (se pkt. 4.4).

#### *Heparin*

I et klinisk studie med raske forsøgspersoner nødvendiggjorde clopidogrel ikke ændring af heparindosis, og det ændrede ikke heparins virkning på koagulationen. Samtidig indgift af heparin havde ingen virkning på den hæmning af trombocyttaggregationen, som clopidogrel inducerer. En farmakodynamisk interaktion mellem Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan og heparin er mulig, hvilket kan medføre øget blødningsrisiko. Der rådes derfor til forsigtighed ved samtidig brug (se pkt. 4.4).

#### *Trombolytika*

Sikkerheden ved samtidig administration af clopidogrel, fibrin eller ikke-fibrinspecifikke trombolytiske midler og hepariner blev bedømt hos patienter med akut myokardieinfarkt. Hyppigheden af klinisk signifikant blødning lignede den, der ses, når trombolytiske midler og heparin indgives samtidig med ASA (se pkt. 4.8). Sikkerheden ved samtidig administration af clopidogrel/acetylsalicylsyre og andre trombolytika er ikke fastlagt, og der skal derfor udvises forsigtighed (se pkt. 4.4).

### *Non-steroide antiinflammatoriske stoffer (NSAID'er)*

I et klinisk studie foretaget med raske forsøgspersoner øgede samtidig administration af clopidogrel og naproxen okkult gastrointestinalt blodtab. Derfor anbefales samtidig anvendelse af NSAID'er, inklusive cox-2 hæmmere, ikke (se pkt. 4.4).

Ekperimentelle data tyder på, at ibuprofen kan hæmme effekten af lave doser acetylsalicylsyre på trombocyttaggregation ved samtidig administration. Disse data er imidlertid begrænsede, og der er usikkerhed ved ekstrapolation af *ex vivo* data til en klinisk situation, hvilket indebærer, at der ikke kan drages en klar konklusion for jævnlig brug af ibuprofen. Lejlighedsvis brug af ibuprofen anses ikke for at have en klinisk relevant effekt (se pkt. 5.1).

### *Metamizol*

Metamizol kan reducere ASA's effekt på trombocyttaggregationen, ved samtidig indtagelse. Derfor, bør denne kombination anvendes med forsigtighed hos patienter, som tager en lav dosis ASA for kardioprotektion.

### *SSRI'er*

Da SSRI'er påvirker trombocytaktiveringen og øger risikoen for blødning, skal der udvises forsigtighed ved samtidig administration af SSRI'er og clopidogrel.

### *Anden samtidig behandling med clopidogrel*

#### CYP2C19-induktorer

Da clopidogrel delvist af CYP2C19 metaboliseres til dets aktive metabolit, forventes anvendelse af lægemidler, der inducerer aktiviteten af dette enzym, at resultere i forhøjede lægemiddelniveauer af clopidogrels aktive metabolit.

Rifampicin inducerer kraftigt CYP2C19, hvilket resulterer i både et forhøjet niveau af clopidogrels aktive metabolit og trombocytthæmning, hvilket især muligvis øger risikoen for blødning. Som en forholdsregel bør samtidig brug af stærke CYP2C19-induktorer frarådes (se pkt. 4.4).

#### CYP2C19-hæmmere

Da clopidogrel til dels metaboliseres til dets aktive metabolit af CYP2C19, kan anvendelse af medicin, der hæmmer aktiviteten af dette enzym, forventes at resultere i nedsat niveau af clopidogrels aktive metabolit. Den kliniske relevans af denne interaktion er uvis. Som forholdsregel frarådes samtidig anvendelse af potente eller moderate CYP2C19-hæmmere (se pkt. 4.4 og 5.2).

Potente og moderate CYP2C19-hæmmere inkluderer for eksempel omeprazol og esomeprazol, fluvoxamin, fluoxetin, moclobemid, voriconazol, fluconazol, ticlopidin, carbamazepin og efavirenz.

#### Syrepumpehæmmere (PPI)

80 mg omeprazol en gang daglig administreret enten samtidigt med clopidogrel eller med 12 timers mellemrum nedsatte eksponeringen for den aktive metabolit med 45 % (ved initial mætningsdosis) og 40 % (ved ligeholdelsesdosis). Denne nedgang var associeret med en 39 % (initial stabiliseringsdosis) og 21 % (ved ligeholdelsesdosis) reduktion i trombocytthæmning. Esomeprazol forventes at give en lignende interaktion med clopidogrel.

Der er indrapporteret inkonsistente data fra både observationsstudier og kliniske studier vedrørende de kliniske konsekvenser af denne farmakokinetiske (PK)/farmakodynamiske (PD) interaktion med hensyn til alvorlige kardiovaskulære hændelser. Som forholdsregel frarådes samtidig anvendelse af omeprazol eller esomeprazol (se pkt. 4.4).

Der er observeret en mindre udtalt reduktion af eksponeringen for den aktive metabolit med pantoprazol eller lansoprazol.

Plasmakoncentrationerne af den aktive metabolit blev reduceret med 20 % (initial stabiliseringsdosis) og 14 % (ved ligeholdelsesdosis) ved samtidig behandling med 80 mg pantoprazol en gang daglig.

Dette var associeret med en reduktion i den gennemsnitlige trombocythæmning på henholdsvis 15 % og 11 %. Disse resultater indikerer, at clopidogrel kan administreres sammen med pantoprazol.

Der foreligger ikke beviser for, at andre lægemidler, der reducerer mavesyren, såsom H<sub>2</sub>-blokkere eller antacida, påvirker clopidogrels antitrombotiske aktivitet.

Boostede antiretrovirale behandlinger (ART): HIV-patienter behandlet med boostede antiretrovirale terapier (ART) har høj risiko for vaskulære hændelser.

En signifikant reduceret trombocythæmning er set hos hiv-smittede patienter i behandling med ritonavir- eller cobicistat-boostet ART. Den kliniske relevans af disse fund er usikker, men der har været spontane indberetninger fra hiv-smittede patienter i behandling med ritonavir boostet ART, som har oplevet re-okklusive hændelser efter de-obstruktion eller oplevet trombotiske hændelser under støddosisbehandling med clopidogrel. Den gennemsnitlige trombocythæmning kan blive nedsat ved samtidig anvendelse af clopidogrel og ritonavir. Samtidig anvendelse af clopidogrel med ART boostede behandlinger bør derfor frarådes.

#### Andre lægemidler

Der er gennemført en række andre kliniske studier med clopidogrel og anden samtidig medicinering for at undersøge muligheden for farmakodynamisk og farmakokinetisk interaktioner. Der blev ikke observeret nogen klinisk signifikante farmakodynamiske interaktioner, når clopidogrel blev indgivet samtidig med atenolol, nifedipin eller både atenolol og nifedipin. Herudover blev clopidogrels farmakodynamiske aktivitet ikke påvirket signifikant af samtidig administration af phenobarbital, cimetidin eller østrogen.

Hverken digoxins eller theophyllins farmakokinetik blev ændret ved samtidig administration af clopidogrel. Antacida påvirkede ikke omfanget af absorptionen af clopidogrel.

Data fra CAPRIE-undersøgelsen indikerer, at phenytoin og tolbutamid, som metaboliseres af CYP2C9, kan administreres samtidig med clopidogrel uden risiko.

Lægemidler, der er CYP2C8-substrater: Det er vist, at clopidogrel kan øge eksponeringen for repaglinid hos raske frivillige. *In-vitro*-studier har vist, at den øgede eksponering for repaglinid skyldes hæmning af CYP2C8 ved glukuronidmetabolitten af clopidogrel. På grund af risiko for øget plasmakoncentration skal der udvises forsigtighed ved samtidig administration af clopidogrel og lægemidler, der primært elimineres ved CYP2C8-metabolisme (f.eks. repaglinid, paclitaxel) (se pkt. 4.4).

Rosuvastatin: Clopidogrel har vist sig at øre resuvastatin-eksponeringer hos patienter 1,4-fold (AUC) uden effekt på C<sub>max</sub> efter gentagen administration af en 75 mg clopidogrel dosis.

#### *Anden samtidig behandling med ASA*

Der er rapporteret interaktioner med følgende lægemidler og ASA:

Urikosurika (benzbromaron, probenecid, sulfapyrazon)

Der skal udvises forsigtighed, da ASA kan hæmme effekten af urikosurika via kompetitiv elimination af urinsyre.

#### Methotrexat

Methotrexatdoser over 20 mg ugentligt bør anvendes med forsigtighed sammen med Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan, da ASA kan hæmme den renale clearance af methotrexat, hvilket kan føre til knoglemarvstoksicitet.

#### Tenofovir

Samtidig administration af tenofovirdisoproxilfumarat og NSAID'er kan øge risikoen for nyresvigt.



#### Valproinsyre

Samtidig administration af salicylater og valproinsyre kan medføre nedsat proteinbinding af valproinsyre og hæmme metaboliseringen af valproinsyre, hvilket medfører øget serumkoncentration af total og fri valproinsyre.

#### Varicellavaccine

Det anbefales, at patienter ikke får salicylater i et interval på seks uger efter at have fået varicellavaccine. Tilfælde af Reyes syndrom er set efter brug af salicylater under varicellainfektion (se pkt. 4.4).

#### Acetazolamid

Forsigtighed anbefales ved samtidig administration af salicylater og acetazolamid, da der er øget risiko for metabolisk acidose.

#### Nicorandil

Hos patienter, der samtidig får nicorandil og NSAID'er, herunder ASA og LAS, er der en øget risiko for alvorlige komplikationer i form af gastrointestinal blødning, perforation og blødning (se pkt. 4.4).

#### Andre interaktioner med ASA

Der er også påvist interaktioner med de følgende lægemidler med højere doser af ASA: angiotensin converting enzyme (ACE)-hæmmere, fenytoin, betablokkere, diuretika og orale hyperglykæmika.

#### Alkohol

Alkohol kan øge risikoen for gastrointestinale skader, når det indtages sammen med ASA. Patienter skal vejledes vedrørende risikoen for skader og blødning i mave-tarm-kanalen, hvis de drikker alkohol under behandlingen med clopidogrel plus ASA, især hvis alkoholforbruget er kronisk eller stort (se pkt. 4.4).

#### *Andre interaktioner med clopidogrel og ASA*

Flere end 30.000 patienter, som indgik i kliniske studier med clopidogrel plus ASA ved vedligeholdelsesdoser på 325 mg eller lavere, fik en lang række ledsagende lægemidler såsom diuretika, betablokkere, ACE-hæmmere, calciumantagonister, kolesterolsænkende midler, vasodilatatorer med effekt på koronarkarrene, antidiabetika (inklusive insulin), antiepileptika samt GPIIb/IIIa-hæmmere, uden at der blev påvist klinisk signifikante uønskede interaktioner.

Bortset fra de specifikke lægemiddelinteraktioner, der er beskrevet ovenfor, er der ikke udført interaktionsstudier med Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan og lægemidler, som almindeligvis gives til patienter med ateroskrotisk sygdom.

Som med andre orale P2Y<sub>12</sub>-hæmmere kan samtidig administration af opioid-agonister forsinke og reducere absorptionen af clopidogrel, sandsynligvis som følge af langsommere tømning af ventriklen. Den kliniske relevans er ukendt. Overvej anvendelse af et parenteralt trombocythæmmende middel hos patienter med akut koronarsyndrom, som kræver samtidig administration af morfin eller andre opioid-agonister.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

### Graviditet

Der foreligger ingen data fra anvendelse af clopidogrel/acetylsalicylsyre til gravide kvinder. Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan bør ikke anvendes i graviditetens første to trimestre, medmindre den kliniske situation for kvinden kræver behandling med clopidogrel/ASA.

Da Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan indeholder ASA, er det kontraindiceret i graviditetens tredje trimester.

Clopidogrel:

Da der ikke foreligger kliniske data om eksponering for clopidogrel under graviditet, bør clopidogrel for en sikkerheds skyld ikke anvendes under graviditet.

Dyreforsøg har ikke påvist direkte eller indirekte skadelige virkninger på graviditet, embryoets/fostrets udvikling, fødslen eller den postnatale udvikling (se pkt. 5.3).

ASA:

Lave doser (op til 100 mg/dag):

Kliniske studier tyder på, at anvendelse af doser op til 100 mg om dagen til begrænset obstetrisk anvendelse i forbindelse med specialiseret monitorering er sikker.

Doser på 100–500 mg/dag:

Der findes ikke tilstrækkelig klinisk erfaring vedrørende anvendelsen af doser over 100 mg/dag og op til 500 mg/dag. Derfor gælder anbefalingerne nedenfor for doser over 500 mg/dag også for dette dosisinterval.

Doser på 500 mg/dag og derover:

Hæmning af prostaglandinsyntesen kan have negativ indvirkning på graviditeten og/eller udviklingen af embryo/foster. Data fra epidemiologiske studier tyder på en øget risiko for abort, hjertemisdannelser og gastroskise efter brug af prostaglandinsyntesehæmmere tidligt i graviditeten. Den absolutte risiko for kardiovaskulære misdannelser blev øget fra mindre end 1 % til ca. 1,5 %. Denne risiko menes at stige i takt med dosis og behandlingsvarighed. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksitet efter administration af en prostaglandinsyntesehæmmer (se pkt. 5.3). Acetylsalicylsyre må ikke gives indtil den 24. uge med amenorré (graviditetens 5. måned), medmindre det er absolut nødvendigt. Hvis acetylsalicylsyre anvendes af en kvinde der forsøger at blive gravid, eller indtil den 24. uge med amenorré (graviditetens 5. måned), bør dosis holdes så lav som muligt, og behandlingsvarigheden så kort som muligt.

Fra begyndelsen af sjette måned af graviditeten kan alle prostaglandinsyntesehæmmere

- udsætte fostret for:
  - Kardiopulmonal toksicitet (med præmatur lukning af ductus arteriosus og pulmonal hypertension);
  - Renal dysfunktion, der kan udvikle sig til nyresvigt med oligo-hydroamniose;
- hen imod slutningen af graviditeten udsætte moderen og den nyfødte for:
  - Mulig forlænget blødningstid, en trombocythæmmende effekt, der kan forekomme selv ved meget lave doser;
  - Hæmning af uteruskontraktioner resulterende i forsinket eller forlænget fødsel.

#### Amning

Det er ukendt, om clopidogrel udskilles i human mælk. Dyrestudier har vist, at clopidogrel udskilles i mælk. Det er kendt, at ASA udskilles i begrænsede mængder i human mælk. Som forholdsregel bør amning ophøre under behandling med Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan.

#### Fertilitet

Der findes ingen fertilitetsdata for clopidogrel/acetylsalicylsyre. Dyrestudier har ikke vist, at clopidogrel påvirker fertiliteten. Det vides ikke, om ASA-dosen i Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan påvirker fertiliteten.

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

## 4.8 Bivirkninger

### *Sammenfatning af sikkerhedsprofilen*

Clopidogrel er blevet evalueret sikkerhedsmæssigt hos mere end 42.000 patienter, der har deltaget i kliniske studier, inklusive over 30.000 patienter behandlet med clopidogrel plus ASA og over 9.000 patienter, der blev behandlet i mindst 1 år. De klinisk relevante bivirkninger observeret i fire store studier, CAPRIE-studiet (et studie, der sammenligner clopidogrel alene med ASA) og, CURE-, CLARITY- og COMMIT-studierne (studier, der sammenligner clopidogrel plus ASA med ASA alene) beskrives nedenfor. Samlet set var clopidogrel 75 mg/dag sammenligneligt med ASA 325 mg/dag i CAPRIE uden hensyn til alder, køn eller race. Ud over erfaringerne fra de kliniske studier er der spontant blevet rapporteret bivirkninger.

Blødning er den hyppigst indrapporterede bivirkning fra både kliniske studier såvel som fra post-marketing erfaring, hvor den mestendels blev indrapporteret i løbet af behandlingens første måned.

I CAPRIE var den generelle forekomst af blødning 9,3 % hos patienter behandlet med enten clopidogrel eller ASA. Forekomsten af svære tilfælde var ens for clopidogrel og ASA.

I CURE var der ikke overrepræsentation af større blødninger med clopidogrel plus ASA inden for 7 dage efter koronar bypass hos patienter, der seponerede behandlingen mere end 5 dage før indgrebet. Hos patienter, som fortsatte med behandlingen inden for 5 dage før bypassoperationen, var forekomsten 9,6 % for clopidogrel plus ASA og 6,3 % for ASA.

I CLARITY var der en generel stigning i antallet af blødninger i clopidogrel plus ASA-gruppen versus ASA-gruppen. Forekomsten af større blødninger var ens i de to grupper. Dette var konsistent blandt undergrupperne af patienter, defineret ved baseline-karakteristika og typen af fibrinolytika- eller heparinbehandling.

I COMMIT var den generelle forekomst af non-cerebrale større blødninger eller cerebrale blødninger lav og ens i begge grupper.

### *Skema over bivirkninger*

Bivirkninger, der enten opstod under monoterapi med henholdsvis clopidogrel eller ASA eller under kombinationsbehandling med clopidogrel og ASA i de kliniske studier eller blev spontant indberettet, er beskrevet i tabellen nedenfor. Hyppigheden er defineret ud fra de følgende kategorier: almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), meget sjælden ( $< 1/10.000$ ), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver gruppe af bivirkninger med samme frekvens er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Systemorganklasse	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden, ikke kendt
Blod og lymfesystem		Trombocytopeni, leukopeni, eosinofili	Neutropeni, inklusive svær neutropeni	Trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP) (se afsnit 4.4), knoglemarvssvigt*, aplastisk anæmi, pancytopeni, bicytopeni*, agranulocytose, alvorlig trombocytopeni, erhvervet hæmofili A, granulocytopeni, anæmi, hæmolytisk anæmi hos patienter med glucose-6-phosphatdehydrogenase (G6PD)-mangel* (se pkt. 4.4)

Systemorganklasse	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden, ikke kendt
Lidelser i myo-, endo-, perikardium og klapper				Kounis syndrom (vasospastisk allergisk angina/allergisk myokardieinfarkt) i forbindelse med en allergisk reaktion på grund af acetylsalicylsyre* eller clopidogrel**
Lidelser i immunsystemet				Anafylaktisk chok*, serumsygdom, anafylaktoide reaktioner, krydsallergiske reaktioner mellem thienopyridiner (såsom ticlopidin, prasugrel) (se pkt. 4.4)** , insulin autoimmun syndrom, som kan føre til alvorlig hypoglykæmi, især hos patienter med HLA DRA4 subtype (hyppigere i den japanske befolkning)** , forværring af symptomer på fødeallergi*
Metaboliske og ernæringsmæssige lidelser				Hypoglykæmi* , urinsur gigt* (se pkt. 4.4)
Psykiatriske lidelser				Hallucinationer, konfusion
Lidelser i det centrale og perifere nervesystem		Intrakraniel blødning (nogle med dødelig udgang, især hos ældre), hovedpine, paræstesier, svimmelhed		Smagsforstyrrelser, ageusi
Lidelser i øjne		Øjenblødning (konjunktival, okulær, retinal)		
Lidelser i øre			Vertigo	Nedsat hørelse* eller tinnitus*
Vaskulære (ekstrakardielle) lidelser	Hæmatom			Alvorlig blødning, blødning i operationssår, vaskulitis (inklusive Henoch-Schönlein purpura*), hypotension
Respiratoriske lidelser, lidelser i thorax og mediastinum	Næseblod			Blødning i luftvejene (hæmoptyse, pulmonal blødning), bronkospasmer, interstitiel pneumoni, ikke-kardiogent lungeødem ved kronisk brug eller i forbindelse med en overfølsomhedsreaktion på grund af acetylsalicylsyre* , eosinofil pneumoni.

Systemorganklasse	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden, ikke kendt
Gastrointestinale lidelser	Gastrointestinal blødning, diaré, mavesmerter, dyspepsi	Mavesår og duodenalt ulcus, gastritis, opkastning, kvalme, obstipation, flatulens	Retroperitoneal blødning	Gastrointestinal og retroperitoneal blødning med dødeligt udfald, pankreatitis. Øvre gastrointestinale lidelser (øsofagitis, øsofageal ulceration, perforation, erosiv gastritis, erosiv duodenitis; gastroduodenalt ulcus/perforationer)*; nedre gastrointestinale lidelser (små [jejunum og ileum] og store [tyktarm og endetarm] tarmsår, colitis og intestinal perforation)*; øvre gastrointestinale symptomer* såsom gastralgi (se pkt. 4.4). Disse ASA-relaterede GI-reaktioner kan eventuelt være forbundet med blødning og kan forekomme ved enhver dosis acetylsalicylsyre og hos patienter med eller uden advarselssymptomer eller tidligere tilfælde af alvorlige GI-hændelser*. Colitis (inklusive colitis ulcerosa og lymfocytisk colitis), stomatitis, akut pankreatitis i forbindelse med en overfølsomhedsreaktion på grund af acetylsalicylsyre*
Lever- og galdevejslidelser				Akut leversvigt, leverskader, primært hepatocellulær*, hepatitis, forhøjede leverenzym*, unormal leverfunktionstest, kronisk hepatitis*
Dermatologiske lidelser	Blå mærker	Udslæt, kløe, hudblødning (purpura)		Bulløs dermatitis (toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme, akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP)), angioødem, lægemiddelinduceret overfølsomhed, medikamentelt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), erytematøst eller eksfoliativt udslæt, urticaria, eksem, lichen planus, fixed drug eruption*
Det reproduktive system og mammae			Gynækomasti	

Systemorganklasse	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden, ikke kendt
Muskuloskeletale-, bindevævs- og knoglelidelser				Muskuloskeletal blødning (hæmartrose), artrit, artralgi, myalgi.
Lidelser i nyrer og urinveje		Hæmaturi		Nyresvigt*, akut nyreinsufficiens (særligt hos patienter med eksisterende nedsat nyrefunktion, kardial dekomensation, nefrotisk syndrom eller samtidig behandling med diuretika)* glomerulonefrit, forhøjet blodkreatinin
Generelle symptomer og forstyrrelser ved applikationssted	Blødning ved injektionsstedet			Feber, ødem*
Undersøgelser		Forlænget blødningstid, fald i neutrofil, fald i trombocytal.		

\* Rapporteret i publiceret information for ASA med frekvens "ikke kendt".

\* Relateret til clopidogrel med frekvens "ikke kendt".

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

## 4.9 Overdosering

### Clopidogrel

Overdosering efter administration af clopidogrel kan medføre forlænget blødningstid og efterfølgende blødningskomplikationer. Hvis der observeres blødning, bør passende behandling overvejes. Der er ikke fundet en aktiv farmakologisk antidot til clopidogrel. Ved behov for hurtig behandling af forlænget blødningstid kan trombocytinfusion muligvis modvirke effekten af clopidogrel.

### ASA

Følgende symptomer er forbundet med forgiftning: svimmelhed, hovedpine, tinnitus, konfusion og gastrointestinale symptomer (kvalme, opkastning og gastriske smerter).

Ved alvorlig forgiftning forekommer der alvorlige forstyrrelser i syre-base-balancen. Initial hyperventilation fører til respiratorisk alkalose. Efterfølgende forekommer respiratorisk acidose som resultat af den suppresserende effekt på respirationscentret. Metabolisk acidose opstår også som følge af salicylater. Da børn, nyfødte og småbørn ofte ses på et sent tidspunkt i forgiftningsprocessen, har de sædvanligvis allerede nået acidose-stadiet.

Følgende symptomer kan også opstå: hypertermi og perspiration førende til dehydrering, rastløshed, kramper, hallucinationer og hypoglykæmi. Depression af nervesystemet kan føre til koma, kardiovaskulært kollaps og respirationsstop. Den letale dosis af acetylsalicylsyre er 25 – 30 g. En plasmakoncentration af acetylsalicylsyre på over 300 mg/l (1,67 mmol/l) tyder på forgiftning.

Overdosis af ASA/clopidogrel-fastdosiskombinationen kan være associeret med øget blødning og efterfølgende blødningskomplikationer grundet den farmakologiske aktivitet af clopidogrel og ASA.

Non-kardiogent lungeødem kan forekomme ved akut og kronisk overdosering med acetylsalicylsyre (se pkt. 4.8).

Hospitalsindlæggelse er nødvendig ved indtagelse af toksisk dosis. Ved moderat forgiftning kan det forsøges at fremprovokere opkastning; ventrikeltømning er indiceret, hvis dette mislykkes. Aktivt kul (adsorbant) og natriumsulfat (laksativ) skal derefter administreres. Alkalinisering af urinen (250 mmol natriumhydrogencarbonat over tre timer) under monitorering af urinens pH er indiceret. Hæmodialyse er den foretrukne behandling ved alvorlig forgiftning. Andre tegn på forgiftning behandles symptomatisk.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: klassifikation: ATC-kode: Antitrombotiske midler blodplade-aggregationshæmmere ekskl. Heparin. ATC-kode. B01AC30.

#### *Virkningsmekanisme*

Clopidogrel er et prodrug, hvor en af metabolitterne hæmmer trombocytaggregationen. Clopidogrel skal metaboliseres af CYP450-enzymet for at danne den aktive metabolit, der hæmmer trombocytaggregationen. Clopidogrels aktive metabolit hæmmer selektivt bindingen af adenosindiphosphat (ADP) til dets trombocyt P2Y<sub>12</sub>-receptor og den efterfølgende ADP-medierede aktivering af glykoprotein (GP)IIb- IIIa-komplekset, hvorved trombocytaggregationen hæmmes. På grund af den irreversible binding hæmmes trombocytaggregationen i resten af trombocytternes levetid (ca. 7–10 dage), og normal trombocytfunktion generhveres med den hastighed, hvormed trombocytterne omsættes. Den trombocyttaggregation, der induceres af andre agonister end ADP, hæmmes også ved blokering af den forstærkning af trombocytaktiveringen, der udløses af frigivet ADP.

Da den aktive metabolit dannes af CYP450-enzymet, hvoraf nogle er polymorfe eller genstand for hæmning af andre lægemidler, vil ikke alle patienter opnå tilstrækkelig trombocythæmning.

#### *Farmakodynamisk virkning*

Gentagne doser af 75 mg clopidogrel/dag hæmmede i væsentlig grad den ADP-inducerede trombocyt-aggregation fra den første dag. Dette øgedes progressivt og nåede steady state mellem dag 3 og dag 7. Ved steady state var den gennemsnitlige hæmningsgrad, der blev iagttaget ved en dosis på 75 mg/dag, mellem 40 % og 60 %. Trombocyttaggregation og blødningstid vendte gradvist tilbage til baselineværdierne, almindeligvis inden for 5 dage efter behandlingsophør.

Acetylsalicylsyre hæmmer trombocyttaggregation ved irreversibel hæmning af prostaglandincyklo-oxygenase og hæmmer derved dannelsen af tromboxan A<sub>2</sub>, en inducer af trombocyttaggregation og vasokonstriktion. Denne effekt varer hele trombocytternes levetid.

Eksperimentelle data tyder på, at ibuprofen kan hæmme effekten af lave doser acetylsalicylsyre på trombocyttaggregation ved samtidig administration. I en undersøgelse, hvor en enkelt dosis ibuprofen 400 mg blev indtaget inden for 8 timer før eller 30 minutter efter dosering af hurtigtopløsende acetylsalicylsyre (81 mg), forekom en nedsat virkning af ASA på dannelsen af tromboxan eller trombocythæmningen. Disse datas begrænsninger og usikkerheder vedrørende ekstrapolering af *ex vivo* data på den kliniske situation antyder, at der ikke kan drages endelige konklusioner vedrørende jævnlig anvendelse af ibuprofen, og en klinisk relevant effekt anses ikke for at være sandsynlig ved lejlighedsvis anvendelse af ibuprofen.

### *Klinisk virkning og sikkerhed*

Sikkerheden og virkningen af clopidogrel plus ASA er blevet evalueret i 3 dobbeltblindede studier, der omfattede mere end 61.900 patienter i CURE-, CLARITY- og COMMIT-undersøgelserne, hvor clopidogrel plus ASA sammenlignes med ASA alene. Begge behandlinger gives i kombination med anden standardterapi.

CURE-undersøgelsen omfattede 12.562 patienter med akut koronarsyndrom uden forhøjelse af ST-segmentet (ustabil angina pectoris eller myokardieinfarkt uden forekomst af Q-takker), som indfandt sig inden for 24 timer efter starten på den seneste episode med brystmerter eller symptomer, der svarede til iskæmi. Patienterne skulle have enten ekg-forandringer, som var kompatible med ny iskæmi, eller forhøjede værdier af hjertezymer eller troponin I eller T på mindst  $2 \times$  øvre grænse for normalområdet. Patienterne blev randomiseret til clopidogrel (300 mg initial støddosis efterfulgt af 75 mg/dag, N = 6.259) plus ASA (75–325 mg en gang daglig) eller ASA alene (N = 6.303), (75–325 mg en gang daglig) i kombination anden standardbehandling. Patienterne var i behandling i op til 1 år. I CURE blev 823 (6,6 %) patienter samtidigt behandlet med GPIIb/IIIa-receptorantagonist. Heparin blev givet til over 90 % af patienterne, og den relative blødningsforekomst i grupperne clopidogrel plus ASA og ASA alene blev ikke signifikant påvirket af den ledsagende heparinbehandling.

Antallet af patienter, som oplevede det primære endepunkt [kardiovaskulær død (CV), myokardieinfarkt (MI) eller apopleksi] var 582 (9,3 %) i clopidogrel plus ASA-gruppen og 719 (11,4 %) i ASA-gruppen, hvilket giver en relativ risikoreduktion på 20 % (95 % CI: 10 %–28 %;  $p = 0,00009$ ) for clopidogrel plus ASA-gruppen (en relativ risikoreduktion (RR) på 17 %, når patienterne fik konservativ behandling, 29 %, når de fik ballonudvidelse (perkutan transluminal koronar angioplastik (PTCA)) med eller uden stent, og 10 %, når de fik koronar bypassoperation (CABG). Nye kardiovaskulære hændelser (primært endepunkt) blev forebygget, med en relativ risikoreduktion på 22 % (CI: 8,6; 33,4), 32 % (CI: 12,8; 46,4), 4 % (CI: –26,9; 26,7), 6 % (CI: –33,5; 34,3) og 14 % (CI: –31,6; 44,2), henholdsvis, i løbet af studieintervaller på 0–1, 1–3, 3–6, 6–9 og 9–12 måneder. Efter 3 måneders behandling blev den observerede fordel således ikke yderligere forbedret i clopidogrel plus ASA-gruppen, hvorimod der stadig forelå en blødningsrisiko (se pkt. 4.4).

I CURE var anvendelse af clopidogrel forbundet med et aftagende behov for behandling med trombolytika (RR = 43,3 %, CI: 24,3 %; 57,5 %) og GPIIb/IIIa-hæmmere (RR = 18,2 %, CI: 6,5 %; 28,3 %).

Antallet af patienter, som oplevede det primære sammensatte endepunkt [kardiovaskulær død, myokardieinfarkt, apopleksi eller refraktær iskæmi] var 1.035 (16,5 %) i clopidogrel plus ASA-gruppen og 1.187 (18,8 %) i ASA-gruppen, hvilket giver en relativ risikoreduktion på 14 % (95 % CI: 6 %–21 %;  $p = 0,00005$ ) for clopidogrel plus ASA-gruppen. Fordelen må hovedsageligt tilskrives den statistisk signifikante reduktion i forekomsten af myokardieinfarkt [287 (4,6 %) i clopidogrel plus ASA-gruppen og 363 (5,8 %) i ASA-gruppen]. Der sås ingen effekt på forekomsten af genindlæggelse som følge af ustabil angina pectoris.

De resultater, som blev opnået i populationer med forskellige karakteristika (fx ustabil angina pectoris eller myokardieinfarkt uden forekomst af Q-takker, høj- eller lavrisikogruppe, diabetes, behov for revaskularisering, alder, køn osv.) svarede til den primære analyses resultater. Specielt i en post-hoc analyse af 2.172 patienter, som fik indsat stent (17 % af den totale population i CURE-studiet, Stent-CURE), viste data, at clopidogrel sammenlignet med placebo medførte en signifikant RR på 26,2 % med hensyn til det primære sammensatte endepunkt (CV død, MI, apopleksi) og desuden en signifikant RR på 23,9 % med hensyn til det andet co-primære endepunkt (CV død, MI, apopleksi eller refraktær iskæmi). Derudover gav sikkerhedsprofilen for denne patientundergruppe ikke anledning til særlig betænkelighed. Dermed er resultaterne fra denne delmængde i overensstemmelse med de overordnede studieresultater.



Hos patienter med akut myokardieinfarkt (MI) med ST-segment elevation blev sikkerheden ved og virkningen af clopidogrel vurderet i 2 randomiserede, placebo-kontrollerede, dobbeltblindede undersøgelser kaldet CLARITY og COMMIT.

CLARITY-studiet inkluderede 3.491 patienter, der var til rådighed inden for 12 timer efter et MI med elevation af ST-segmentet var indtrådt, og som det var planlagt at give trombolytisk behandling. Patienterne fik clopidogrel (300 mg støddosis efterfulgt af 75 mg daglig, n = 1.752) plus ASA eller ASA alene (n = 1.739) (150–325 mg som støddosis, herefter 75–162 mg daglig), et fibrinolytisk middel samt – når det var hensigtsmæssigt – heparin. Patienterne blev fulgt i 30 dage. Det primære endepunkt var forekomsten af en kombination af okkluderede arterier, der var relateret til infarkt på angiogrammet, før patienten blev udskrevet, død eller tilbagevendende MI før koronarangiografi. For de patienter, der ikke fik foretaget angiografi, var det primære endepunkt død, tilbagevendende myokardieinfarkt ved dag 8 eller ved udskrivelse fra hospitalet. Patientpopulationen bestod af 19,7 % kvinder, og 29,2 % af patienterne var over 65 år. I alt 99,7 % af patienterne fik fibrinolytika (fibrinspecifik: 68,7 %, ikke-fibrinspecifik: 31,1 %), 89,5 % fik heparin, 78,7 % betablokkere, 54,7 % ACE-hæmmere og 63 % statiner.

15,0 % af patienterne i clopidogrel plus ASA-gruppen og 21,7 % i gruppen behandlet med ASA alene opnåede det primære endepunkt, hvilket viste en absolut reduktion på 6,7 % og en odds-reduktion på 36 % til fordel for clopidogrel (95 % CI: 24; 47 %; p <0,001), der hovedsageligt var relateret til en reduktion af infarkt-relaterede okkluderede arterier. Denne fordel var konsistent i alle præspecificerede undergrupper, hvor der blev taget hensyn til patientens alder, køn, hvor infarkt var lokaliseret, og den type fibrinolytikum eller heparin, der blev anvendt til behandling.

COMMIT-studiet, som var designet med 2×2 faktorer, inkluderede 45.852 patienter, der var til rådighed inden for 24 timer efter indtrådte symptomer, som var mistænkt for at være MI, og hvor EKG-anomalier (dvs. ST-elevation, ST-depression eller venstresidig grenblok) understøttede dette. Patienterne fik clopidogrel (75 mg/dag, n = 22.961) plus ASA (162 mg/dag) eller ASA alene (162 mg/dag) (n = 22.891) i 28 dage eller indtil udskrivelse fra hospitalet. De primære sammensatte endepunkter var død uanset årsag og den første forekomst af re-infarkt, apopleksi eller død. Populationen inkluderede 27,8 % kvinder, 58,4 % af patienterne var ≥ 60 år (26 % ≥ 70 år), og 54,5 % af patienterne fik fibrinolytika.

Clopidogrel plus ASA reducerede signifikant den relative dødsrisiko uanset årsag med 7 % (p = 0,029) og den relative risiko for kombinationen af re-infarkt, apopleksi eller død med 9 % (p = 0,002), hvilket repræsenterer en absolut reduktion på henholdsvis 0,5 % og 0,9 %. Denne fordel var konsistent på tværs af alder, køn og med eller uden fibrinolytika og blev observeret allerede efter omkring 24 timer.

### De-eskalering af P2Y<sub>12</sub>-hæmmere i ACS

Skift fra en mere potent P2Y<sub>12</sub> receptorhæmmer til clopidogrel i association med aspirin efter akut fase i ACS er blevet evalueret i to randomiserede investigator-sponsorerede studier (ISS) – TOPIC og TROPICAL-ACS – med kliniske outcome data.

Den kliniske fordel af de mere potente P2Y<sub>12</sub>-hæmmere, ticagrelor og prasugrel, er i deres pivotale studier relateret til en signifikant reduktion af tilbagevendende iskæmiske hændelser (inklusive akut og subakut stenttrombose (ST), myokardieinfarkt (MI) og akut revaskularisering). Selv om den iskæmiske fordel var konsistent i løbet af det første år, blev der observeret større reduktion i iskæmisk tilbagefald efter ACS i de første dage efter indledning af behandlingen. I modsætning hertil viste *post-hoc* analyser statistisk signifikante stigninger i blødningsrisikoen med de mere potente P2Y<sub>12</sub>-hæmmere, overvejende under vedligeholdelsesfasen efter den første måned efter ACS. TOPIC og TROPICAL-ACS blev designet til at undersøge, hvordan man kan mindske blødninger, samtidig med at effekten opretholdes.

### **TOPIC** (*Timing Of Platelet Inhibition after acute Coronary syndrome*)

Dette randomiserede, open-label studie inkluderede ACS patienter, som kræver PCI. Patienter behandlet med aspirin og en mere potent P2Y<sub>12</sub>-hæmmer, og uden bivirkning ved en måned blev

skiftet til fast dosis aspirin plus clopidogrel (de-eskaleret dobbelt trombocythæmmende behandling (DAPT)), eller fortsatte deres medicinregime (uændret DAPT).

I alt blev 645 af 646 patienter med STEMI eller NSTEMI eller ustabil angina analyseret (de-eskaleret DAPT (n = 322); uændret DAPT (n = 323)). Opfølgning ved et år blev udført for 316 patienter (98,1 %) i de-eskaleret DAPT-gruppen og 318 patienter (98,5 %) i den uændrede DAPT-gruppe. Median opfølgningen for begge grupper var 359 dage. Karakteristika for den undersøgte kohorte var ens i de 2 grupper.

Det primære resultat sammensat af kardiovaskulær død, slagtilfælde, akut revaskularisering og BARC (Bleeding Academic Research Consortium) blødning  $\geq 2$  ved 1-år efter ACS, forekom hos 43 patienter (13,4 %) i de-eskaleret DAPT gruppen og hos 85 patienter (26,3 %) i den uændrede DAPT-gruppe ( $p < 0,01$ ). Denne statistisk signifikante forskel skyldtes hovedsagelig færre blødninger, uden forskel rapporteret i iskæmiske endepunkter ( $p = 0,36$ ), mens BARC  $\geq 2$  blødning forekom mindre hyppigt i den de-eskalerede DAPT-gruppe (4,0 %) versus 14,9 % i den uændrede DAPT gruppe ( $p < 0,01$ ). Blødninger defineret som BARC forekom hos 30 patienter (9,3 %) i de-eskaleret DAPT gruppen og hos 76 patienter (23,5 %) i den uændrede DAPT gruppe ( $p < 0,01$ ).

#### **TROPICAL-ACS** (*Testing Responsiveness to Platelet Inhibition on Chronic Antiplatelet Treatment for Acute Coronary Syndromes*)

Dette randomiserede, open-label studie inkluderede 2.610 biomarker-positive ACS-patienter efter vellykket PCI. Patienterne blev randomiseret til at modtage enten prasugrel 5 eller 10 mg/d (dag 0–14) (n = 1306) eller prasugrel 5 eller 10 mg/d (dag 0–7), derefter de-eskaleret til clopidogrel 75 mg/d (dag 8–14) (n = 1309) i kombination med ASA ( $< 100$  mg/dag). På dag 14 blev blodpladefunktionstestning (PFT) udført. Patienterne, som blev behandlet med prasugrel alene, blev fortsat behandlet med prasugrel i 11,5 måneder.

De de-eskalerede patienter gennemgik testning høj trombocytreaktivitet (HPR) test. Hvis  $HPR \geq 46$  enheder blev patienterne eskaleret tilbage til prasugrel 5 eller 10 mg/d i 11,5 måneder; hvis  $HPR < 46$  enheder fortsatte patienterne med clopidogrel 75 mg/d i 11,5 måneder. Derfor havde den guidede de-eskaleringsarm patienter behandlet med enten prasugrel (40 %) eller clopidogrel (60 %). Alle patienter blev fortsat behandlet med aspirin og blev fulgt i et år.

Det primære endepunkt (den kombinerede forekomst af kardiovaskulær død, myokardieinfarkt, apopleksi eller BARC (Bleeding Academic Research Consortium) blødning  $\geq 2$  ved 12 måneder) blev nået med visning af non-inferioritet. 95 patienter (7 %) i den guidede de-eskaleringsgruppe og 118 patienter (9 %) i kontrolgruppen ( $p$  non-inferioritet = 0,00004) havde en hændelse. Den guidede de-eskalering resulterede ikke i en øget kombineret risiko for iskæmiske hændelser (2,5 % i de-eskaleringsgruppen mod 3,2 % i kontrolgruppen,  $p$  non-inferioritet = 0,0115), heller ikke i det centrale sekundære endepunkt for BARC  $\geq 2$  blødning (5 % i de-eskaleringsgruppen mod 6 % i kontrolgruppen ( $p = 0,23$ )). Den kumulative forekomst af alle blødningshændelser (BARC klasse 1 til 5) var 9 % (114 hændelser) i den guidede de-eskaleringsgruppe versus 11 % (137 hændelser) i kontrolgruppen ( $p = 0,14$ ).

#### *Pædiatrisk population*

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med referencelægemidlet indeholdende clopidogrel/acetylsalicylsyre i alle undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af koronar aterosklerose (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

### Clopidogrel:

#### *Absorption*

Efter enkelt og gentagne orale doser på 75 mg/dag bliver clopidogrel hurtigt absorberet. Den gennemsnitlige peak-plasmakonzentration af uomdannet clopidogrel (ca. 2,2–2,5 ng/ml efter en enkelt

oral dosis på 75 mg) forekom ca. 45 minutter efter dosering. Absorptionen er mindst 50 %, baseret på udskillelse af clopidogrel metabolitter i urinen.

#### *Fordeling*

Clopidogrel og den cirkulerende (inaktive) hovedmetabolit binder reversibelt *in vitro* til humane plasmaproteiner (henholdsvis 98 % og 94 %). Bindingen er umættet *in vitro* over et bredt koncentrationsområde.

#### *Biotransformation*

Clopidogrel bliver i udstrakt grad metaboliseret i leveren. *In vitro* og *in vivo*, clopidogrel metaboliseres afhængigt af to hovedmetaboliske veje: En esterasemedieret, hvorved det hydrolyseres til dets inaktive karboxylsyrederivat (85 % af de cirkulerende metabolitter), og en medieret af flere cytochrom P450-isozymer. Clopidogrel metaboliseres først til en 2-oxo-clopidogrel-metabolit. Efterfølgende metabolisering af 2-oxo-clopidogrel-metabolitten resulterer i dannelsen af den aktive metabolit, et tiolderivat af clopidogrel. Den aktive metabolit dannes hovedsageligt af CYP2C19 med bidrag fra flere andre CYP-enzymmer, inklusive CYP1A2, CYP2B6 og CYP3A4. Den aktive tiolmetabolit, som er blevet isoleret *in vitro*, binder hurtigt og irreversibelt til trombocytreceptorerne, hvorved trombocyttaggregationen hæmmes.

$C_{\max}$  for den aktive metabolit er dobbelt så høj efter en enkelt 300 mg clopidogrel initial mætningsdosis, som den er efter fire dage med en 75 mg vedligeholdelsesdosis.  $C_{\max}$  opnås ca. 30–60 minutter efter administration.

#### *Elimination*

Efter en oral dosis af  $^{14}\text{C}$ -mærket clopidogrel hos mennesker blev ca. 50 % udskilt i urinen og ca. 46 % i fæces i løbet af 120 timer efter dosering. Efter en enkelt dosering på 75 mg har clopidogrel en halveringstid på ca. 6 timer. Halveringstiden for elimination af den cirkulerende (inaktive) hovedmetabolit var 8 timer efter en enkelt og efter gentagen administration.

#### *Farmakogenetik*

CYP2C19 er involveret i dannelsen af såvel den aktive metabolit, som mellemstadiemetabolitten 2-oxo-clopidogrel. Farmakokinetikken og den antitrombotiske effekt, målt ved *ex vivo* trombocyttaggregationsundersøgelse, adskiller sig alt efter CYP2C19-genotype.

CYP2C19\*1-allelen svarer til en fuldt funktionel metabolisme, mens CYP2C19\*2 og CYP2C19\*3 allelerne svarer til en ikke-funktionel metabolisme. Allelerne CYP2C19\*2 og CYP2C19\*3 tegner sig for størstedelen af alleler med nedsat funktion hos kaukasiske personer (85 %) og 99 % hos asiater med nedsat metabolisme. Andre alleler, der associeres med fraværende eller nedsat metabolisme er mindre hyppige og inkluderer CYP2C19\*4, \*5, \*6, \*7 og \*8. En patient med status nedsat metabolisme vil besidde to ikke-funktionelle alleler, som beskrevet ovenfor. Den publicerede forekomst af CYP2C19-genotyper med ringe metabolisme er ca. 2 % for kaukasiske personer, 4 % for negroide og 14 % for kinesiske. Der er tests tilgængelige til at bestemme en patients CYP2C19-genotype.

Et cross-over studie hos 40 raske forsøgspersoner, 10 i hver af de fire CYP2C19-metaboliske grupper (ultrahurtig, udtalt, moderat eller ringe), evaluerede farmakokinetisk og trombocytthæmmende respons ved anvendelse af 300 mg efterfulgt af 75 mg/dag og 600 mg efterfulgt af 150 mg/dag, hver for i alt 5 dage (steady state).

Der blev ikke observeret nogen betydende forskelle i eksponering for den aktive metabolit og gennemsnitlig hæmning af trombocytfunktionen (IPA) mellem personer med ultrahurtig, udtalt eller moderat metabolisme. Hos personer med ringe metabolisme var eksponeringen nedsat med 63–71 %, sammenlignet med personer med udtalt metabolisme. Efter 300 mg/75 mg dosisregimet, blev den trombocytthæmmende respons nedsat hos personer med ringe metabolisme med en gennemsnitlig IPA (5  $\mu\text{M}$  ADP) på 24 % (24 timer) og 37 % (dag 5), sammenlignet med IPA på 39 % (24 timer) og 58 % (dag 5) for personer med udtalt metabolisme, og 37 % (24 timer) og 60 % (dag 5) hos personer med moderat metabolisme. Når personer med ringe metabolisme modtog 600 mg/150 mg regimet, var eksponeringen for den aktive metabolit større end for 300 mg/75 mg-regimet. Desuden var IPA på

32 % (24 timer) og 61 % (dag 5), hvilket var større end hos personer med ringe metabolisme, der modtog 300 mg/75 mg-regimet, og var omtrent ens med de andre grupper af CYP2C19-metaboliske grupper, der modtog 300 mg/75 mg regimet. Der er ikke etableret et passende dosisregime for denne patientpopulation i kliniske resultat-studier.

I overensstemmelse med resultaterne ovenfor, blev det vist i en metaanalyse af 6 studier med 335 clopidogrelbehandlede ved steady state, at eksponeringen for den aktive metabolit nedsattes med 28 % for personer med moderat metabolisme, og 72 % for personer med ringe metabolisme. Ved sammenligning med personer med udtalt metabolisme, blev trombocythæmningen (5 µM ADP) nedsat med forskelle i IPA på henholdsvis 5,9 % og 21,4 %.

Indflydelsen af CYP2C19-genotype på det kliniske udfald hos patienter i behandling med clopidogrel er ikke blevet evalueret i prospektive, randomiserede, kontrollerede studier. Der er dog foretaget et antal retrospektive analyser for at evaluere denne effekt hos patienter i behandling med clopidogrel, for hvem der foreligger resultater af genotypebestemmelse: CURE (n = 2721), CHARISMA (n = 2428), CLARITY- TIMI 28 (n = 227), TRITON-TIMI 38 (n = 1477) og ACTIVE-A (n = 601) såvel som et antal publicerede kohorteundersøgelser.

I TRITON-TIMI 38 og 3 af kohorteundersøgelserne (Collet, Sibbing, Giusti), havde den kombinerede gruppe af patienter med status som enten moderat eller ringe metaboliser en højere hyppighed af kardiovaskulære hændelser (død, myokardieinfarkt og slagtilfælde) eller stenttrombose sammenlignet med personer med udtalt metabolisme.

I CHARISMA og en kohorteundersøgelse (Simon), sås kun en øget hyppighed af hændelser hos personer med ringe metabolisme, i sammenligning med personer med udtalt metabolisme.

I CURE, CLARITY, ACTIVE-A og en af kohorteundersøgelserne (Trenk) blev der ikke observeret nogen øget forekomst af hændelser, baseret på metabolisk status.

Ingen af disse analyser var tilstrækkeligt store til at kunne detektere forskelle i resultat hos personer med ringe metabolisme.

### Særlige patientgrupper

Farmakokinetikken af clopidogrels aktive metabolit er ikke kendt i nedenstående særlige patientgrupper.

#### *Nedsat nyrefunktion*

Efter gentagen dosering med clopidogrel 75 mg daglig var hæmningen af ADP-induceret trombocyttaggregation lavere (25 %) hos forsøgspersoner med alvorlig nyresygdom (kreatininclearance 5–15 ml/min) end den, der blev set hos raske forsøgspersoner. Forlængelsen i blødningstid var imidlertid sammenlignelig med den, der blev set hos raske forsøgspersoner, som fik 75 mg clopidogrel daglig. Den kliniske tolerance var endvidere god hos alle patienter.

#### *Nedsat leverfunktion*

Efter gentagen dosering med clopidogrel 75 mg daglig i 10 dage svarede den ADP-inducerede trombocyttaggregation hos patienter med alvorligt nedsat leverfunktion til den, der blev set hos raske forsøgspersoner. Den gennemsnitlige blødningstid var endvidere ens i de to grupper.

#### *Race*

Hyppigheden af CYP2C19-alleler, der resulterer i moderat eller ringe CYP2C19-metabolisme, varierer afhængigt af race/etnisk tilhørsforhold (se farmakogenetik). I litteraturen er der kun få tilgængelige data, der tillader en vurdering af det kliniske udbytte af CYP2C19-genotypebestemmelse i asiatiske befolkningsgrupper.

## Acetylsalicylsyre (ASA):

### *Absorption*

Efter absorption bliver ASA i Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan hydrolyseret til salicylsyre med peak-plasmakonzentration af salicylsyre inden for 1 time efter dosering, sådan at plasmaniveauet af ASA er så godt som udetekterbart 1,5–3 timer efter dosering.

### *Fordeling*

ASA bindes dårligt til plasmaproteiner, og dets tilsyneladende distributionsvolumen er lavt (10 l). Dets metabolit, salicylsyre, bindes i høj grad til plasmaproteiner, men dets binding er koncentrationsafhængig (non-lineær). Ved lave koncentrationer (< 100 mikrogram/ml) er ca. 90 % af salicylsyren bundet til albumin. Salicylsyre distribueres i udstrakt grad til alle væv og alle væsker i kroppen, inklusive centralnervesystemet, modermælk og fostervæv.

### *Biotransformation og elimination*

ASA i Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan hydrolyseres hurtigt i plasma til salicylsyre, med en halveringstid på 0,3 til 0,4 timer for ASA-doser fra 75 – 100 mg. Salicylsyre konjugeres primært i leveren og danner salicylsyre, et fenolglukuronid, et acylglukuronid og et antal underordnede metabolitter. Salicylsyren i Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan har en plasmahalveringstid på ca. 2 timer. Salicylatmetabolismen kan mættes, og den totale kropsclearance falder ved højere serumkoncentrationer grundet leverens begrænsede evne til at danne både salicylurinsyre og fenolglukuronid. Efter toksiske doser (10–20 g) kan plasmahalveringstiden øges til over 20 timer. Ved høje doser ASA følger eliminationen af salicylsyre 0. ordens kinetik (dvs. at eliminationshastigheden er konstant uden relation til plasmakonzentrationen) med en observeret halveringstid på 6 timer eller mere. Renal udskillelse af uomdannet aktivt stof afhænger af urinens pH. Hvis urinens pH stiger til over 6,5, stiger renal clearance af frit salicylat fra < 5 % til > 80 %. Efter terapeutiske doser findes ca. 10 % af det udskilte i urinen som salicylsyre, 75 % som salicylurinsyre, 10 % som fenol- og 5 % som acylglukuronider af salicylsyre.

Baseret på de farmakokinetiske og metaboliske karakteristika af begge stoffer er klinisk signifikante farmakokinetiske interaktioner ikke sandsynlige.

## **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

### Clopidogrel

I prækliniske forsøg på rotter og bavianer var den hyppigst forekommende effekt leverforandringer. De optrådte ved doser, der repræsenterede mindst 25 gange eksponeringen hos mennesker, der får den kliniske dosis på 75 mg/dag, og var en konsekvens af effekten på levermetaboliseringsenzymene. Der blev ikke observeret nogen effekt på levermetaboliseringsenzymene hos mennesker, der fik clopidogrel i terapeutiske doser.

Ved meget høje doser clopidogrel blev der hos rotter og bavianer observeret dårlig gastrisk tolerans (gastritis, gastriske erosioner og/eller opkastning).

Der var ikke tegn på carcinogen virkning, når clopidogrel blev administreret i 78 uger til mus og 104 uger til rotter og givet i doser op til 77 mg/kg/dag (hvilket repræsenterer mindst 25 gange eksponeringen hos mennesker, der får den kliniske dosis på 75 mg/dag).

Clopidogrel er testet *in vitro* og *in vivo* i en række genotoksicitetsforsøg og udviste ingen genotoksisk aktivitet.

Der blev ikke fundet fertilitetspåvirkning hos rotter af begge køn, og clopidogrel udviste ingen teratogen effekt hos rotter eller kaniner. Når diegivende rotter fik clopidogrel, opstod der en mindre forsinkelse i ungernes udvikling. Specifikke farmakokinetiske forsøg med radioaktivt mærket clopidogrel har vist, at udgangsstoffet eller dets metabolitter udskilles i mælk. Følgelig kan en direkte effekt (let toksitet) eller en indirekte effekt (mindre velsmagende) ikke udelukkes.

## Acetylsalicylsyre

Enkeldosisundersøgelser har vist, at den orale toksicitet af ASA er lav. Undersøgelser af toksicitet ved gentagne doser har vist, at niveauer op til 200 mg/kg/dag er veltolererede hos rotter; hunde er tilsyneladende mere sensitive, sandsynligvis grundet hundes høje følsomhed for ulcerogene effekter af NSAID'er. Der er ikke fundet problemer med genotoksitet eller klastogenicitet med ASA. Selvom der ikke er udført formelle karcinogenicitetsstudier med ASA, er det blevet vist, at det ikke er en tumorpromoter.

Undersøgelser om reproduktionstoksitet viser, at ASA er teratogent hos adskillige forsøgsdyr.

Administration af en prostaglandinssyntesehæmmer til dyr har vist sig at resultere i øget forekomst af præ- og postimplantationstab, og embryo-føtal dødelighed. Desuden er der beskrevet øgede forekomster af forskellige misdannelser, inklusive kardiovaskulære misdannelser, ved indgift af prostaglandinssyntesehæmmere til dyr under den organogenetiske periode.

## 6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

### 6.1 Hjælpemidler

#### *Tabletkernen:*

Mikrokrystallinsk cellulose  
Lactose  
Croscarmellosenatrium  
Hydroxypropylcellulose  
Silica, kolloid vandfri  
Talkum  
Hydrogeneret ricinusolie  
Stivelse, pregelatineret  
Stearinsyre  
Gul jernoxid (E172)

#### *Overtræk*

#### Clpidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/75 mg filmovertrukne tabletter

Hypromellose  
Triacetin  
Talkum  
Polyvinylalkohol (delvist hydrolyseret)  
Titandioxid (E171)  
Gul jernoxid (E172)  
Glycerol monocaprylocaprat (E422)  
Natriumlaurilsulfat

#### Clpidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg filmovertrukne tabletter

Hypromellose  
Triacetin  
Talkum  
Polyvinylalkohol (delvist hydrolyseret)  
Titandioxid (E171)  
Allura Red AC (E129)  
Glycerol monocaprylocaprat (E422)  
Natriumlaurilsulfat

### 6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

### 6.3 Opbevaringstid

Blemmer: 2 år

Flasker: 15 måneder

### 6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

### 6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Blisterkort af aluminium med et lag af tørremiddel i kartonæsker, der indeholder 28 eller 30 filmovertrukne tabletter.

Perforerede, enhedsdosis-blisterkort af aluminium med et lag af tørremiddel i kartonæsker, der indeholder 28 eller 30 filmovertrukne tabletter.

HDPE tabletbekendere med hvide, gennemsigtige skruelåg af polypropylen med påsat aluminiumsforseglingsindlæg i kartonæsker, der indeholder 100 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### 6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## 7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

## 8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

### Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/75 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/19/1395/001 – Kartoner med 28 filmovertrukne tabletter i aluminium-blisterpakninger

EU/1/19/1395/002 – Kartoner med 30 filmovertrukne tabletter i aluminium-blisterpakninger

EU/1/19/1395/003 – Kartoner med 28 × 1 (enhedsdosis) filmovertrukne tabletter i aluminium-blisterpakninger

EU/1/19/1395/004 – Kartoner med 30 × 1 (enhedsdosis) filmovertrukne tabletter i aluminium-blisterpakninger

EU/1/19/1395/005 – Kartoner med 100 filmovertrukne tabletter i HDPE-flaskepakninger

### Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/19/1395/006 – Kartoner med 28 filmovertrukne tabletter i aluminium-blisterpakninger

EU/1/19/1395/007 – Kartoner med 30 filmovertrukne tabletter i aluminium-blisterpakninger

EU/1/19/1395/008 – Kartoner med 28 × 1 (enhedsdosis) filmovertrukne tabletter i aluminium-blisterpakninger

EU/1/19/1395/009 – Kartoner med 30 × 1 (enhedsdosis) filmovertrukne tabletter i aluminium-blisterpakninger

EU/1/19/1395/010 – Kartoner med 100 filmovertrukne tabletter i HDPE-flaskepakninger

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første godkendelse: 9. januar 2020

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.



## **BILAG II**

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

## **A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

McDermott Laboratories Limited, som Gerard Laboratories, som Mylan Dublin, 35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13, Irland.

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet er receptpligtigt.

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel i overensstemmelse med kravene på listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og offentliggjort på det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**

## MÆRKNING DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

### KARTON

#### 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/75 mg filmovertrukne tabletter  
clopidogrel/acetylsalicylsyre

#### 2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 75 mg clopidogrel (som hydrogensulfat) og 75 mg acetylsalicylsyre (ASA).

#### 3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose.  
Læs indlægssedlen for yderligere information.

#### 4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukne tabletter

##### *Blister*

28 filmovertrukne tabletter

30 filmovertrukne tabletter

##### *Enhedsdosis, blister*

28×1 filmovertrukne tabletter

30×1 filmovertrukne tabletter

##### *Tabletbeholder*

100 filmovertrukne tabletter

#### 5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.  
Tørremidlet må ikke sluges.  
Læs indlægssedlen inden brug.

#### 6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

#### 7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/19/1395/001 – 28 filmovertrukne tabletter i aluminium-blisterpakninger  
EU/1/19/1395/002 – 30 filmovertrukne tabletter i aluminium-blisterpakninger  
EU/1/19/1395/003 – 28 × 1 (enhedsdosis) filmovertrukne tabletter i aluminium-blisterpakninger  
EU/1/19/1395/004 – 30 × 1 (enhedsdosis) filmovertrukne tabletter i aluminium-blisterpakninger  
EU/1/19/1395/005 – 100 filmovertrukne tabletter i HDPE-flaskepakninger

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/75 mg

## **17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

## **18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**ETIKET TIL TABLETBEHOLDER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/75 mg filmovertrukne tabletter  
clopidogrel/acetylsalicylsyre

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 75 mg clopidogrel (som hydrogensulfat) og 75 mg acetylsalicylsyre (ASA).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactose.  
Læs indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

100 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse.  
Tørremidlet må ikke sluges.  
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.



**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/19/1395/005

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/75 mg tabletter

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Mylan Pharmaceuticals Limited

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

## MÆRKNING DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

### KARTON

#### 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg filmovertrukne tabletter  
clopidogrel/acetylsalicylsyre

#### 2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 75 mg clopidogrel (som hydrogensulfat) og 100 mg acetylsalicylsyre (ASA).

#### 3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose og Allura Red AC.  
Læs indlægssedlen for yderligere information.

#### 4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukne tabletter

##### *Blister*

28 filmovertrukne tabletter

30 filmovertrukne tabletter

##### *Enhedsdosis, blister*

28×1 filmovertrukne tabletter

30×1 filmovertrukne tabletter

##### *Tabletbeholder*

100 filmovertrukne tabletter

#### 5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.  
Tørremidlet må ikke sluges.  
Læs indlægssedlen inden brug.

#### 6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

#### 7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/19/1395/006 – 28 filmovertrukne tabletter i aluminium-blisterpakninger  
EU/1/19/1395/007 – 30 filmovertrukne tabletter i aluminium-blisterpakninger  
EU/1/19/1395/008 – 28 × 1 (enhedsdosis) filmovertrukne tabletter i aluminium-blisterpakninger  
EU/1/19/1395/009 – 30 × 1 (enhedsdosis) filmovertrukne tabletter i aluminium-blisterpakninger  
EU/1/19/1395/010 – 100 filmovertrukne tabletter i HDPE-flaskepakninger

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg tabletter

## **17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

## **18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**ETIKET TIL TABLETBEHOLDER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg filmovertrukne tabletter  
clopidogrel/acetylsalicylsyre

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 75 mg clopidogrel (som hydrogensulfat) og 100 mg acetylsalicylsyre (ASA).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactose og Allura Red AC.  
Læs indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

100 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse.  
Tørremidlet må ikke sluges.  
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/19/1395/010

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg tabletter

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Mylan Pharmaceuticals Limited

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**



## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til patienten

### Clpidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/75 mg fillovertrukne tabletter Clpidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg fillovertrukne tabletter clpidogrel/acetylsalicylsyre

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

#### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse af Clpidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Clpidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan
3. Sådan skal du tage Clpidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan
4. Bivirkninger
5. Opbevaring af Clpidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse af Clpidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan

Clpidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan indeholder clopidogrel og acetylsalicylsyre (ASA) og tilhører en gruppe medicin, der kaldes blodfortyndende medicin. Blodplader er meget små bestanddele i blodet, som klumper sig sammen, når blodet størkner. Ved at forhindre denne sammenklumpning i visse typer blodkar (kaldet arterier) nedsætter et blodfortyndende præparat risikoen for, at der dannes blodpropper (en proces, der kaldes aterotrombose).

Clpidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan tages af voksne for at forebygge dannelse af blodpropper i blodårer, som er blevet stive. Blodpropper kan føre til f.eks. slagtilfælde, hjerteanfald og død (aterotrombotiske hændelser).

Du har fået ordineret Clpidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan i stedet for de to indholdsstoffer clopidogrel og acetylsalicylsyre enkeltvist for at forebygge blodpropper, fordi du har haft en alvorlig form for smerter i brystet (ustabil angina pectoris) eller et hjerteanfald (myokardieinfarkt). For at behandle denne tilstand kan lægen have indopereret en stent (rør) i den blokerede eller forsnævrede blodåre (arterie) for at genoprette en effektiv blodgennemstrømning.

#### 2. Det skal du vide, før du begynder at tage Clpidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan

##### Tag ikke Clpidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan

- hvis du er allergisk over for clopidogrel, acetylsalicylsyre eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i afsnit 6).
- hvis du er overfølsom over for medicin, der kaldes non-steroid antiinflammatoriske stoffer (NSAID'er), der sædvanligvis anvendes til behandling af smertefulde og/eller betændelseslignende tilstande i muskler eller led (gigt).
- hvis du har en sygdom, der omfatter kombinationen af astma, rindende næse og polypper (en udvækst i næsen).
- hvis du har aktiv blødning såsom et mavesår eller blødning i hjernen.
- hvis du lider af en alvorlig nyresygdom.
- hvis du lider af en alvorlig leversygdom.
- hvis du er gravid i tredje trimester.

### **Advarsler og forsigtighedsregler**

Hvis nogen af følgende situationer gælder for dig, skal du oplyse det til lægen, før du tager Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan:

- hvis du har risiko for blødninger f.eks. på grund af:
  - en sygdom, der medfører risiko for indre blødninger (såsom et mavesår).
  - en blødningsforstyrrelse, der giver tendens til indre blødninger (blødning inde i et af kroppens væv, organer eller led).
  - en nylig alvorlig kvæstelse.
  - et nyligt kirurgisk indgreb (gælder også tandoperationer).
  - et planlagt kirurgisk indgreb (gælder også tandoperationer) inden for de næste 7 dage.
- hvis du har haft en blodprop i en åre (arterie) i hjernen (iskæmisk slagtilfælde) inden for de seneste 7 dage.
- hvis du lider af en nyre- eller leversygdom.
- hvis du har haft tidligere tilfælde af astma eller allergiske reaktioner inklusive allergi mod et lægemiddel, der anvendes til at behandle din sygdom.
- hvis du lider af urinsur gigt.
- hvis du drikker alkohol, da der er en øget risiko for blødning i eller skader på mave-tarmkanalen.
- hvis du har en lidelse, der kaldes glucose-6-phosphatdehydrogenase (G6PD)-mangel, da G6PD-mangel øger risikoen for en særlig form for anæmi (lavt antal røde blodceller).

Når du tager Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan

- Skal du fortælle lægen, at du er i behandling med Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan:
  - Hvis du skal have foretaget en planlagt operation (også hos tandlægen).
  - Hvis du får smerter i maveregionen eller blødning i mave eller tarme (rød eller sort afføring).
- Skal du også straks kontakte din læge, hvis du udvikler en tilstand kendt som trombotisk trombocytopenisk purpura eller TTP, der giver feber og små blødninger under huden (det kan vise sig som små, røde prikker) med eller uden uforklarlig ekstrem træthed, forvirring, gulfarvning af huden eller øjnene (gulstot) (se afsnit 4).
- Hvis du skærer dig eller kommer til skade, kan det tage lidt længere end normalt, før blødningen stopper. Dette skyldes medicinens virkemåde, da den forhindrer blodet i at størkne. Ved mindre sår og skader, som hvis du f.eks. skærer dig under barbering, er dette som regel ikke noget problem. Hvis du er bekymret over blødningen, skal du omgående kontakte din læge (se afsnit 4 'Bivirkninger').
- kan din læge bede om at få taget blodprøver.

### **Børn og unge**

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan er ikke tiltænkt anvendelse hos børn og unge under 18 år. Der er en mulig sammenhæng mellem acetylsalicylsyre (ASA) og Reyes syndrom, når lægemidler, der indeholder ASA, gives til børn og unge med en virusinfektion. Reyes syndrom er en meget sjælden sygdom, der kan være livstruende.

### **Brug af anden medicin sammen med Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan**

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nyligt.

Visse andre typer medicin kan påvirke virkningen af Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan eller omvendt.

Du skal fortælle lægen, hvis du tager

- medicin, der kan øge risikoen for blødning såsom:
  - medicin, som modvirker blodets størkning (blodfortyndende medicin, orale antikoagulantia) gennem munden,
  - acetylsalicylsyre eller andre non-steroide antiinflammatoriske stoffer (NSAID'er), der sædvanligvis anvendes til behandling af smertefulde og/eller betændelseslignende tilstande i muskler eller led (gigt),

- heparin eller anden medicin til indsprøjtning til at nedsætte dannelse af blodpropper,
- ticlopidin, eller anden medicin mod blodpropper,
- selektive serotoninoptagelseshæmmere (inklusive, men ikke begrænset til fluoxetin og fluvoxamin), der normalt anvendes mod depression,
- rifampicin (anvendes til behandling af svære infektioner)
- omeprazol eller esomeprazol til behandling af for meget mavesyre,
- methotrexat, et lægemiddel der anvendes til at behandle alvorlige ledsygdomme (reumatoid artrit) eller hudsygdomme (psoriasis),
- acetazolamid, et lægemiddel der anvendes til at behandle glaukom (forhøjet tryk i øjet) eller epilepsi eller til at øge urinflow,
- probenecid, benzbromaron eller sulfinpyrazon, lægemidler til behandling af urinsur gigt,
- fluconazol eller voriconazol, der anvendes til behandling af svampeinfektioner,
- efavirenz eller tenofovir, eller anden antiretroviral medicin (lægemidler der anvendes til behandling af HIV-infektioner),
- valproinsyre, valproat eller carbamazepin, medicin til behandling af bestemte typer epilepsi,
- bliver vaccineret mod skoldkopper eller helvedesild indenfor 6 uger efter brug af Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan, eller hvis du har/får skoldkopper eller helvedesild (se afsnit 2 "Børn og unge"),
- moclobemid, medicin mod depression,
- repaglinid, medicin til behandling af sukkersyge (diabetes),
- paclitaxel, medicin til behandling af kræft,
- nicorandil, medicin til behandling af hjerte-relaterede smerter i brystkassen.
- opioider: Når du behandles med clopidogrel, skal du fortælle det til lægen, før du får ordineret opioider (bruges til at behandle stærke smerter)
- rosuvastatin (anvendes til at sænke kolesterolniveauet).

Du skal holde op med at tage andre lægemidler, der indeholder clopidogrel, mens du tager Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan.

Lejlighedsvis anvendelse af acetylsalicylsyre (ikke over 1.000 mg over en periode på 24-timer) burde generelt ikke give problemer, men hvis du tager acetylsalicylsyre gennem længere tid under andre omstændigheder, skal du diskutere det med lægen eller apotekspersonalet.

Metamizol (et smertestillende og febernedsættende stof) kan mindske acetylsalicylsyres evne til at forhindre aggregation af blodplader (dvs. at blodcellerne klæber sammen og danner en blodprop), når det tages samtidigt. Derfor bør denne kombination anvendes med forsigtighed hos patienter, der tager en lav dosis acetylsalicylsyre for at beskytte hjertet.

### **Graviditet og amning**

Du må ikke tage Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan under graviditetens tredje trimester. Det er bedst ikke at tage dette lægemiddel under graviditetens første og andet trimester.

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan. Hvis du bliver gravid, mens du tager Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan, skal du omgående kontakte din læge, da det frarådes at tage Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan under graviditet.

Du bør ikke amme, mens du tager dette lægemiddel.

Hvis du ammer eller planlægger at amme, skal du tale med din læge, før du tager dette lægemiddel.

Spørg din læge eller apoteket til råds, før du tager nogen form for medicin.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Det er usandsynligt, at Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan vil påvirke din evne til at køre bil eller betjene maskiner.

### **Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan indeholder lactose.**

Kontakt lægen, før du tager denne medicin, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

### **Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan indeholder natrium**

Denne medicin indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. den er i det væsentlige 'natriumfri'.

### **Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg filmovertrukne tabletter indeholder også Allura Red AC**

Allura Red AC kan forårsage allergiske reaktioner.

## **3. Sådan skal du tage Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan**

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Den anbefalede dosis er 1 tablet Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan dagligt, som indtages gennem munden med et glas vand, med eller uden mad.

Du skal tage medicinen på samme tid hver dag.

Ud fra din sygdom vil lægen bestemme, hvor lang tid du skal tage Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan. Hvis du har haft et hjerteanfald, skal medicinen udskrives til mindst fire uger. Under alle omstændigheder skal du fortsætte med at tage Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan, så længe din læge udskriver det til dig.

### **Hvis du har taget for meget Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan**

Kontakt din læge eller tag på den nærmeste skadestue på grund af den øgede blødningsrisiko.

### **Hvis du glemmer at tage Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan**

Hvis du glemmer at tage en dosis Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan til sædvanlig tid, men kommer i tanke om det i løbet af 12 timer, skal du omgående tage tabletten og dernæst tage den næste tablet til sædvanlig tid.

Hvis du glemmer at tage en tablet i over 12 timer, skal du blot tage den næste enkeltdosis til sædvanlig tid. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte tablet.

### **Hvis du holder op med at tage Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan**

**Du må ikke stoppe behandlingen, medmindre din læge har bedt dig om det.** Kontakt din læge, før du stopper eller genoptager din behandling.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

### **Kontakt din læge med det samme, hvis du oplever:**

- feber, tegn på infektion eller ekstrem træthed. Dette kan ske på grund af et sjældent fald i visse blodlegemer.
- tegn på leverproblemer såsom gulfarvning af huden og/eller øjnene (gulst), uanset om det sker i forbindelse med blødninger, som viser sig under huden som små røde prikker, og/eller forvirring (se afsnit 2 'Advarsler og forsigtighedsregler').

- hævelser i munden eller hudproblemer såsom udslæt og kløe, blærer på huden. Dette kan være tegn på en allergisk reaktion.

**Den almindeligste bivirkning, der er set med Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan, er blødning.** Blødning kan forekomme i form af blødninger fra mave eller tarm, blå mærker, hæmatom (usædvanlig blødning eller blodudtrædning under huden), næseblod eller blod i urinen. I nogle enkelte tilfælde er der indberettet blødning i øjne, i hoved (særligt hos ældre), lunger eller led.

**Hvis du oplever længerevarende blødninger når du tager Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan**  
Hvis du skærer dig eller kommer til skade, kan det tage lidt længere tid end normalt, før blødningen stopper. Dette skyldes medicinens virkemåde, da den forhindrer blodet i at størkne. Ved mindre sår og skader, som hvis du f.eks. skærer dig under barbering, er dette som regel ikke noget problem. Hvis du er bekymret over blødningen, skal du omgående kontakte din læge (se afsnit 2 'Advarsler og forsigtighedsregler').

#### **Øvrige bivirkninger omfatter:**

Almindelige bivirkninger (kan påvirke op til 1 ud af 10 patienter):

Diarré, mavesmerter, fordøjelsesbesvær eller halsbrand.

Ikke almindelige bivirkninger (kan påvirke op til 1 ud af 100 patienter):

Hovedpine, mavesår, opkastninger, kvalme, forstoppelse, luft i maven eller tarmene, udslæt, kløe, svimmelhed, prikkende fornemmelse og følelsesløshed.

Sjældne bivirkninger (kan påvirke op til 1 ud af 1.000 patienter):

Svimmelhed (fornemmelse af at snurre rundt), forstørrede bryster hos mænd.

Meget sjældne bivirkninger (kan påvirke op til 1 ud af 10.000 patienter):

Gulsot (gulfarvning af hud og/eller øjne); brændende fornemmelse i maven og/eller spiserøret; alvorlige mavesmerter med eller uden rygsmarter; feber, åndedrætsbesvær indimellem ledsaget af hoste; generelle allergiske reaktioner (f.eks. varmfølelse over hele kroppen med pludselig almen utilpashed og eventuelt besvimelse); hævelse i munden; blærer på huden; allergiske hudreaktioner; ømhed i munden (stomatitis); blodtryksfald; forvirring; hallucinationer; ledsmerter; muskelsmerter; smagsforstyrrelser eller mangel på smagssans, betændelse i små kar.

Bivirkninger med ikke kendt hyppighed (kan ikke vurderes ud fra forhåndenværende data):

Perforeret mavesår, ringen for ørerne, nedsat hørelse, pludselige, livstruende allergiske reaktioner eller overfølsomhedsreaktioner med bryst- eller mavesmerter, nyresygdom, lavt blodsukker, urinsur gigt (en tilstand med smertefulde, hævede led forårsaget af urinsyrekrystaller), forværring af madallergi og en særlig form for anæmi (lavt antal røde blodceller) (se afsnit 2 'Advarsler og forsigtighedsregler'), hævelse.

Derudover kan din læge eventuelt finde ændringer i resultaterne af dine blod- eller urinprøver.

#### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring af Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan**

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen, blister eller tabletbeholderen efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares ved temperaturer under 25 °C.

Brug ikke denne medicin, hvis du bemærker synlige tegn på forringelse

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet eller toilettet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Hvad Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan indeholder

#### Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/75 mg filmovertrukket tablet

Aktive stoffer: clopidogrel og acetylsalicylsyre. Hver tablet indeholder 75 mg clopidogrel (som hydrogensulfat) og 75 mg acetylsalicylsyre.

Øvrige indholdsstoffer:

- **Tabletkernen:** MikrokrySTALLinsk cellulose, lactose (se afsnit 2 'Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan indeholder lactose'), croscarmellose natrium, hydroxypropylcellulose, kolloid vandfri silica, talkum, hydrogeneret ricinusolie, pregelatineret stivelse, stearinsyre, gul jernoxid (E172).
- **Filmovertræk:** Hypromellose, triacetin, talkum, polyvinylalkohol (delvist hydrolyseret), titandioxid (E171), glycerol monocaprylocaprat (E422), natriumlaurilsulfat, gul jernoxid (E172)

#### Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg filmovertrukket tablet

Aktive stoffer: clopidogrel og acetylsalicylsyre. Hver tablet indeholder 75 mg clopidogrel (som hydrogensulfat) og 100 mg acetylsalicylsyre.

Øvrige indholdsstoffer:

- **Tabletkernen:** MikrokrySTALLinsk cellulose, lactose (se afsnit 2 'Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan indeholder lactose'), croscarmellose natrium, hydroxypropylcellulose, kolloid vandfri silica, talkum, hydrogeneret ricinusolie, pregelatineret stivelse, stearinsyre, gul jernoxid (E172).
- **Filmovertræk:** Hypromellose, triacetin, talkum, polyvinylalkohol (delvist hydrolyseret), titandioxid (E171), glycerol monocaprylocaprat (E422), natriumlaurilsulfat, Allura Red AC (E129) (se afsnit 2 'Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan indeholder Allura Red AC)

### Udseende og pakningsstørrelser for Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/75 mg filmovertrukne tabletter er gule, ovalformede, bikonvekse, filmovertrukne tabletter præget med et "CA2" på den ene side af tabletten og et "M" præget på den anden side.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg filmovertrukne tabletter er pink, ovalformede, bikonvekse, filmovertrukne tabletter præget med et "CA3" på den ene side af tabletten og et "M" præget på den anden side.

Tabletterne fås i blisterpakninger med 28 eller 30 tabletter, eller perforerede blisterkort med dosisenheder med 28 eller 30 tabletter eller tabletbeholdere med 100 tabletter. Tabletbeholderne indeholder et tørremiddel. Tørremidlet må ikke indtages.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**Indehaver af markedsføringstilladelsen:**

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

**Fremstillere:**

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

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

Mylan Healthcare UAB  
Tel: +370 5 205 1288

**България**

Майлан ЕООД  
Тел: +359 2 44 55 400

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

Mylan EPD Kft  
Tel: + 36 1 465 2100

**Danmark**

Viatrix ApS  
Tlf: +45 28 11 69 32

**Malta**

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

**Deutschland**

Viatrix Healthcare GmbH  
Tel: + 49 800 0700 800

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

Viatrix 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**

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

**Polska**

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

**France**

Viatrix Santé  
Tél : +33 4 37 25 75 00

**Portugal**

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



**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

**România**

BGP Products SRL  
Tel: +40 372 579 000

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Viatrix Oy  
Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Mylan IRE Healthcare Limited  
Tel: +353 18711600

**Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.