

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/75 mg filmuhúðaðar töflur
Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/75 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 75 mg af klópídógreli (sem hýdrógensúlfat) og 75 mg af acetýlsalicýlsýru.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 48 mg af laktósa.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 75 mg af klópídógreli (sem hýdrógensúlfat) og 100 mg af acetýlsalicýlsýru.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 48 mg af laktósa og 0,81 mg allúrarautt AC.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla)

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/75 mg filmuhúðaðar töflur

Gul, sporöskjulaga, tvíkúpt, um það bil 14,5 mm × 7,4 mm, filmuhúðuð tafla, „CA2“ er greipt í aðra hliðina og „M“ í hina.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg filmuhúðaðar töflur

Bleik, sporöskjulaga, tvíkúpt, um það bil 14,8 mm × 7,8 mm, filmuhúðuð tafla, „CA3“ er greipt í aðra hliðina og „M“ í hina.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan er ætlað sem síðforvarnarmeðferð við æðastíflum hjá fullorðnum sjúklingum sem taka bæði klópídógreli og acetýlsalicýlsýru. Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan er samsett lyf með staðlaða skammta fyrir framhaldsmeðferð þegar um er að ræða:

- Brátt kransæðaheilkenni án ST-hækkunar (hvikula hjartaöng eða hjartadrep án -Q-takka-myndunar), þ.á m. hjá sjúklingum sem gangast undir stoðnetsísetningu eftir kransæðavíkkun
- Brátt hjartadrep með ST-hækkun hjá sjúklingum sem eru í lyfjameðferð og uppfylla skilyrði segaleysandi meðferðar

Vinsamlegast sjá kafla 5.1 fyrir frekari upplýsingar.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Fullorðnir og aldraðir

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/75 mg filmuhúðaðar töflur

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan á að gefa í einum daglegum 75 mg/75 mg skammti.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg filmuhúðaðar töflur

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid á að gefa í einum daglegum 75 mg/100 mg skammti.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan í fastri skammtasamsetningu á að gefa eftir upphaf meðferðar með klópídógreli og acetylsalicylsýru sitt í hvoru lagi og kemur í stað lyfjanna klópídógrels og acetylsalicylsýru hvors fyrir sig.

- *Hjá sjúklingum með brátt kransæðaheilkenni án ST-hækkunar* (hvikula hjartaöng eða hjartadrep án -Q-takka-myndunar): Kjör lengd meðferðar hefur ekki verið formlega staðfest. Klínískar rannsóknarniðurstöður styðja allt að 12 mánaða notkun og hámarksávinningur sást eftir 3 mánuði (sjá kafla 5.1). Ef notkun Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan er hætt getur verið að sjúklingar hafi hag af að halda áfram meðferð með einu blóðflöguvirku lyfi.
- *Hjá sjúklingum með brátt hjartadrep með ST-hækkun*: Hefja á meðferð eins fljótt og hægt er eftir að einkenni koma fram og halda meðferð áfram í að minnsta kosti 4 vikur. Kostir samsettrar meðferðar klópídógrels með asetýlsalicylsýru í meira en 4 vikur hafa ekki verið rannsakaðir hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 5.1). Ef notkun Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan er hætt getur verið að sjúklingar hafi hag af að halda áfram meðferð með einu blóðflöguvirku lyfi.

Ef gleymist að taka skammt:

- Ef færri en 12 klukkustundir eru liðnar frá því að taka átti skammtinn: eiga sjúklingar að taka skammtinn strax og taka svo næsta skammt á venjulegum tíma.
- Ef fleiri en 12 klukkustundir eru liðnar: eiga sjúklingar að taka næsta skammt á venjulegum tíma og ekki á að tvöfalda skammtinn.

Börn

EKKI hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun klópídógrels/asetýlsalicylsýru hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára. Notkun Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan hjá börnum er ekki ráðlögð.

Skert nýrnastarfsemi

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan má ekki nota hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.3). Takmörkuð reynsla er af notkun lyfsins hjá sjúklingum með væga eða í meðallagi skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4). Því skal gæta varúðar við notkun Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan hjá þessum sjúklingum.

Skert lifr starfsemi

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan má ekki nota hjá sjúklingum með verulega skerta lifr starfsemi (sjá kafla 4.3). Takmörkuð reynsla er af notkun lyfsins hjá sjúklingum með í meðallagi skerta lifr starfsemi sem geta haft blæðingahneigð (sjá kafla 4.4). Því skal gæta varúðar við notkun Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan hjá þessum sjúklingum.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Má taka með eða án matar.

4.3 Frábendingar

Á grundvelli beggja virku efnanna í lyfinu má ekki nota Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan þegar um er að ræða:

- Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Verulega skerta lifrarstarfsemi.
- Virka blæðingu vegna sjúkdóms t.d. magasárs eða blæðingar innan höfuðkúpu.

Þar að auki, vegna þess að lyfið inniheldur acetýlsalicylsýru, má ekki heldur nota það:

- þegar um er að ræða ofnæmi fyrir bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAID) og heilkenni astma, nefslímubólgu og nefbólguþega. Einnig er frábending fyrir notkun þess hjá sjúklingum með mastfrumnager (mastocytosis), þar sem notkun þeirra á acetýlsalicylsýru getur valdið alvarlegum ofnæmisviðbrögðum (m.a. losti ásamt andlitsroða, lágþrýstingi, hraðtakti og uppköstum).
- þegar um er að ræða verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun <30 ml/mín).
- á síðasta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.6).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Blæðingar og blóðsjúkdómar

Vegna hættu á blæðingu og aukaverkunum tengdum blóði meðan á meðferð stendur skal strax íhuga að gera blóðmælingu og/eða önnur viðeigandi próf hvenær sem klínísk einkenni koma fram sem benda til blæðinga (sjá kafla 4.8). Þar sem um er að ræða tvö blóðflöguvirk lyf, skal nota Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan með varúð hjá sjúklingum sem geta verið í hættu vegna blæðinga eftir slys, skurðaðgerð eða sjúkdóma og hjá sjúklingum á meðferð með öðrum bólgueyðandi gigtarlyfjum, þar með talið Cox-2 hemlum, heparíni, glýkóprótein IIb/IIIa hemlum, sérhæfðum serótónín endurupptöku hemlum (SSRI), öflugum CYP2C19 virkjum, segaleysandi lyfjum, eða öðrum lyfjum tengdum blæðingarhættu, svo sem pentoxifyllíni (sjá kafla 4.5). Fylgjast skal vandlega með öllum merkjum um blæðingar hjá sjúklingum, þ.m.t. duldar blæðingar, sérstaklega á fyrstu vikum meðferðar og/eða eftir aðgerðir innan æða í hjarta eða skurðaðgerðir. Samhliða gjöf Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan og segavarnarlyfja til inntöku er ekki ráðlögð þar sem blæðingar gætu orðið meiri (sjá kafla 4.5).

Sjúklingar skulu láta lækna og tannlækna vita að þeir taki Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan áður en ákvörðun um skurðaðgerð er tekin og áður en meðferð með nýju lyfi er hafin. Ef skurðaðgerð er ráðgerð skal endurmeta þörf á meðferð með tveimur blóðflöguvirkum lyfjum og íhuga að nota lyf sem inniheldur eitt slíkt lyf. Ef sjúklingar þurfa að hætta blóðflöguvirkri meðferð tímabundið skal stöðva meðferð með Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 7 dögum fyrir skurðaðgerð.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan lengir blæðingartíma og skal nota lyfið með varúð hjá sjúklingum sem hafa sár sem hafa tilhneigingu til að blæða (einkum sár í meltingarvegi og augum).

Sjúklingar skulu upplýstir um að það gæti tekið lengri tíma fyrir blæðingu að stöðvast þegar þeir taka Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan og að þeir skuli láta lækinn vita verði þeir varir við óvenjulegar blæðingar (m.t.t. staðsetningar eða tímalengdar).

Blóðflagnafæðarpurpurí með segamyndun (TTP)

Örsjaldan hefur verið lýst blóðflagnafæðarpurpura með segamyndun (TTP) eftir notkun klópídógrels, stundum eftir notkun í skamman tíma. Hann einkennist af blóðflagnafæð og blóðleysi vegna blóðlýsu í örfinum æðum (microangiopathic haemolytic anaemia) í tengslum við einkenni frá taugakerfi, skerðingu á nýrnastarfsemi eða sótthita. TTP er hugsanlega lífshættulegt ástand sem þarfnast tafarlausrar meðferðar þ.á m. plasmátöku (plasmapheresis).

Áunnin dreyrasyki

Greint hefur verið frá áunninni dreyrasyki í kjölfar notkunar klópídógrels. Hafa skal áunna dreyrasyki í huga í tilvikum þar sem um staðfestan, einangraðan, lengdan aPTT (activated partial thromboplastin

time) með eða án blæðinga er að ræða. Meðferð sjúklinga með staðfesta áunna dreyrasyki á að vera í umsjá sérfræðinga og hætta skal notkun klópídógreis.

Nýleg skammvinn heilablóðþurrð eða heilablóðfall

Hjá sjúklingum með nýlega skammvinna heilablóðþurrð eða heilablóðfall sem eru í mikilli áhættu á að fá endurtekna heilablóðþurrð hefur verið sýnt fram á að samsetning acetýlsalicýlsýru og klópídógreis auki meiriháttar blæðingar. Því skal íhuga slíka viðbót með varúð utan klínískra aðstæðna þar sem sýnt hefur verið fram á að samsetningin sé gagnleg.

Cýtókróm P450 2C19 (CYP2C19)

Lyfjaerfðafræði: Hjá sjúklingum með lélegt CYP2C19 umbrot myndast minna af virku umbrotsefni klópídógreis þegar klópídógrei er gefið í ráðlögðum skömmtum sem hefur því minni áhrif á blóðflögustarfsemi (sjá kafla 4.2). Fáanleg eru próf sem gera mögulegt að greina CYP2C19 arfgerð sjúklinga.

Þar sem klópídógrei umbrotnar yfir í virka umbrotsefnið að hluta til fyrir tilstilli CYP2C19 má búast við að notkun lyfja sem hamla virkni þessa ensíms valdi lægri þéttni virks umbrotsefnis klópídógreis. Óvíst er hvort þessi milliverkun hafi klíníska þýðingu. Sem varúðarráðstöfun er því ekki mælt með samhliða notkun öflugra eða í meðallagi öflugra CYP2C19 hemla (sjá lista yfir lyf sem hamla CYP2C19 í kafla 4.5, sjá einnig kafla 5.2).

Búast má við að notkun lyfja sem örva virkni CYP2C19 leiði til aukinnar þéttni virks umbrotsefnis klópídógreis og gæti það aukið blæðingarhættu. Sem varúðarráðstöfun á því að forðast notkun öflugra CYP2C19 virkja (sjá kafla 4.5).

Hvarfefni CYP2C8

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem eru á samhliðameðferð með klópídógrei og lyfjum sem eru hvarfefni CYP2C8 (sjá kafla 4.5).

Víxlviðbrögð meðal tienópýridína

Meta skal sjúklinga með tilliti til sögu um ofnæmi fyrir tienópýridínunum (svo sem klópídógrei, ticlopidini og prasugreli) þar sem greint hefur verið frá víxlviðbrögðum meðal tienópýridína (sjá kafla 4.8). Tienópýridín geta valdið allt frá vægum til alvarlegra ofnæmisviðbragða, svo sem útbrotum, ofnæmisbjúg eða blóðfræðilegum víxlviðbrögðum eins og blóðflagnafæð og daufkyrningafæð. Sjúklingar sem hafa einhvern tíma fengið ofnæmisviðbrögð og/eða blóðfræðileg viðbrögð við einu tienópýridíni eru í aukinni hættu á sömu eða öðrum viðbrögðum við öðru tienópýridíni. Ráðlagt er að fylgjast með sjúklingum með þekkt ofnæmi fyrir tienópýridínunum með tilliti til ofnæmiseinkenna.

Vegna acetýlsalicýlsýru skal gæta varúðar:

- hjá sjúklingum með sögu um astma eða ofnæmissjúkdóma þar sem þeir eru í meiri hættu á að fá ofnæmisviðbrögð.
- hjá sjúklingum með þvagsýrugigt þar sem litlir skammtar af acetýlsalicýlsýru auka þéttni úrats.
- hjá börnum yngri en 18 ára, hugsanlega eru tengsl milli acetýlsalicýlsýru og Reyes heilkennis. Reyes heilkenni er mjög sjaldgæfur sjúkdómur sem getur verið lífshættulegur.
- hjá sjúklingum með skort á glúkósa-6-dehýdrogenasa (G6PD) á að gefa lyfið undir nánu eftirliti læknis þar sem hætta er á blóðlýsu (sjá kafla 4.8).
- neysla áfengis getur aukið hættuna á meltingarfærasárum þegar það er notað samhliða acetýlsalicýlsýru. Veita skal sjúklingum ráðgjöf um hættuna á meltingarfærasárum og blæðingum þegar klópídógrei með acetýlsalicýlsýru er tekið inn með áfengi, sérstaklega ef áfengisnotkun er langvarandi eða mikil. (Sjá kafla 4.5).

Meltingarvegur

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan skal nota með varúð hjá sjúklingum með sögu um ætissár eða blæðingar í maga/skeifugörn eða minniháttar einkenni í efri hluta meltingarvegur þar sem þetta gæti verið af völdum magasárs sem getur valdið magablæðingu. Aukaverkanir í meltingarvegi, þ.m.t. magaverkur, brjóstsviði, ógleði, uppköst og blæðingar geta komið fram. Minniháttar einkenni frá meltingarvegi, eins og t.d. meltingartruflun, eru algeng og geta komið fram hvenær sem er meðan á

meðferð stendur. Læknar skulu vera á varðbergi gagnvart merkjum um magasár og blæðingu, jafnvel þó að einkenni frá meltingarvegi hafi ekki komið fram áður. Upplýsa skal sjúklinga um visbendingar og einkenni aukaverkana frá meltingarvegi og hvað skal gera ef þau koma fram. (Sjá kafla 4.8.) Hjá sjúklingum á samhliða meðferð með nicorandíl og bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAID), þar með talið acetylsalicylsýru og lýsín acetylsalicylsýru (LAS), er aukin hættu á alvarlegum fylgikvillum svo sem sáramyndun í meltingarvegi, gatamyndun og blæðingum (sjá kafla 4.5).

Hjálparefni

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan inniheldur laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg filmhúðaðar töflur innihalda allúrarautt AC, sem getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lyf tengd blæðingarhættu:

Hugsanleg samanlögð áhrif valda aukinni blæðingarhættu. Gæta skal varúðar við samhliða gjöf lyfja sem tengd hafa verið blæðingarhættu (sjá kafla 4.4).

Segavarnarlyf til inntöku

Samhliða gjöf Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan og segavarnarlyfja til inntöku er ekki ráðlögð þar sem það getur valdið því að blæðing verði meiri (sjá kafla 4.4). Þó að gjöf klópídógrels, 75 mg/sólarhring, breytti ekki lyfjahvörfum S-warfarins (CYP2C9 hvarfefni) eða INR gildum (international normalised ratio) hjá sjúklingum sem voru á langtímameðferð með warfarini, þá eykur meðferð með klópídógreli samhliða warfarini hættu á blæðingum, vegna óháðra áhrifa á blóðstorkun.

Glykóprótein IIb/IIIa hemlar

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan skal notað með varúð hjá sjúklingum sem þarfnast samhliða gjafar glykóprótein IIb/IIIa hemla (sjá kafla 4.4).

Heparín

Í klínískri rannsókn á heilbrigðum einstaklingum varð klópídógrell gjöf ekki til þess að breyta þyrfti skammti heparíns né breytti hún áhrifum heparíns á storkun. Gjöf heparíns samhliða klópídógreli hafði engin áhrif á hömlun klópídógrels á blóðflagnasamloðun. Milliverkanir lyfhrifa eru mögulegar milli Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan og heparíns, sem leiðir til aukinnar hættu á blæðingum. Því skal gæta varúðar við samhliða notkun þeirra (sjá kafla 4.4).

Segaleysandi lyf

Öryggi notkunar klópídógrels samhliða segaleysandi lyfjum sem eru eða eru ekki fibrínsértæk og heparínum var metin hjá sjúklingum með brátt hjartadrep. Tíðni klínískt marktækra blæðinga var svipuð og þegar segaleysandi lyf og heparín eru notuð samhliða acetylsalicylsýru (sjá kafla 4.8). Ekki hefur verið formlega sýnt fram á öryggi samhliða notkunar klópídógrels/acetylsalicylsýru og annarra segaleysandi lyfja og skal framkvæma með varúð (sjá kafla 4.4).

Bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID)

Í klínískri rannsókn á heilbrigðum sjálfboðaliðum jók gjöf klópídógrels samhliða naproxeni duldar blæðingar í meltingarvegi. Af þessari ástæðu er ekki mælt með samhliða notkun bólgueyðandi gigtarlyfja og eru Cox-2 hemlar þar með taldir (sjá kafla 4.4).

Tilraunir benda til þess að íbúprófen geti hindrað verkun lítilla skammta af aspiríni á samloðun blóðflagna þegar þessi lyf eru gefin samhliða. Þar sem gögnin eru takmörkuð og ekki fullvíst að hve miklu leyti hægt er að yfirfæra niðurstöður *ex vivo* rannsókna yfir á klínískar aðstæður, er þó líklega ekki hægt að leiða af þeim afgerandi niðurstöður hvað varðar áhrif reglulegrar töku íbúprófens og ekki talið líklegt að notkun íbúprófens öðru hverju hafi klíníska þýðingu (sjá kafla 5.1).

Metamizól

Metamizól getur dregið úr verkun asetýlsalisýlsýru á samloðun blóðflagna þegar lyfin eru tekin samhliða. Sjúklingar sem taka asetýlsalisýlsýru í litlum skömmtum til verndar hjartanu þurfa því að gæta varúðar við samhliða notkun þessara lyfja.

Sérhæfðir serótónín endurupptöku hemlar (SSRI)

Þar sem SSRI hafa áhrif á virkjun blóðflagna og auka blæðingarhættu skal gæta varúðar við samhliða gjöf SSRI og klópídógreis.

Önnur samhliða meðferð með klópídógrei

CYP2C19 virkjar

Þar sem klópídógrei er umbrotið í virka umbrotsefnið að hluta til með CYP2C19 má búast við að notkun lyfja sem auka virkni þessa ensíms leiði til aukinnar þéttni virka umbrotsefnis klópídógreis.

Rífampicín er öflugur CYP2C19 virkir sem leiðir til bæði aukinnar þéttni virks umbrotsefnis klópídógreis og blóðflagnahömlunar, sem getur einkum aukið hættu á blæðingu. Sem varúðarráðstöfun á því að forðast samhliðanotkun öflugra CYP2C19 virkja (sjá kafla 4.4).

CYP2C19 hemlar

Þar sem klópídógrei er umbrotið í virka umbrotsefnið að hluta fyrir tilstilli CYP2C19 má búast við að notkun lyfja sem hamla virkni þessa ensíms leiði til skerts styrks af virku umbrotsefni klópídógreis. Óvíst er hvort þessi milliverkun hafi klíníska þýðingu. Sem varúðarráðstöfun er því ekki mælt með samhliða notkun öflugra eða í meðallagi öflugra CYP2C19 hemla (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Lyf sem eru öflugir eða í meðallagi öflugir hemlar á CYP2C19 eru t.d. omeprazol og esomeprazol, fluvoxamin, fluoxetin, moclobemid, voriconazol, fluconazol, ticlopidin, carbamazepin og efavirenz.

Prótónupumpuhamlar (PPI)

Þegar omeprazol var gefið í einum 80 mg skammti daglega, annaðhvort samtímis klópídógrei eða 12 klst. voru á milli þess sem hvort lyf var gefið, minnkaði útsetning fyrir virku umbrotsefni klópídógreis um 45% (eftir hleðsluskammt) og um 40% (eftir viðhaldsskammt). Hömlun á blóðflagnasamloðun tengd þessu varð 39% (eftir hleðsluskammt) og 21% (eftir viðhaldsskammt). Búast má við að esomeprazol milliverki á svipaðan hátt við klópídógrei.

Skýrt hefur verið frá ósamkvæmum upplýsingum um klínískar vísbendingar varðandi þessa lyfjahvarfa/lyfhrifa milliverkun með tilliti til alvarlegra tilvika hjarta- og æðasjúkdóma bæði úr áhorfsrannsóknnum (observational studies) og klínískum rannsóknnum. Sem varúðarráðstöfun er því ekki mælt með samhliða notkun klópídógreis og omeprazols eða esomeprazols (sjá kafla 4.4).

Útsetning fyrir virku umbrotsefni minnkar ekki jafn mikið við samhliðameðferð með pantoprazoli eða lansoprazoli.

Blóðþéttni virka umbrotsefnisins minnkaði um 20% (eftir hleðsluskammt) og 14% (eftir viðhaldsskammt) við samhliða meðferð með 80 mg af pantoprazoli einu sinni á sólarhring. Þetta minnkaði meðalhömlun á blóðflagnasamloðun um 15% og 11% talið í sömu röð. Niðurstöðurnar benda til þess að nota megji klópídógrei samhliða pantoprazoli.

Engin gögn liggja fyrir um að önnur lyf sem draga úr magasýru svo sem H₂-blokkar eða sýrubindandi lyf hafi áhrif á verkun klópídógreis við að hindra blóðflagnasamloðun.

Örvuð andretróveirumeðferð: Mikil hætta er á æðastíflu hjá sjúklingum með HIV sem fá örvaða andretróveirumeðferð.

Sýnt hefur verið fram á verulega minnkun á hömlun blóðflagnasamloðunar hjá sjúklingum með HIV sem fengu andretróveirumeðferð örvaða með ritonaviri eða cobicistati. Þó að klínískt mikilvægi þessara upplýsinga sé óljóst hafa aukaverkanatilkynningar borist vegna sjúklinga með HIV sem fengu

andretróveirumeðferð örvaða með ritonaviri, sjúklingarnir höfðu fengið endurtekinn blóðsega eftir að hann hafði gengið til baka eða blóðsega meðan á gjöf hleðsluskammts með klópídógreli stóð. Draga má úr meðal hömlun blóðflagnasamloðunar með samhliða notkun klópídógrels og ritonavirs. Þar af leiðandi er ekki mælt með samhliða notkun klópídógrels og örvaðri andretróveirumeðferð.

Önnur lyf

Margar aðrar klínískar rannsóknir hafa verið gerðar á samhliða gjöf klópídógrels og annarra lyfja til þess að greina hvort hún hafi áhrif á lyfhrif eða lyfjahvörf. Þegar klópídógrel var gefið samhliða atenólóli, nífedipíni, eða bæði atenólóli og nífedipíni, komu engar klínískt marktækar lyfhrifamilliverkanir í ljós. Ennfremur kom fram að gjöf fenóbarbítals eða estrógens samhliða klópídógreli, hafði ekki marktæk áhrif á lyfhrif klópídógrels.

Lyfjahvörf dígoxíns og teófýllíns héldust óbreytt samhliða gjöf klópídógrels. Sýrubindandi lyf drógu ekki úr frásogi klópídógrels.

Upplýsingar úr CAPRIE rannsókninni benda til þess að fenýtóín og tolbutamíð, sem umbrotna fyrir tilstuðlan CYP2C9, megi hættulaust gefa samhliða klópídógreli.

Lyf sem eru hvarfefni CYP2C8: Sýnt hefur verið að klópídógrel eykur útsetningu fyrir repaglíníði í heilbrigðum sjálfboðaliðum. Rannsóknir *in vitro* hafa sýnt að aukning í útsetningu fyrir repaglíníði stafar af því að glúkúróníð-umbrotsefni klópídógrels hamlar CYP2C8. Gæta skal varúðar við samhliða gjöf klópídógrels og lyfja sem úthreinsast aðallega með efnahvörfum CYP2C8 (t.d. repaglíníð, paclitaxel) vegna hættu á aukinni plasmabéttni þeirra (sjá kafla 4.4).

Rosuvastatín: Sýnt hefur verið fram á að klópídógrel auki útsetningu fyrir rosuvastatíni 1,4 falt (AUC) án áhrifa á C_{max} eftir endurtekna gjöf á 75 mg klópídógrel skammti.

Önnur samhliða meðferð með acetylsalicýlsýru

Greint hefur verið frá milliverkunum eftirtalinna lyfja og acetylsalicýlsýru:

Þvagsýrugigtarlyf (benzbrómarón, próbenesíð, súlfínprázón)

Gæta skal varúðar þar sem acetylsalicýlsýra getur dregið úr verkun þvagsýrugigtarlyfja með samkeppnis brotthvarfi þvagsýru.

Metótrexat

Vegna acetylsalicýlsýru skal nota metótrexat í skömmtum sem eru stærri en 20 mg/viku með varúð samhliða Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan þar sem það getur dregið úr úthreinsun metótrexats um nýru, sem getur valdið eiturveikunum á beinmerg.

Tenofovir

Samhliðanotkun á tenofovir disoproxil fumarati og bólgueyðandi gigtarlyfjum getur valdið aukinni hættu á nýrnabilun.

Valpróinsýra

Samhliðanotkun á salicylötum og valpróinsýru getur valdið minnkaðri próteinbindingu valpróinsýru og hindrun á efnaskiptum valpróinsýru, sem leiðir til hækkunar á gildum heildar- og frírrar valpróinsýru í sermi.

Bóluefni gegn hlaupabólu

Mælt er með að sjúklingar fái ekki salicylöt í sex vikur eftir bólusetningu við hlaupabólu. Tilvik um Reyes heilkenni hafa komið fram í kjölfarið á notkun salicylata meðan á hlaupabólusýkingum stendur (sjá kafla 4.4).

Acetazolamíð

Gæta skal varúðar við samhliða gjöf salicylata og acetazolamíðs þar sem aukin hætta er á blóðsýringu.

Nicorandíl

Hjá sjúklingum á samhliða meðferð með nicorandíl og og bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAID), þar með talið acetýlsalicýlsýru og lýsín acetýlsalicýlsýru (LAS), er aukin hættu á alvarlegum fylgikvillum svo sem sáramyndun í meltingarvegi, gatamyndun og blæðingum (sjá kafla 4.4).

Aðrar milliverkanir við acetýlsalicýlsýru

Einnig hefur verið greint frá milliverkunum eftirtalinna lyfja með stærri (bólgueyðandi) skömmtum af acetýlsalicýlsýru: angiotensín converting ensím (ACE) hemlar, fenýtóín, beta-blokkar, þvagræsilyf og blóðsykurslækkandi lyf til inntöku.

Áfengi

Neysla áfengis getur aukið hættuna á meltingarfærasárum þegar það er notað með acetýlsalicýlsýru. Veita skal sjúklingum ráðgjöf um hættuna á meltingarfærasárum og blæðingum þegar klópídógrell með acetýlsalicýlsýru er tekið inn með áfengi, sérstaklega ef áfengisnotkun er langvarandi eða mikil (sjá kafla 4.4).

Aðrar milliverkanir við klópídógrell og acetýlsalicýlsýru

Fleiri en 30.000 sjúklingar hafa tekið þátt í klínískum rannsóknum á klópídógrelli og acetýlsalicýlsýru með 325 mg viðhaldsskömmtum eða lægri og tekið samhliða ýmis lyf þ.m.t. þvagræsilyf, beta-blokka, ACE-hemla, kalsíumgangaloka, kólesteróllækkandi lyf, kransæðavíkkandi lyf, sykursýkislyf (þ.m.t. insúlín), flogaveikilyf, hormónauppbótarmeðferð og GPIIb/IIIa hemla án marktækra klínískra milliverkana.

Fyrir utan ofangreindar sértækar upplýsingar um lyfjamilliverkanir hafa rannsóknir á milliverkunum Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan og ýmissa lyfja, sem algengt er að gefa sjúklingum með segamyndun af völdum æðakölkunarsjúkdóma, ekki verið gerðar.

Eins og á við um aðra P2Y12 hemla til inntöku er hugsanlegt að gjöf ópíóíða samhliða geti seinkað og dregið úr frásogi klópídógrells sennilega vegna hægrar magatæmingar. Klínísk þýðing er ekki þekkt. Íhuga á notkun blóðflöguvirks lyfs á stungulyfsformi hjá sjúklingum með brátt kransæðaheilkenni sem þurfa morfín eða aðra ópíóíða.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engin klínísk gögn liggja fyrir um notkun klópídógrells/acetýlsalicýlsýru á meðgöngu. Ekki má nota Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan á fyrstu tveimur þriðjungum meðgöngu nema meðferð með klópídógrelli/acetýlsalicýlsýru sé nauðsynleg vegna klínísku ástands konunnar.

Þar sem Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan inniheldur acetýlsalicýlsýru má ekki nota það á síðasta þriðjungi meðgöngu.

Klópídógrell:

Til öryggis ætti að forðast notkun klópídógrells á meðgöngu þar sem engar klínískar upplýsingar um áhrif klópídógrells á meðgöngu liggja fyrir.

Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á meðgöngu, fósturvísis-/fósturþroska, fæðingu eða þroska eftir fæðingu (sjá kafla 5.3).

Acetýlsalicýlsýra:

Litlir skammtar (allt að 100 mg/sólarhring):

Klínískar rannsóknir benda til þess að skammtar allt að 100 mg/sólarhring sem eingöngu eru til notkunar við fæðingarhjálp og þarfnast sérfræðieftirlits, séu öruggir.

Skammtar 100 – 500 mg/sólarhring:

Klínísk reynsla af skömmtum yfir 100 mg/sólarhring allt að 500 mg/sólarhring er ófullnægjandi. Því eiga leiðbeiningar hér fyrir neðan um skammta, 500 mg/sólarhring og stærri, einnig við á þessu skammtabili.

Skammtar 500 mg/sólarhring og stærri:

Hömlun prostaglandínmyndunar getur haft skaðleg áhrif á meðgöngu og/eða fósturvísis-/fósturþroska. Upplýsingar úr faraldsfræðilegum rannsóknum benda til aukinnar hættu á fósturláti, vansköpun á hjarta og utanálíggjandi þörmum af notkun lyfja sem hamla myndun prostaglandína snemma á meðgöngu. Heildarhætta á vansköpun á hjarta jókst úr minna en 1% í u.þ.b. 1,5%. Talið er að áhættan aukist með stærri skömmtum og aukinni tímalengd meðferðar. Hjá dýrum hefur verið sýnt fram á að gjöf hemils á myndun prostaglandína veldur eiturverkunum á æxlun (sjá kafla 5.3). Þar til á 24. meðgönguviku (5. mánuði meðgöngu) skal ekki gefa acetýlsalicýlsýru nema brýna nauðsyn beri til. Ef acetýlsalicýlsýra er notuð af konu sem er að reyna að verða barnshafandi, eða á meðgöngu fram að 24. meðgönguviku, skal hafa skammtinn eins lítinn og lengd meðferðar eins stutta og hægt er.

Í byrjun sjötta mánaðar meðgöngu geta öll lyf sem hemja nýmyndun prostaglandína valdið eftirfarandi:

- hjá fósturinu:
 - eiturverkunum á hjarta og lungu (ótímabær lokun á slagæðarás (ductus arteriosus) og lungnaháþrýstingur);
 - truflun á starfsemi nýrna sem getur leitt til nýrnabilunar með legvatnsbresti;
- hjá móður og nýbura við lok meðgöngu:
 - hugsanlegri lengingu á blæðingartíma, verkun sem hemur blóðflagnasamloðun og getur jafnvel komið fram við mjög litla skammta;
 - hömlun á samdrætti legs og seinkun fæðingar.

Brjóstgjöf

EKKI er þekkt hvort klópídógrei skilst út í brjóstamjólk. Dýrarannsóknir hafa sýnt að klópídógrei skilst út í móðurmjólk. Þekkt er að acetýlsalicýlsýra skilst út í takmörkuðu magni í brjóstamjólk. Hætta skal brjóstgjöf meðan á meðferð með Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan stendur.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif klópídógreis/acetýlsalicýlsýru á frjósemi. Dýrarannsóknir hafa sýnt að klópídógrei hefur ekki áhrif á frjósemi. EKKI er vitað hvort magn acetýlsalicýlsýru í Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan hafi áhrif á frjósemi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Klópídógrei hefur verið metið m.t.t. öryggis hjá rúmlega 42.000 sjúklingum sem hafa tekið þátt í klínískum rannsóknum, þ.á.m. voru meira en 30.000 sjúklingar meðhöndlaðir með klópídógrei og acetýlsalicýlsýru, og yfir 9.000 sjúklingar meðhöndlaðir í 1 ár eða lengur. Hér á eftir er fjallað um aukaverkanir, sem hafa klíníska þýðingu og komu fram í fjórum stórum rannsóknum, í CAPRIE rannsókninni (rannsókn þar sem klópídógrei eitt og sér var borið saman við acetýlsalicýlsýru) og CURE, CLARITY og COMMIT rannsóknunum (rannsóknir þar sem klópídógrei ásamt acetýlsalicýlsýru var borið saman við acetýlsalicýlsýru eingöngu). Þegar á heildina er litið var klópídógrei 75 mg/sólarhring sambærilegt við acetýlsalicýlsýru 325 mg/sólarhring í CAPRIE rannsókninni, óháð aldri, kyni og kynþætti. Til viðbótar við aukaverkanir sem komu fram í klínískum rannsóknum, hefur verið greint frá aukaverkunum eftir markaðssetningu.

Blæðing er algengasta aukaverkunin sem greint hefur verið frá, hvort sem um er að ræða klínískar rannsóknir eða reynslu eftir markaðssetningu lyfsins, en oftast var greint frá blæðingum í fyrsta mánuði meðferðar.

Hjá sjúklingum sem fengu annaðhvort klópídógrél eða acetýlsalicýlsýru í CAPRIE rannsókninni var heildartíðni blæðinga 9,3%. Tíðni alvarlegra tilvika var svipuð fyrir klópídógrél og fyrir acetýlsalicýlsýru.

Í CURE rannsókninni varð engin aukning á alvarlegum blæðingum af klópídógreli ásamt acetýlsalicýlsýru innan 7 daga eftir kransæðahjáveituaðgerð hjá sjúklingum sem hættu á meðferð meira en fimm dögum fyrir skurðaðgerð. Hjá sjúklingum sem voru ennþá á meðferð innan fimm daga fyrir hjáveituskurðaðgerðina, var tíðni þessara aukaverkana 9,6% fyrir klópídógrél ásamt acetýlsalicýlsýru og 6,3% fyrir lyfleysu ásamt acetýlsalicýlsýru.

Í CLARITY rannsókninni jókst tíðni blæðinga almennt hjá þeim sem fengu klópídógrél ásamt asetýlsalicýlsýru samanborið við þá sem fengu eingöngu asetýlsalicýlsýru. Tíðni alvarlegra blæðinga var svipuð hjá hópunum. Tíðni blæðinga var svipuð hjá sjúklingum sem flokkaðir voru í undirhópa og skilgreindir voru samkvæmt einkennum í upphafi og tegund fibrínleysandi meðferðar eða heparín-meðferðar.

Í COMMIT rannsókninni var heildarhlutfall alvarlegra blæðinga sem ekki voru heilablæðingar og heilablæðinga lágt og svipað í báðum hópunum.

Samantekt á aukaverkunum, sett upp í töflu

Aukaverkanir sem komu fyrir við notkun klópídógræls eingöngu, asetýlsalicýlsýru eingöngu eða klópídógræls ásamt asetýlsalicýlsýru í klínískum rannsóknum eða sem greint var frá með aukaverkanatilkynningum eru taldar upp í töflunni hér fyrir neðan. Tíðni þeirra er skilgreind með eftirfarandi flokkun: Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) eða tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Líffæraflokkur	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir eða tíðni ekki þekkt
Blóð og eitlar		Blóðflagnafæð, hvítfrumnafæð, eósínfíklafjöld	Hlutleysis-kyrningafæð þ.m.t. veruleg hlutleysis-kyrningafæð	Blóðflagnafæðar-purpuri með segamyndun (TTP) (sjá kafla 4.4), beinmergsbilun*, vanmyndunar-blóðleysi, blóðfrumnafæð, tvenns konar frumufæð (bicytopenia*), kyrningahrap, veruleg blóðflagnafæð, áunnin dreyrasyki A, kyrningafæð, blóðleysi, blóðlýsu-blóðleysi hjá sjúklingum með skort á glúkósa-6-fosfat dehydrógenasa (G6DP)* (sjá kafla 4.4)
Hjarta				Kounis-heilkenni (æðakrampa ofnæmis hjartaöng / ofnæmis hjartadrep) í tengslum við ofnæmisviðbrögð vegna acetýlsalicýlsýru* eða klópídógreis**

Lífæraflokkur	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir eða tíðni ekki þekkt
Ónæmiskerfi				Bráðaofnæmislost*, sermissótt, bráðaofnæmislík viðbrögð, krossofnæmi meðal tíenópýridína (svo sem ticlopidin, prasugrel) (sjá kafla 4.4)*, insúlín mótefnaheilkenni (e. insulín autoimmune syndrome) sem getur valdið verulegri blóðsykurslækkun, einkum hjá sjúklingum í HLA DRA4 undirflokk (algengara hjá Japönnum)**, versnun einkenna fæðuofnæmis*
Efnaskipti og næring				Blóðsykurslækkun*, þvagsýrugigt* (sjá kafla 4.4)
Geðræn vandamál				Ofskynjanir, rugl
Taugakerfi		Blæðingar innan höfuðkúpu (sem í sumum tilvikum leiddi til dauða, sérstaklega hjá öldruðum), höfuðverkur, náladofi, sundl		Bragðtruflanir, bragðleysi
Augu		Augnblæðingar (í tárú, augum, sjónu)		
Eyru og vöfundarhús			Svimi	Heyrnatap* eða eyrnasuð*
Æðar	Margúll			Alvarlegar blæðingar, blæðingar í skurðsárum, æðabólga (þar á meðal ofnæmispurpuri (Henoch-Schönlein purpura)*), lágþrýstingur

Liffæraflokkur	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir eða tíðni ekki þekkt
Öndunarfæri, brjósthól og miðmæti	Blóðnasir			Blæðingar í öndunarvegi (blóðhósti, lungnablæðing), berkjukrampi, millivefslungnabólga, lungnabjúgur, sem ekki tengist hjarta (non-cardiogenic) vegna langvarandi notkunar og í tengslum við ofnæmisviðbrögð vegna acetýlsalicýlsýru*, eósínófil lungnabólga

Líffæraflokkur	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir eða tíðni ekki þekkt
Meltingarfæri	Blæðingar í meltingarfærum, niðurgangur, kviðverkir, meltingartruflanir	Maga- og skeifugarnarsár, magabólga, uppköst, ógleði, hægðatregða, vindgangur	Blæðingar aftan skínu	Banvænar blæðingar í meltingarvegi og aftan skínu, brisbólga. Sjúkdómar í efri hluta meltingarvegar (vélindabólga, sáramyndun í vélinda, rof, magabólga með fleiðri, skeifugarnarbólga með fleiðri, sár/rof í maga/skeifugörn)*; sjúkdómar í neðri hluta meltingarvegar (sáramyndun í smágirni [ásögörn og dausögörn] og digurgirni [ristli og endarþarmi], ristilbólga og rof í þörmum)*; einkenni frá efri hluta meltingarvegar* eins og t.d. magaverkur (sjá kafla 4.4); þessum aukaverkunum í meltingarvegi sem eru vegna acetýlsalicýlsýru getur ýmist fylgt blæðing eða ekki, og þær geta komið fyrir við hvaða skammt af acetýlsalicýlsýru sem er og hjá sjúklingum með eða án viðvörunareinkenna eða fyrri sögu um alvarlega sjúkdóma í meltingarvegi*. Ristilbólga (þar með talin sáraristilbólga og eitilfrumuristilbólga), munnbólga, bráð brisbólga í tengslum við ofnæmisviðbrögð vegna acetýlsalicýlsýru*

Líffæraflokkur	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir eða tíðni ekki þekkt
Lifur og gall				Bráð lifrabíln, lifrarskaði, aðallega í lifrarfrumum*, lifrabólga, hækkuð gildi lifrarensíma*, óeðlileg lifrarpróf, langvinn lifrabólga*
Húð og undirhúð	Marblettir	Útbrot, kláði, húðblæðingar (purpuri)		Blöðruhúðbólga (eitrunardreplós húðþekju, Stevens Johnson heilkenni, regnbogaroði, bráð, dreifð húðútbrot með vilsublöðrum), ofsabjúgur, ofnæmisheilkenni af völdum lyfja, útbrot af völdum lyfja með eósíníklafjöld og altækum einkennum (DRESS heilkenni), roðaútbrot eða skinnflagningsútbrot, ofsakláði, exem, flatskæningur, endurtekin útbrot á sama stað*
Æxlunarfæri og brjóst			Brjóstastækkun hjá körlum	
Stoðkerfi og bandvefur				Blæðingar í vöðvum og beinum (liðblæðingar), liðbólgur, liðverkir, vöðvaverkir
Nýru og þvágfæri		Blóð í þvagi		Nýrnabilun*, bráð skerðing á nýrnastarfsemi (sérstaklega hjá sjúklingum með undirliggjandi skerta nýrnastarfsemi, hjartabilun eða nýrnabólguheilkenni, eða eru samhliða á meðferð með þvagræsilyfjum)*, nýrnahnoðrabólga, hækkað kreatínín í blóði
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Blæðing á stungustað			Sótthiti, bjúgur*

Lífæraflokkur	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir eða tíðni ekki þekkt
Rannsóknaniðurstöður		Lengdur blæðingartími, fækkun hlutleysis-kyrninga, fækkun blóðflagna		

* Upplýsingar sem koma fram í gögnum um acetýlsalicýlsýru þar sem tíðni er „ekki þekkt“.

** Upplýsingar tengdar klópídógreli þar sem tíðni er „ekki þekkt“.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Klópídógrei

Ofskömmun klópídógreis getur leitt til lengingar á blæðingartíma og þar með blæðinga. Íhuga skal viðeigandi meðferð ef blæðingar eiga sér stað. Ekkert mótefni gegn lyfjafræðilegri verkun klópídógreis hefur fundist. Ef þörf er á tafarlausri leiðréttingu á lengdum blæðingartíma getur gjöf blóðflagna unnið gegn áhrifum klópídógreis.

Acetýlsalicýlsýra

Eftirfarandi einkenni eru afleiðing af miðlungsmiklum eitrunaráhrifum: sundl, höfuðverkur, eyrnasuð, rugl og einkenni frá meltingarvegi (ógleði, uppköst og magaverkur).

Við alvarleg eitrunaráhrif getur komið fram veruleg röskun á sýru-basajafnvægi. Í byrjun veldur oföndun öndunarblóðlýtingu. Því næst verður öndunarblóðsýring vegna bælandi áhrifa á öndunarstöð. Blóðsýring kemur einnig fram af völdum salicýlata. Þar sem börn, ungbörn og smábörn koma oftast til læknis á síðari stigum eitrunar, er eitrunin yfirleitt komin á það stig að blóðsýring hefur átt sér stað.

Eftirfarandi einkenni geta einnig komið fram: ofhitnun og aukin svitamyndun sem geta leitt til vökvaskorts, eirðarleysis, krampa, ofskynjana og blóðsykurslækkunar. Bæling á miðtaugakerfi getur orsakað dá, blóðrásarbilun og öndunarstopp. Banvænn skammtur af acetýlsalicýlsýru eru 25 – 30 g. Salicýlatþéttni í plasma yfir 300 mg/l (1,67 mmól/l) bendir til eitrunar.

Ofskömmun með acetýlsalicýlsýru/klópídógrei í fastri skammtasamsetningu getur verið tengd auknum blæðingum og fylgikvillum blæðinga vegna lyfjafræðilegrar verkunar klópídógreis og acetýlsalicýlsýru.

Lungnabjúgur, sem ekki tengist hjarta (non-cardiogenic), getur komið fram við bráða og langvarandi ofskömmun acetýlsalicýlsýru (sjá kafla 4.8).

Ef skammtur sem veldur eiturverkunum hefur verið tekinn inn er innlögn á sjúkrahús nauðsynleg. Við miðlungsmikla eitrun má reyna að framkalla uppköst; ef það tekst ekki er magaskolun ráðlögð. Lyfjakol (sem aðsoga lyfið) og natríumsúlfat (hægðalyf) eru því næst gefin. Ráðlagt er að gera þvagið basískt (250 mmól natríumbikarþónat í 3 klst.) og mæla sýrustig þvags. Mælt er með blóðskilun sem meðferð við alvarlegri eiturverkun. Veita skal meðferð við öðrum einkennum eiturverkana.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Segavarnarlyf, lyf sem hindra samloðun blóðflagna önnur en heparín, ATC flokkur: B01AC30.

Verkunarháttur

Klópídógrei er forlyf, en eitt umbrotsefna þess er hemill á blóðflagnasamloðun. Klópídógrei þarf að umbrotna fyrir tilstilli CYP450 ensíma svo virka umbrotsefnið sem hindrar blóðflagnasamloðun myndist. Virkt umbrotsefni klópídógreis hindrar sértækt bindingu adenósíndífosfats (ADP) við P2Y₁₂ viðtakann á blóðflögum og þar með ADP miðlaðri virkjun á glýkóprótein GPIIb/IIIa fléttunni og hamlar þannig blóðflagnasamloðun. Vegna óafturkræfrar bindingar endist verkunin á þær blóðflögur sem verða fyrir áhrifunum, það sem eftir er af líftíma þeirra (u.þ.b. 7 – 10 sólarhringa) og eðlileg starfsemi blóðflagna endurheimtist með þeim hraða sem það tekur blóðflögurnar að endurnýjast. Einnig verður hömlun á samloðun blóðflagna af völdum annarra örva en ADP vegna hindrunar á mögnun virkjunar blóðflagna sem verður vegna losunar ADP.

Þar sem virka umbrotsefnið myndast fyrir tilstilli CYP450 ensíma, sem sum eru breytileg eða verða fyrir hömlun af völdum annarra lyfja, munu ekki allir sjúklingar fá nægilega hömlun á samloðun blóðflagna.

Lyfhrif

Endurteknir skammtar klópídógreis, 75 mg daglega, náðu fram talsverðri hömlun á ADP virkjaðri blóðflagnasamloðun frá fyrsta degi; þessi áhrif jukust jafnt og þétt þar til jafnvægi var náð á þriðja til sjöunda degi. Í jafnvægi var hömlunin með 75 mg daglegum skammti að meðaltali á milli 40% og 60%. Blóðflagnasamloðun og blæðingatími komust smám saman aftur í upphaflegt horf, yfirleitt innan fimm daga eftir að meðferð var hætt.

Acetýlsalicýlsýra hindrar samloðun blóðflagna með því að hindra óafturkræft prostaglandín cyclooxygenasa og hindrar þannig myndun thromboxane A₂, sem örvar samloðun blóðflagna og æðasamdrátt. Þessi áhrif verka út líftíma blóðflagnanna.

Tilraunir benda til þess að íbúprófen geti hindrað verkun lágskammta af aspiríni á samloðun blóðflagna þegar þessi lyf gefin samhliða. Í einni rannsókn, þar sem stakur 400 mg skammtur af íbúprófeni var tekinn inn innan 8 klst fyrir eða innan 30 mín eftir skammt af aspiríni sem leysist strax upp (81 mg), kom fram skert verkun acetýlsalicýlsýru á myndun thromboxans eða samloðun blóðflagna. Þar sem gögnin eru takmörkuð og ekki fullvíst að hve miklu leyti hægt er að yfirfæra niðurstöður *ex vivo* rannsókna yfir á klínískar aðstæður, er þó líklega ekki hægt að leiða af þeim afgerandi niðurstöður hvað varðar áhrif reglulegrar töku íbúprófens og ekki talið líklegt að notkun íbúprófens öðru hverju hafi klíníska þýðingu.

Verkun og öryggi

Öryggi og virkni klópídógreis ásamt acetýlsalicýlsýru hafa verið metin í þremur tvíblindum rannsóknum með meira en 61.900 sjúklingum: CURE, CLARITY og COMMIT rannsóknirnar þar sem klópídógrei ásamt acetýlsalicýlsýru var borið saman við acetýlsalicýlsýru eingöngu, en bæði lyfin voru gefin samhliða annarri hefðbundinni meðferð.

CURE rannsóknin tók til 12.562 sjúklinga sem höfðu brátt kransæðaheilkenni án ST-hækkunar (hvikul hjartaöng eða hjartadrep án -Q-takka-myndunar) og höfðu fengið brjóstverki eða einkenni sem einkenna blóðþurrð innan 24 klst. Sjúklingar þurftu að vera með annaðhvort breytingar á hjartalínuriti sem samræmdust nýrri blóðþurrð eða hækkuð hjartaensím eða trópónín I eða T sem voru a.m.k. tvisvar sinnum hærri en eðlileg efri mörk. Sjúklingar fengu handahófskennt klópídógrei (300 mg hleðsluskammt fylgt eftir með 75 mg/dag, N=6.259) ásamt acetýlsalicýlsýru (75 – 325 mg einu sinni á

sólarhring) eða acetylsalicýlsýru eingöngu (N=6.303), (75 – 325 mg einu sinni á sólarhring) og aðra hefðbundna meðferð. Sjúklingar voru meðhöndlaðir í allt að eitt ár. Í CURE fengu 823 (6,6%) sjúklingar samhliða meðferð með GPIIb/IIIa viðtakahemli. Yfir 90% sjúklinga fengu heparín og hlutfallsleg blæðingartíðni klópidógreis ásamt acetylsalicýlsýru og acetylsalicýlsýru eingöngu breyttist ekki marktækt við samhliða heparínmeðferð.

Fjöldi sjúklinga sem fengu fyrsta endapunkt [dauðsfall vegna hjarta- og æðakerfis, hjartadrep eða heilablóðfall] var 582 (9,3%) í klópidógrei ásamt acetylsalicýlsýru meðferðarhópnum og 719 (11,4%) í hópnum sem fékk eingöngu acetylsalicýlsýru, 20% hlutfallsleg áhættulækkun (95% CI 10% – 28%; $p=0,00009$) fyrir klópidógrei ásamt acetylsalicýlsýru meðhöndlaða hópinn [17% hlutfallsleg áhættulækkun hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með varúð, 29% þegar þeir gengust undir kransæðavíkkun (PTCA) með eða án stoðnetsígræðslu og 10% þegar þeir gengust undir kransæðarhjáveituaðgerð (CABG)]. Komið var í veg fyrir ný hjarta- og æðakerfisáfall (fyrsta endapunkt) með hlutfallslegri áhættulækkun upp á 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), yfir 0–1, 1–3, 3–6, 6–9 og 9–12-mánaða rannsóknartímabil, í þessari röð. Lengra meðferðartímabil en 3 mánuðir jók ekki enn frekar ávinning klópidógreis ásamt acetylsalicýlsýru meðferðarhópsins, en hættan á blæðingum var enn til staðar (sjá kafla 4.4).

Notkun klópidógreis í CURE rannsókninni fylgdi minni þörf fyrir segaleysandi meðferð (RRR = 43,3%; CI: 24,3%, 57,5%) og GPIIb/IIIa hemla (RRR = 18,2%; CI: 6,5%, 28,3%).

Fjöldi sjúklinga sem fengu samsetta endapunktinn (dauðsfall vegna hjarta- og æðakerfis, hjartadrep, heilablóðfall eða erfiða blóðþurrð) var 1.035 (16,5%) í klópidógrei ásamt acetylsalicýlsýru meðferðarhópnum og 1.187 (18,8%) í hópnum sem eingöngu fékk acetylsalicýlsýru, 14% hlutfallsleg áhættulækkun (95% CI af 6% – 21%; $p=0,0005$) fyrir klópidógrei ásamt acetylsalicýlsýru meðhöndlaða hópinn. Þessi ávinningur fólst aðallega í tölfræðilega marktækri lækkun á tíðni hjartadreps [287 (4,6%) í klópidógrei ásamt acetylsalicýlsýru meðhöndlaða hópnum og 363 (5,8%) í hópnum sem eingöngu var meðhöndlaður með acetylsalicýlsýru]. Það voru engin sjáanleg áhrif á tíðni endurinnlagnar á sjúkrahús vegna hvikullar hjartaangar.

Niðurstöðurnar sem fengust úr þýði með mismunandi einkenni (t.d. hvikula hjartaöng eða hjartadrep án -Q-takka-myndunar, lág til há áhættugildi, sykursýki, þörf fyrir æðaaðgerð, aldur, kyn, o.s.frv.) voru í samræmi við niðurstöður frumgreininga. Sérstaklega er vert að benda á að í post-hoc greiningu á 2.172 sjúklingum (17% af heildar CURE þýðinu), sem gengust undir stoðnetsísetningu (Stent-CURE), leiddu gögnin í ljós að klópidógrei, samanborið við lyfleysu, sýndi marktæka minnkun á hlutfallslegri áhættu um 26,2% klópidógrei í hag fyrir samsetta endapunktinn (co-primary endpoint – dauðsfall vegna hjarta- og æðakerfis, hjartadrep, heilablóðfall) og einnig marktæka minnkun á hlutfallslegri áhættu um 23,9% fyrir annan samsetta endapunktinn (second co-primary endpoint – dauðsfall vegna hjarta- og æðakerfis, hjartadrep, heilablóðfall eða endurtekná blóðþurrð). Auk þess sem mat á öryggi klópidógreis hjá þessum undirhópi sjúklinga vakti engar sérstakar áhyggjur. Því eru niðurstöður þessa undirhóps í samræmi við heildarniðurstöður rannsóknarinnar.

Öryggi og virkni klópidógreis hafa verið metin með tveimur slembiröðuðum, tvíblindum samanburðarrannsóknum með lyfleysu hjá sjúklingum með brátt hjartadrep með ST-hækkun: CLARITY og COMMIT.

CLARITY rannsóknin náði til 3.491 sjúklings, sem ráðgert var að setja í segaleysandi lyfjameðferð innan 12 klst. eftir að brátt hjartadrep með ST-hækkun kom fram. Sjúklingarnir fengu annaðhvort klópidógrei (300 mg hleðsluskammt og síðan 75 mg á sólarhring, $n=1.752$) ásamt acetylsalicýlsýru eða acetylsalicýlsýru eingöngu ($n=1.739$), (150 til 325 mg sem hleðsluskammtur, síðan 75 til 162 mg á sólarhring), segaleysandi lyfi og heparíni þegar það átti við. Fylgst var með sjúklingunum í 30 daga. Aðal endapunkturinn var þegar lokuð kransæð í hjartadrepinu kom fram á kransæðamynd fyrir útskrift eða dauði eða endurtekið hjartadrep áður en kom að kransæðamyndatöku. Aðal endapunkturinn hjá sjúklingum sem fóru ekki í kransæðamyndatöku, var dauði eða endurtekið hjartadrep innan 8 daga eða áður en sjúklingur útskrifaðist af sjúkrahúsi. 19,7% sjúklingaþýðisins voru konur og 29,9% sjúklinganna voru ≥ 65 ára. Alls fengu 99,7% sjúklinganna meðferð með segaleysandi lyfjum

(68,7% fibrín sértæk, 31,1% fibrín ósértæk), 89,5% heparín, 78,7% beta-blokka, 54,7% ACE-hemla og 63% statín.

Fimmtán hundruðustu (15,0%) sjúklinganna í klópídógrei ásamt acetýlsalicýlsýru hópnunum og 21,7% í hópnunum sem eingöngu fékk acetýlsalicýlsýru náðu aðal endapunkti, sem gefur til kynna 6,7% heildarfækkun og 36% minni líkur klópídógrei í vil (95% CI: 24, 47%; $p < 0,001$) aðallega tengt fækkun stífla í kransæð hjartadrepsins. Þessi jákvæðu áhrif voru þau sömu innan allra fyrirfram skilgreindra undirflokka sjúklinga án tillits til aldurs eða kyns, staðsetningu hjartadreps og tegund segaleysandi lyfs eða heparíns sem notað var.

COMMIT rannsóknin, sem hönnuð var í 2×2 þáttasnið (factorial design) náði til 45.852 sjúklinga sem komu innan 24 klst. frá því einkenni um hjartadrep komu fram og hjartarafrit staðfesti óeðlilega starfsemi (t.d. ST-hækkun, ST-lækkun eða vinstra greinrof). Sjúklingum var gefið klópídógrei (75 mg/sólarhring, $n=22.961$) ásamt acetýlsalicýlsýru (162 mg/sólarhring) eða eingöngu acetýlsalicýlsýra (162 mg/sólarhring) ($n=22.891$), í 28 daga eða þar til þeir voru útskrifaðir af sjúkrahúsi. Samsettur endapunktur var dauði af hvaða orsök sem er og endurtekið hjartadrep, heilablóðfall eða dauði. 27,8% sjúklingaþýðisins voru konur, 58,4% sjúklinga voru ≥ 60 ára (26% ≥ 70 ára) og 54,5% sjúklinga fengu meðferð með fibrínleysa.

Klópídógrei ásamt acetýlsalicýlsýru lækkaði marktækt hlutfallslega áhættu á dauða af hvaða völdum sem er um 7% ($p=0,029$) og hlutfallslega áhættuna á endurteknu hjartadrep, heilablóðfalli eða dauða um 9% ($p=0,002$), sem gefur til kynna raunminnkun um 0,5% og 0,9% talið í sömu röð. Þessi jákvæðu áhrif voru þau sömu án tillits til aldurs, kyns eða meðferðar með eða án fibrínleysandi lyfja og kom fram innan 24 klst.

Meðferð með minna öflugum (de-escalated) P2Y₁₂ hemli við bráðu kransæðaheilkenni

Skipti úr öflugri P2Y₁₂ viðtakahemli í klópídógrei ásamt aspiríni eftir bráðafasa bráðs kransæðaheilkennis voru metin í tveimur slembuðum rannsóknum styrktum af rannsakanda – TOPIC og TROPICAL-ACS – ásamt klínískum niðurstöðum.

Klínískur ávinningur sem kom fram í lykilrannsóknum með ticagrelor og prasugreli sem eru öflugri P2Y₁₂ hemlar tengist marktækri lækkun endurtekinna blóðþurrðartilvika (þ.m.t. bráðum og meðalbráðum blóðtappa í æðastoðneti, hjartadrep og bráðum enduræðunaraðgerðum). Enda þótt samræmi væri á ávinningi varðandi blóðþurrð allt fyrsta árið varð frekari minnkun endurtekinna blóðþurrðartilvika eftir brátt kransæðaheilkenni fyrstu dagana eftir að meðferð hófst. Aftur á móti sýndu eftirgreiningar tölfræðilega marktæka aukningu á blæðingarhættu með öflugri P2Y₁₂ hemlunum, aðallega í viðhaldsfasanum fyrstu mánuðina eftir brátt kransæðaheilkenni. TOPIC og TROPICAL-ACS rannsóknirnar voru gerðar til þess að kanna hvernig mætti draga úr blæðingu ásamt því að viðhalda verkun.

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

Þessi slembaða, opna rannsókn tók til sjúklinga með brátt kransæðaheilkenni sem þurfa að gangast undir kransæðavíkkun. Sjúklingar sem fengu aspirín og öflugri P2Y₁₂ hemla og voru án aukaverkana eftir einn mánuð voru látnir skipta yfir í fasta skammtasamsetningu af aspiríni ásamt klópídógrei (de-escalated) DAPT (dual antiplatelet therapy) eða halda áfram fyrri lyfjameðferð (óbreytt DAPT).

Greining var gerð hjá alls 645 af 646 sjúklingum með hjartadrep með ST-hækkun (STEMI) eða hjartadrep án ST-hækkunar (NSTEMI) eða hvikula hjartaöng ((de-escalated) DAPT ($n=322$); óbreytt DAPT ($n=323$)). Eftirfylgni var með 316 sjúklingum í eitt ár (98,1%) hjá (de-escalated) DAPT hópnunum og 318 sjúklingum (98,5%) sem fengu óbreytt DAPT. Miðgildi eftirfylgni fyrir báða hópana var 359 dagar. Eiginleikar hópanna tveggja sem voru rannsakaðir voru svipaðir.

Aðalniðurstöður voru dauðsföll af völdum hjarta- og æðasjúkdóma, slag, bráð enduræðunaraðgerð og BARC (Bleeding Academic Research Consortium) blæðing ≥ 2 einu ári eftir brátt kransæðaheilkenni sem komu fram hjá 43 sjúklingum (13,4%) hjá (de-escalated) DAPT hópnunum og hjá 85 sjúklingum (26,3%) sem fengu óbreytt DAPT ($p < 0,01$). Þessi tölfræðilega marktæki munur var aðallega vegna

færri blæðingartilvika, ekki var greint frá mun á blóðþurrðarendapunktum ($p=0,36$) en $BARC \geq 2$ blæðing kom sjaldnar fram hjá (de-escalated) DAPT hópnunum (4,0%) á móti 14,9% hjá þeim sem fengu óbreytt DAPT ($p<0,01$). Blæðingartilvik skilgreind sem öll $BARC$ komu fram hjá 30 sjúklingum (9,3%) hjá (de-escalated) DAPT hópnunum og hjá 76 sjúklingum (23,5%) sem fengu óbreytt DAPT ($p<0,01$).

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

Þessi slembaða, opna rannsókn tók til 2.610 sjúklinga jákvæðra m.t.t. lífmerkja (biomarkers) bráðs kransæðaheilkennis eftir vel heppnaða kransæðavíkkun. Sjúklingum var slembiraðað og fengu annaðhvort prasugrel 5 eða 10 mg/sólarhring (daga 0–14) ($n=1.306$) eða prasugrel 5 eða 10 mg/sólarhring (daga 0–7) og fengu síðan minna öfluga hemilinn klópídógrel 75 mg/sólarhring (daga 8–14) ($n=1.306$) ásamt acetylsalicylsýru (<100 mg/sólarhring). Á fjórtánda degi var gert próf á starfsemi blóðflagna. Þeir sjúklingar sem fengu eingöngu prasugrel héldu áfram á prasugreli í 11,5 mánuði.

Sjúklingar sem fengu minna öflugan hemil gengust undir prófun á hávirkni blóðflögum (high platelet reactivity, HPR). Ef HPR var ≥ 46 einingar voru sjúklingar aftur látnir fá prasugrel 5 eða 10 mg/sólarhring í 11,5 mánuði; ef HPR var < 46 einingar héldu sjúklingar áfram að fá klópídógrel 75 mg/sólarhring í 11,5 mánuði. Í hópnunum sem fékk minna öflugan hemil og fylgst var með voru því sjúklingar annaðhvort á prasugreli (40%) eða klópídógreli (60%). Allir sjúklingarnir héldu áfram að fá aspirín og var fylgt eftir í eitt ár.

Aðalendapunkturinum (sameinuð tíðni dauðsfalla af völdum hjarta- og æðasjúkdóma, hjartadreps, slags og $BARC$ blæðinga stig ≥ 2 eftir 12 mánuði) var náð og sýndi að áhrifin voru ekki lakari. Tilvik komu fram hjá 95 sjúklingum (7%) í hópnunum sem fékk minna öflugan hemil og 118 sjúklingum (9%) í viðmiðunarhópnunum (ekki lakara $p=0,0004$). Hjá þeim sem fengu minna öflugan hemil varð ekki aukning á sameinaðri hættu á blóðþurrðartilvikum (2,5% hjá þeim sem fengu minna öflugan hemil á móti 3,2% í viðmiðunarhópnunum; ekki lakara $p=0,0115$) og ekki heldur varðandi lykilaukaendapunkturinn fyrir $BARC$ blæðingu ≥ 2 ((5%) hjá þeim sem fengu minna öflugan hemil á móti 6% hjá viðmiðunarhópnunum ($p=0,23$)). Heildartíðni allra blæðingartilvika ($BARC$ flokkur 1 til 5) var 9% (114 tilvik) hjá hópnunum sem fékk minna öflugan hemil á móti 11% (137 tilvik) í viðmiðunarhópnunum ($p=0,14$).

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á viðmiðunarlyfinu sem inniheldur klópídógrel/acetýlsalicylsýru hjá öllum undirhópum barna við meðferð á æðakölkun í kransæðum (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Klópídógrel:

Frásög

Eftir staka og endurtekna 75 mg skammta á sólarhring til inntöku frásogast klópídógrel hratt. Meðalhámarksþéttni óbreytts klópídógrels í plasma (u.þ.b. 2,2 – 2,5 ng/ml eftir stakan 75 mg skammt til inntöku) náðist u.þ.b. 45 mínútum eftir inntöku. Frásög er a.m.k. 50% miðað við útskilnað umbrotsefna klópídógrels í þvagi.

Dreifing

Klópídógrel og aðalumbrotsefni þess (óvirkt) bindast plasmapróteinum manna *in vitro* á afturkræfan hátt (98% og 94% hvort um sig). Bindingin er ómettanleg *in vitro* á breiðu þéttibili.

Umbrot

Klópídógrel umbrotnar að mestu leyti í lifrinni. *In vitro* og *in vivo* umbrotnar klópídógrel eftir tveim meginumbrotsferlum: Annað ferlið er hvatað af esterösum, en það leiðir til hydrólýsu yfir í óvirka karboxýlsýruafleiðu (85% af umbrotsefnum í blóði) og hitt er hvatað af mörgum cýtókrom P450

ensímum. Klópidógrei umbrotar fyrst í 2-oxó-klópidógrei millistigsumbrotsefni. Áframhaldandi umbrot 2-oxó-klópidógrei millistigsumbrotsefnisins leiðir til myndunar virka umbrotsefnisins sem er tíól-afleiða af klópidógrei. Virka umbrotsefnið er aðallega myndað af CYP2C19 með hjálp nokkurra annarra CYP ensíma, þar á meðal CYP1A2, CYP2B6 og CYP3A4. Virka tíól-umbrotsefnið, sem hefur verið einangrað *in vitro*, binst hratt og óafturkræft við viðtaka blóðflagna og hamlar þannig samloðun blóðflagna.

Hámarksþéttni (C_{max}) virka umbrotsefnisins er tvöfalt hærri eftir gjöf staks 300 mg hleðsluskammts af klópidógrei en eftir gjöf 75 mg viðhaldsskammts í 4 sólarhringa. Hámarksþéttni (C_{max}) næst um það bil 30 til 60 mínútum eftir inntöku.

Brotthvarf

Eftir inntöku á ^{14}C -merktu klópidógrei hjá mönnum voru u.þ.b. 50% skilin út í þvagi og u.þ.b. 46% í saur 120 klukkustundum eftir inntöku. Helmingunartími brotthvarfs klópidógreis var u.þ.b. 6 klukkustundir eftir stakan 75 mg skammt til inntöku. Brotthvarfshelmingunartími aðalumbrotsefnisins (óvirks) var 8 klukkustundir eftir einn skammt og einnig eftir endurtekna skammta.

Lyfjaerfðafræði

CYP2C19 stuðlar að myndun bæði virka umbrotsefnisins og millistigsumbrotsefnisins 2-oxó-klópidógreis. Lyfhrif virks umbrotsefnis klópidógreis sem og hamlandi áhrif þess á blóðflögur, skv. *ex vivo* blóðsegaprófi eru breytileg eftir CYP2C19 arfgerð.

CYP2C19*1 samsætan svarar til fullkomlega virks umbrots, á meðan CYP2C19*2 og CYP2C19*3 samsæturnar hafa ekki áhrif. CYP2C19*2 og CYP2C19*3 samsæturnar eru meirihluti samsæta með skerta virkni hjá einstaklingum af hvítum kynstofni (85%) og hjá Asíubúum (99%) með lélegt umbrot. Aðrar samsætur tengdar skertu eða engu umbroti eru sjaldgæfari CYP2C19*4, *5, *6, *7, og *8. Hjá sjúklingi með lélegt umbrot eru tvær samsætur óvirkar samkvæmt skilgreiningunni hér að ofan. Birtar tíðnitölur fyrir CYP2C19 arfgerðir sem eru með lélegt umbrot eru um það bil 2% fyrir einstaklinga af hvítum kynstofni, 4% fyrir þeldökka og 14% fyrir Kínverja. Fáanleg eru próf sem ákvarða CYP2C19 arfgerð sjúklings.

Í víxlrannsókn hjá 40 heilbrigðum sjálfboðaliðum, sem skipt var í fjóra 10 manna hópa eftir virkni CYP2C19 umbrots (ofurhratt, verulegt, í meðallagi og lélegt), var lagt mat á lyfjahvörf og blóðflagnasvörun við meðferð með 300 mg af klópidógrei sem fylgt var eftir með 75 mg/sólarhring og meðferð með 600 mg sem fylgt var eftir með 150 mg/sólarhring, í 5 daga (við jafnvægi) hjá öllum þátttakendum.

Enginn verulegur munur kom fram á útsetningu fyrir virka umbrotsefninu og meðalhömlun á samloðun blóðflagna (IPA) hjá mismunandi hópum einstaklinga með ofurhratt, verulegt, í meðallagi og lélegt CYP2C19 umbrot. Hjá þeim sem voru með lélegt umbrot minnkaði útsetning fyrir virka umbrotsefninu um 63% – 71% samanborið við einstaklinga með verulegt umbrot. Eftir meðferðina með 300 mg/75 mg skömmtunum minnkaði blóðflöguhemjandi svar hjá einstaklingum með lélegt umbrot með meðalhömlun á samloðun blóðflagna (5 μ M ADP) um 24% (24 klst.) og 37% (á degi 5) samanborið við einstaklinga með verulegt umbrot, um 39% (24 klst.) og 58% (á degi 5) og 37% (24 klst.) og 60% (á degi 5) hjá einstaklingum með í meðallagi mikið umbrot. Eftir meðferð hjá einstaklingum með lélegt umbrot sem fengu 600 mg/150 mg skammtinn var útsetning fyrir virka umbrotsefninu meiri en eftir meðferð með 300 mg/75 mg skammtinn. Auk þess mældist hömlun á samloðun blóðflagna (IPA) 32% (24 klst.) og 61% (á degi 5), sem var herra en hjá einstaklingum með lélegt umbrot sem fengu meðferð með 300 mg/75 mg skömmtunum, og reyndist svipuð og hjá hinum CYP2C19 umbrotahópnum, sem fengu meðferð með 300 mg/75 mg skömmtunum. Viðeigandi skammtaáætlun fyrir þennan sjúklingahóp hefur ekki verið ákvörðuð í klínískum rannsóknum.

Í samræmi við niðurstöðurnar hér að ofan sýndi safngreining sem tók til sex rannsókna með 335 einstaklingum sem voru meðhöndlaðir með klópidógrei við jafnvægi, að útsetning fyrir virka umbrotsefninu minnkaði um 28% hjá þeim sem voru með í meðallagi mikið umbrot og um 72% hjá þeim sem voru með lélegt umbrot. Hins vegar minnkuðu hamlandi áhrif á blóðflögur (5 μ M ADP) og

mismunur á IPA var 5,9% og 21,4%, talið í sömu röð, samanborið við einstaklinga með verulegt umbrot.

Áhrif CYP2C19 arfgerðar á klínískar útkomur hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með klópídógreli hafa ekki verið metin í framsýnum, slembiröðuðum samanburðarrannsóknum. Nokkrar afturvirkar greiningar hafa verið gerðar til þess að meta áhrifin hjá sjúklingum með þekkta arfgerð, sem voru meðhöndlaðir með klópídógreli: CURE (n=2721), CHARISMA (n=2428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1477), og ACTIVE-A (n=601), og jafnframt á nokkrum birtum hóprannsóknum.

Í TRITON-TIMI 38 og þremur af hóprannsóknum (Collet, Sibbing, Giusti) var rannsóknarþýðið sem var annaðhvort með í meðallagi mikið umbrot eða lélegt umbrot, með hærri tíðni hjarta- og æðatilfella (dauði, hjartadrep og heilablóðfall) eða segamyndunar í stoðneti heldur en sjúklingar með verulegt umbrot.

Í CHARISMA og einni hóprannsókn (Simon) sást einungis hærri tíðni hjá einstaklingum með lélegt umbrot samanborið við sjúklinga með verulegt umbrot.

Í CURE, CLARITY, ACTIVE-A rannsóknunum og í einni hóprannsóknanna (Trenk), var tíðni tilvika ekki aukin miðað við umbrotsvirkni.

Engin þessara greininga var nægilega stór til að hægt væri að greina mismun á niðurstöðum varðandi einstaklinga með lélegt umbrot.

Sérstakir hópar

Lyfjahlvörf virks umbrotsefnis klópídógrels eru ekki þekkt í eftirfarandi sérstökum hópum.

Skert nýrnastarfsemi

Eftir endurtekna 75 mg skammta af klópídógreli á sólarhring hjá einstaklingum með verulega nýrnasjúkdóma (kreatínín úthreinsun frá 5 til 15 ml/mín), var hömlun á ADP-virkjaðri samloðun blóðflagna minni (25%) en hjá heilbrigðum einstaklingum, hins vegar var lenging blæðingartímans svipuð og hjá heilbrigðum einstaklingum sem fengu 75 mg af klópídógreli á sólarhring. Auk þess var klínískt þol gott hjá öllum sjúklingum.

Skert lifrarástarfsemi

Eftir endurtekna 75 mg skammta á sólarhring í 10 daga hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarástarfsemi var hömlun á ADP-virkjaðri samloðun blóðflagna svipuð og hjá heilbrigðum einstaklingum. Meðallenging blæðingartíma var einnig svipuð í hópunum tveimur.

Kynþáttur

Algengi CYP2C19 samsætna sem leiða til í meðallagi mikils eða lítills CYP2C19 umbrots er mismunandi eftir kynþætti/þjóðerni (sjá Lyfjaerfðafræði). Takmarkaðar upplýsingar um Asíubúa eru til í birtum heimildum til að meta klínískt mikilvægi breytilegra arfgerða þessara CYP á klínískan árangur.

Acetýlsalicýlsýra:

Frásög

Eftir frásög verður acetýlsalicýlsýran í Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan fyrir vatnsrofi og breytist í salicýlsýru, hámarks plasmáþéttu salicýlsýrunnar næst 1 klst. eftir skammtagjöf þannig að magn acetýlsalicýlsýru í blóði er ekki mælanlegt 1,5 – 3 klst eftir skammtagjöf.

Dreifing

Acetýlsalicýlsýra er lítið bundin plasmapróteinum og sýnilegt dreifirúmmál er lágt (10 l). Umbrotsefni hennar, salicýlsýra, er mikið bundin plasmapróteinum en bindingin er háð þéttu (ólínuleg). Við lága

þéttni (<100 míkrogrömm/ml) eru u.þ.b. 90% salicílsýrunnar bundin albúmíni. Salicílsýra dreifist vel um alla vefi og vökva í líkamanum, þ.m.t. miðtaugakerfið, brjóstamjólki og fösturvefi.

Umbrot og brotthvarf

Acetýlsalicílsýran í Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan verður fljótt fyrir vatnsrofi yfir í salicílsýru, með helmingunartíma 0,3–0,4 klst fyrir acetýlsalicílsýruskammta frá 75 til 100 mg. Salicílsýra er aðallega samtengd í lifur yfir í salicílyluric-sýru, fenólglykúróníð, acýlglykúróníð og nokkur minniháttar umbrotsefni. Helmingunartími salicílsýru í Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan í plasma er u.þ.b. 2 klst. Umbrot salicílsýru er mettanlegt og heildar útskilnaður minnkar við hærri þéttni í sermi vegna takmarkaðrar getu lifrarinnar til að mynda bæði salicílyluric-sýru og fenólglykúróníð. Eftir skammta sem hafa eiturverkanir (10 – 20 g) getur helmingunartíminn orðið lengri en 20 klst. Við stóra skammta af acetýlsalicílsýru fylgir útskilnaður salicílsýru núllta stigs hraðafraði (zero-order kinetics) (þ.e. hraði útskilnaðar er fasti óháður plasmabéttni), með helmingunartíma upp á 6 klst. eða meira. Útskilnaður óbreytts virks efnis um nýru er háður sýrustigi þvags. Ef sýrustig þvags hækkar upp yfir 6,5 eykst úthreinsun óbundinnar salicílsýru um nýru úr <5% í >80%. Eftir lækningalega skammta eru um 10% skilin út í þvagi sem salicílsýra, 75% sem salicílyluronic-sýra, 10% sem fenól- og 5% sem acýlglykúróníð salicílsýru.

Byggt á lyfjahvörfum og eiginleikum beggja efnanna, eru klínískt marktækar lyfjahvarfamilliverkanir ólíklegar.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Klópídógreli

Við aðrar rannsóknir en klínískar hjá rottum og baviönnum voru algengustu áhrifin sem fram komu breytingar á lifur. Þessi áhrif komu fram við skammta sem voru a.m.k. 25 föld sú þéttni sem kemur fram hjá mönnum sem fá klíníska skammtinn 75 mg/sólarhring og voru afleiðing áhrifa á umbrotsensím í lifur. Engin áhrif á umbrotsensím í lifur komu fram hjá mönnum sem fengu klópídógreli í lækningalegum skömmtum.

Einnig var greint frá því að rottur og bavianar þöldu mjög stóra skammta af klópídógreli illa í maga (magabólga, fleiður í maga og/eða uppköst).

Þegar klópídógreli var gefið músunum í 78 vikur og rottum í 104 vikur greindust engin merki um krabbameinsvaldandi áhrif við skammta allt að 77 mg/kg á sólarhring (sem er a.m.k. 25 föld sú þéttni sem fram kemur hjá mönnum sem fá klíníska skammtinn 75 mg/sólarhring).

Klópídógreli hefur verið prófað í margvíslegum *in vitro* og *in vivo* rannsóknum á eituráhrifum á erfðaefni og sýndi engin eituráhrif.

Klópídógreli hafði engin áhrif á frjósemi hjá karl- eða kvenkyns rottum og olli hvorki vansköpun hjá rottum né kaninum. Þegar klópídógreli var gefið mjólkandi rottum olli það vægri seinkun á þroska afkvæmisins. Sérstækar lyfjahvarfarannsóknir framkvæmdar með geislamerktu klópídógreli hafa sýnt að upphafsefnið eða umbrotsefni þess eru skilin út í mjólk. Því er ekki hægt að útiloka bein áhrif (væg eitrun) eða óbein áhrif (vont bragð af mjólkinni).

Acetýlsalicílsýra

Stakskammta rannsóknir hafa sýnt að eftir inntöku hefur acetýlsalicílsýra litla eiturverkun. Rannsóknir með endurteknum skömmtum hafa sýnt að skammtar allt að 200 mg/kg/sólarhring þolast vel í rottum; hundar virðast vera viðkvæmari, líklega vegna mikillar næmni hunda gagnvart sárvaldandi eiginleikum bólgueyðandi gigtarlyfja. Ekki hefur verið sýnt fram á að acetýlsalicílsýra valdi eiturverkun á erfðaefni eða litningagöllum. Þó engar formlegar rannsóknir hafi verið gerðar á krabbameinsvaldandi áhrifum acetýlsalicílsýru hefur verið sýnt fram á að hún er ekki æxlshvetjandi.

Gögn um eiturhrif á æxlun sýna að acetýlsalicílsýra er vansköpunarvaldur hjá ýmsum rannsóknardýrum.

Hjá dýrum hefur notkun lyfja sem hemja myndun prostaglandína leitt til hærri tíðni fósturvísamissis fyrir og eftir bólfestu sem og hærri dánartíðni fósturvísa-/fóstra. Auk þess hefur verið greint frá aukinni tíðni vanskapana þ.á m. hjarta- og æðakerfis, hjá dýrum sem fá lyf sem hemja myndun prostaglandína meðan á myndun líffæra standur.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Örkristallaður sellulósi

Laktósi

Natríumkroskarmellósi

Hýdroxýprópýlsellulósi

Vatnsfrí kísilkvoða

Talkúm

Hert laxerolía

Sterkja, forhleypt

Sterínsýra

Járnnoxíð, gult (E172)

Húðun

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/75 mg filmuhúðaðar töflur

Hýprómellósi

Tríasetín

Talkúm

Pólý (vínýlalkóhól) (vatnsrofið að hluta)

Títandíoxíð (E171)

Járnnoxíð, gult (E172)

Glýserólmónókaprýlókapat (E422)

Natríumlárýlsúlfat

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg filmuhúðaðar töflur

Hýprómellósi

Tríasetín

Talkúm

Pólý (vínýlalkóhól) (vatnsrofið að hluta)

Títandíoxíð (E171)

Allúrarautt AC (E129)

Glýserólmónókaprýlókapat (E422)

Natríumlárýlsúlfat

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

Þynnur: 2 ár

Flöskur: 15 mánuðir

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið ekki við hærri hita en 25°C.

6.5 Gerð íláts og innihald

Álþynnur með þurrkefnislagi sem innihalda 28 eða 30 filmuhúðaðar töflur.
Rifgataðar stakskammtaþynnur úr áli með þurrkefnislagi sem innihalda 28 eða 30 filmuhúðaðar töflur.
HDPE-glas með hvítum, ógegnsæjum skrúftappa úr pólýprópýleni með álinnsigli og þurrkefni sem inniheldur 100 filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/75 mg filmuhúðaðar töflur

EU/1/19/1395/001 – Öskjur með 28 filmuhúðuðum töflum í álþynnupakkningum

EU/1/19/1395/002 – Öskjur með 30 filmuhúðuðum töflum í álþynnupakkningum

EU/1/19/1395/003 – Öskjur með 28 × 1 (stakskammtur) filmuhúðuðum töflum í álþynnupakkningum

EU/1/19/1395/004 – Öskjur með 30 × 1 (stakskammtur) filmuhúðuðum töflum í álþynnupakkningum

EU/1/19/1395/005 – Öskjur með 100 filmuhúðuðum töflum í pakkningum með HDPE-glösum

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg filmuhúðaðar töflur

EU/1/19/1395/006 – Öskjur með 28 filmuhúðuðum töflum í álþynnupakkningum

EU/1/19/1395/007 – Öskjur með 30 filmuhúðuðum töflum í álþynnupakkningum

EU/1/19/1395/008 – Öskjur með 28 × 1 (stakskammtur) filmuhúðuðum töflum í álþynnupakkningum

EU/1/19/1395/009 – Öskjur með 30 × 1 (stakskammtur) filmuhúðuðum töflum í álþynnupakkningum

EU/1/19/1395/010 – Öskjur með 100 filmuhúðuðum töflum í pakkningum með HDPE-glösum

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 9. janúar 2020

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

McDermott Laboratories Limited undir merkjum Gerard Laboratories undir merkjum Mylan Dublin, 35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13, Írland.

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem ábyrgur er fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/75 mg filmhúðaðar töflur
klópídógrei / acetýlsalicýlsýra

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 75 mg af klópídógrei (sem hýdrógensúlfat) og 75 mg af acetýlsalicýlsýru.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa.
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmhúðuð tafla

Pynnur

28 filmhúðaðar töflur

30 filmhúðaðar töflur

Stakskammtapynnur:

28 x 1 filmhúðaðar töflur

30 x 1 filmhúðaðar töflur

Glös

100 filmhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku
Ekki má kyngja þurrkefninu.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 25°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/19/1395/001 – 28 filmuhúðaðar töflur í álþynnupakkningum
EU/1/19/1395/002 – 30 filmuhúðaðar töflur í álþynnupakkningum
EU/1/19/1395/003 – 28 × 1 (stakskammtur) filmuhúðaðar töflur í álþynnupakkningum
EU/1/19/1395/004 – 30 × 1 (stakskammtur) filmuhúðaðar töflur í álþynnupakkningum
EU/1/19/1395/005 – 100 filmuhúðaðar töflur í HDPE-glösum

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/75 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

MERKIMIÐI Á GLASI

1. HEITI LYFS

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/75 mg filmhúðaðar töflur
klópídógrell / acetýlsalicýlsýra

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 75 mg af klópídógreli (sem hýdrógensúlfat) og 75 mg af acetýlsalicýlsýru.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa.
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

100 filmhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku
Ekki má kyngja þurrkefninu.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 25°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

EU/1/19/1395/005

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA**

1. HEITI LYFS

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/75 mg töflur

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Mylan Pharmaceuticlas Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg filmhúðaðar töflur
klópídógrell / acetýlsalicýlsýra

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 75 mg af klópídógreli (sem hýdrógensúlfat) og 100 mg af acetýlsalicýlsýru

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa og allúrarautt AC.
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmhúðuð tafla

Pynnur

28 filmhúðuðar töflur

30 filmhúðuðar töflur

Stakskammtapynnur:

28 x 1 filmhúðuðar töflur

30 x 1 filmhúðuðar töflur

Glös

100 filmhúðuðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku

Ekki má kyngja þurrkefninu.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 25°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/19/1395/006 – 28 filmuhúðaðar töflur í álþynnupakkningum
EU/1/19/1395/007 – 30 filmuhúðaðar töflur í álþynnupakkningum
EU/1/19/1395/008 – 28 × 1 (stakskammtur) filmuhúðaðar töflur í álþynnupakkningum
EU/1/19/1395/009 – 30 × 1 (stakskammtur) filmuhúðaðar töflur í álþynnupakkningum
EU/1/19/1395/010 – 100 filmuhúðaðar töflur í HDPE-glösum

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

MERKIMIÐI Á GLASI

1. HEITI LYFS

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg filmhúðaðar töflur
klópídógrell / acetýlsalicýlsýra

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 75 mg af klópídógreli (sem hýdrógensúlfat) og 100 mg af acetýlsalicýlsýru

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa og allúrarautt AC.
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

100 filmhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku
Ekki má kyngja þurrkefninu.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 25°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/19/1395/010

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA**

1. HEITI LYFS

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg töflur

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/75 mg filmuhúðaðar töflur Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg filmuhúðaðar töflur klópídógrél / acetýlsalicýlsýra

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafraeðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafraeðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan
3. Hvernig nota á Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan og við hverju það er notað

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan inniheldur klópídógrél og acetýlsalicýlsýru og tilheyrir flokki lyfja sem hindra samloðun blóðflagna. Blóðflögur eru mjög smáar, minni en rauð eða hvít blóðkorn og festast saman við blóðstorknun. Lyf sem hindra samloðun blóðflagna minnka hættuna á myndun blóðkekkja (ferli sem nefnist segamyndun) með því að koma í veg fyrir þessa samloðun í tilteknum æðum (slagæðum).

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan er tekið af fullorðnum til þess að koma í veg fyrir að blóðkökkur myndist í kólkuðum slagæðum sem getur leitt til áfalla af völdum æðakölkunar (svo sem heilablóðfalls, hjartaáfalls eða dauða).

Þér hefur verið ávísað Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan í stað tveggja annarra lyfja, klópídógréls og acetýlsalicýlsýru, til þess að fyrirbyggja myndun blóðkekkja vegna þess að þú hefur fengið alvarlega tegund af brjóstverkjum þekktu sem hvíkula hjartaöng eða hjartadrep (hjartaáfall). Til að meðhöndla slíkt gæti læknirinn hafa sett stoðnet í þrengdu eða lokuðu æðina til að koma aftur á eðlilegu blóðflæði.

2. Áður en byrjað er að nota Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan

Ekki má nota Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir klópídógréli, acetýlsalicýlsýru eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með ofnæmi fyrir lyfjum sem kallast bólgueyðandi gigtarlyf sem venjulega eru notuð til þess að meðhöndla verki og/eða bólgu í vöðvum og liðum.
- ef þú ert með sjúkdóm sem felur í sér astma, nefrennsli og nefbólguþega (sem vaxa í nefinu).
- ef þú ert með sjúkdóm sem veldur virkri blæðingu svo sem magasár eða heilablæðingu.
- ef þú ert með alvarlegan lifrarsjúkdóm.
- ef þú ert með alvarlegan nýrnasjúkdóm.
- ef þú ert á síðasta þriðjungu meðgöngu.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Ef eitthvert af eftirfarandi á við um þig skaltu segja læknum frá því áður en þú ferð að taka Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan:

- Hætta er á blæðingu vegna:
 - sjúkdómsástands með hættu á innvortis blæðingu (svo sem magasár)
 - blóðsjúkdóms sem eykur tilhneigingu til innvortis blæðingar (blæðingar inni í vefjum, líffærum eða liðum)
 - nýlegs, alvarlegs áverka
 - nýlegrar skurðaðgerðar (þar með talið tannaðgerðar)
 - áætlaðrar skurðaðgerðar (þar með talið tannaðgerðar) næstu vikuna
- ef þú hefur fengið blóðtappa í heilaslagæð (blóðþurrð) á undangengnum sjö dögum
- ef þú hefur nýrna- eða lifrarsjúkdóm
- ef þú hefur sögu um astma eða ofnæmisviðbrögð, þar á meðan ofnæmisviðbrögð við einhverju lyfi við sjúkdómnum
- ef þú ert með þvagsýrugigt
- ef þú neytir áfengis, vegna aukinnar hættu á blæðingum og meltingarfærasárum
- ef þú ert með glúkósa-6-fosfatdehýdrógenasa (G6PD) skort vegna hættu á ákveðinni gerð blóðleysis (lítill fjöldi rauða blóðkorna).

Meðan á meðferð með Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan stendur

- Láttu lækinn vita
 - ef áformað er að þú farir í skurðagerð (þ.m.t. tannaðgerð).
 - ef þú ert með maga- eða kviðverki eða blæðingar í maga eða þörmum (rautt í hægðum eða svartar hægðir).
- Láttu lækinn vita um leið og vart verður við sjúkdómseinkenni, þekkt sem blóðflagnafæðarpurpuri með segamyndun, sem fela í sér hita og marbletti eða blettablæðingu undir húð sem getur litið út eins og rauðar doppur á stærð við tíuprjónsodd, með eða án óútskýrðrar feikilegrar þreytu, ringlunar, gulnunar húðar eða augna (gulu) (sjá kafla 4).
- Ef þú skerð þig eða meiðir, getur verið að blæðingin verði lengur en venjulega að stöðvast. Þetta tengist því hvernig lyfið verkar þar sem það hindrar myndun blóðkekkja. Venjulega þarf ekki að hafa áhyggjur af þessu ef um minni háttar skurði eða meiðsl er að ræða eins og t.d. þegar þú skerð þig við rakstur. Hafðu þó strax samband við lækinn ef þú hefur áhyggjur af blæðingunum (sjá kafla 4, „Hugsanlegar aukaverkanir“).
- Læknirinn gæti óskað eftir blóðrannsókn.

Börn og unglíngar

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan er ekki ætlað börnum og unglíngum yngri en 18 ára.

Hugsanlega eru tengsl milli acetýlsalícýlsýru og Reyes heilkennis þegar lyf með acetýlsalícýlsýru eru gefin börnum eða unglíngum með veirusýkingu. Reyes heilkenni er mjög sjaldgæfur sjúkdómur sem getur verið lífshættulegur.

Notkun annarra lyfja samhliða Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð, eða kynnu að verða notuð.

Önnur lyf geta haft áhrif á notkun Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan og öfugt.

Segðu læknum sérstaklega frá því ef þú tekur

- lyf sem auka blæðingarhættu, svo sem:
 - segavarnarlyf til inntöku, lyf sem notuð eru til að draga úr blóðstorknun,
 - acetýlsalícýlsýru eða önnur bólgueyðandi gigtarlyf, venjulega notuð til þess að meðhöndla sársauka og/eða bólgu af völdum sjúkdóma í vöðvum og liðum,
 - heparín eða annað stungulyf sem er notað til þess að draga úr blóðstorknun,
 - ticlopidín, annað lyf sem hindrar samloðun blóðflagna,
 - sértækan serótónín-endurupptöku hemil (SSRI) (þar á meðal, en ekki einskorðað við, fluoxetin og fluvoxamin), lyf sem eru vanalega notuð við þunglyndi,
 - rífampicín (notað við alvarlegum sýkingum).
- ómeprazol eða esomeprazol, lyf við óþægindum í maga,

- metotrexat, lyf notað við alvarlegum liðasjúkdómum (liðagigt) eða húðsjúkdómum (psoriasis),
- acetazolamíð, lyf notað við gláku (aukinn augnþrýstingur) eða flogaveiki eða til að auka þvagflæði,
- probenecid, benzbromaron eða súlfínþýrazon, lyf við þvagsýrugigt,
- fluconazol eða voriconazol, lyf sem notuð eru við sýkingum af völdum sveppa,
- efavirenz eða tenofovir, eða önnur andretróveirulyf (lyf til meðferðar á HIV-sýkingum)
- valpróinsýra, valpróat eða carbamazepin, lyf við sumum tegundum af flogaveiki,
- bóluefni gegn hlaupabólu, lyf til að koma í veg fyrir hlaupabólu eða ristil, innan 6 vikna eftir töku á Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan, eða ef þú ert með hlaupabólu eða ristil (sjá kafla 2 „Börn og unglíngar“),
- moclobemid, lyf við þunglyndi,
- repaglíníð, lyf við sykursýki,
- paclitaxel, lyf við krabbameini,
- nicorandíl, lyf við brjóstverk frá hjarta,
- ópíóíða þegar þú ert á meðferð með klópídógreli. Þú skalt láta lækinn vita áður en ópíóíðum er ávísað (notað við verulegum verkjum),
- rosuvastatín (notað til að lækka kólesteról-gildi).

Þú átt að hætta á annarri meðferð með klópídógreli á meðan þú tekur Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan.

Notkun acetylsalicylsýru öðru hverju (ekki meira en 1.000 mg á 24-klukkustunda tímabili) ætti almennt ekki að valda vandræðum, en langvarandi notkun við aðrar aðstæður á að ræða við lækinn eða lyfjafræðing.

Metamizól (lyf sem dregur úr verkjum og hita) getur dregið úr verkun acetylsalicylsýru á samloðun blóðflagna (blóðflögur límast saman við blóðstorknun) þegar lyfin eru tekin samhliða. Sjúklingar sem taka acetylsalicylsýru í litlum skömmtum til verndar hjartanu þurfa því að gæta varúðar við samhliða notkun þessara lyfja.

Meðganga og brjóstgjöf

Ekki má nota Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan á síðasta þriðjungi meðgöngu. Óæskilegt er að taka lyfið á fyrsta og öðrum þriðjungi meðgöngu.

Ef þú ert barnshafandi eða þig grunar að þú sért barnshafandi skaltu tala við lækinn eða lyfjafræðing áður en þú tekur Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan. Ef þú verður barnshafandi á meðan þú tekur Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan skaltu tafarlaust ráðfæra þig við lækinn þar sem ekki er mælt með notkun Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan á meðgöngu.

Stöðva á brjóstgjöf meðan á meðferð með lyfinu stendur.

Ef þú ert með barn á brjósti eða áformar að hafa barn á brjósti skaltu ráðfæra þig við lækinn áður en þú tekur lyfið.

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyf eru notuð.

Akstur og notkun véla

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan ætti ekki að hafa áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan inniheldur laktósa

Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest, skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg filmhúðaðar töflur innihalda allúrarautt AC

Allúrarautt AC getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

3. Hvernig nota á Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan

Notið lyfið alltaf eins og lækurinn eða lyfjafraeðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafraeðingi.

Ráðlagður skammtur er ein tafla af Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan á dag til inntöku með glasi af vatni, með eða án matar.

Taktu lyfið á sama tíma á hverjum degi.

Lækurinn ákveður hversu lengi þú þarft að taka Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan en það fer eftir sjúkdómsástandi þínu. Ef þú hefur fengið hjartaáfall, ætti lækurinn að ávísar lyfinu til notkunar í a.m.k. fjórar vikur. Taktu lyfið alla vega eins lengi og lækurinn hefur ávísar því.

Ef stærri skammtur af Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan en mælt er fyrir um er tekinn Hafðu samband við læknum eða næsta sjúkrahús vegna aukinnar blæðingarhættu.

Ef gleymist að taka Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan

Ef þú gleymir að taka Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan skammt, en manst eftir því innan 12 klst. frá venjulegum inntökutíma, skaltu taka töfluna strax og síðan næstu töflu á venjulegum tíma.

Ef þú gleymir að taka lyfið lengur en í 12 klst., skaltu taka næsta skammt á venjulegum tíma. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp töflu sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan

Stöðvaðu ekki meðferðina nema lækurinn gefi fyrirmæli um það. Hafðu samband við læknum áður en þú stöðvar meðferðina eða hefur meðferðina aftur.

Leitið til læknisins eða lyfjafraeðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Hafðu tafarlaust samband við læknum ef þú færð:

- hita, merki um sýkingu eða feikilegt þröttleysi. Þetta gæti verið vegna þess að einstaka sinnum fækkar sumum gerðum blóðkorna,
- einkenni lifrarsjúkdóma svo sem ef húð og/eða augu gulna (gula), hvort sem það tengist blæðingu sem kemur fram undir húð sem rauðar dopper á stærð við tituprjónsodd og/eða ringlun eða ekki (sjá kafla 2, „Varnaðarorð og varúðarreglur“).
- munnþrota eða einkenni frá húð, svo sem útbrot og kláða eða blöðrur. Þetta geta verið merki um ofnæmisviðbrögð.

Algengasta aukaverkunin sem tilkynnt hefur verið um vegna Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan er blæðing. Blæðing getur komið fram sem blæðing í maga eða þörmum, mar, margúlar (óvenjulegar blæðingar eða marblettir undir húðinni), blóðnasir, eða blóð í þvagi. Í stöku tilvikum hefur einnig verið tilkynnt um blæðingu í auga, höfði (sérstaklega hjá öldruðum), lunga eða liðum.

Ef blæðing heldur áfram þegar þú tekur Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan

Ef þú skerð þig eða meiðir, getur verið að blæðingin sé heldur lengur en venjulega að stöðvast. Þetta tengist því hvernig lyfið verkar þar sem það hindrar myndun blóðkekkja. Venjulega þarf ekki að hafa

áhyggjur af þessu ef um minni háttar skurði eða meiðsl er að ræða, t.d. þegar þú skerð þig við rakstur. Hafðu þó strax samband við lækinn ef þú ert í nokkrum vafa (sjá kafla 2, „Varnaðarorð og varúðarreglur“).

Aðrar aukaverkanir eru:

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):
Niðurgangur, kviðverkir, meltingartruflanir og brjóstsviði.

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):
Höfuðverkur, magasár, uppköst, ógleði, hægðatregða, uppþemba í maga eða görnum, útbrot, kláði, sundl og náladofi.

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):
Svimi, brjóstastækkun hjá körlum.

Aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum):

Gula (gulnun húðar og/eða augna); sviði í maga og/eða vélinda; verulegir kviðverkir með eða án bakverks; hiti; öndunarörðugleikar stundum með hósta; útbreidd ofnæmisviðbrögð (t.d. almenn hitatilfinning sem fylgir skyndileg almenn vanlíðan sem endar með yfirliði); þroti í munni; blöðrur á húð; húðofnæmi; særindi í munnslímhúð (munnbólga); lækkun blóðþrýstings; ringl; ofskynjanir; liðverkir; vöðvaverkir; breytingar á bragðskyni eða bragðleysi; bólga í smáum æðum.

Aukaverkanir þar sem tíðni er ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum):
Rof vegna magasárs, eyrnasuð, heyrnartap, skyndileg lífshættuleg ofnæmisviðbrögð með brjóst- eða kviðverkjum, nýrnasjúkdómar, lágur blóðsykur, þvagsýrugigt (sjúkdómur með verkjum og bólgu í liðum af völdum þvagsýrukristalla), versnun fæðuofnæmis og ákveðin gerð blóðleysis (lítill fjöldi rauðra blóðkorna) (sjá kafla 2 „Varnaðarorð og varúðarreglur“), þroti.

Þessu til viðbótar getur verið að lækinn greini breytingar á þvag- og blóðprufum.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni, þynnunni og glasinu á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið við lægri hita en 25 °C.

Ekki skal nota lyfið ef vart verður við sýnilegar vísbendingar um skemmdir.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan inniheldur

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/75 mg filmuhúðuð tafla

Virku innihaldsefni eru klópídógrél og acetýlsalicýlsýra. Hver tafla inniheldur 75 mg af klópídógréli (sem hýdrógensúlfat) og 75 mg af acetýlsalicýlsýru.

Önnur innihaldsefni eru:

- Töflukjarni: örkristallaður sellulósi, laktósi (sjá kafla 2 „Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan inniheldur laktósa“), natríumkroskarmellósi, hýdroxýprópylsellulósi, vatnsfrí kísilkvoða, talkúm, hert laxerolía, forhleypt sterkja, sterínsýra, gult járnoxíð (E172).
- Töfluhúð: hýprómellósi, tríasetín, talkúm, pólý (vínýlalkóhól) (vatnsrofið að hluta), títantvíoxíð (E171), glýserólmónókaprýlókapat (E422), natríumlarýlsúlfat, gult járnoxíð (E172)

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg filmuhúðuð tafla

Virku innihaldsefni eru klópídógrél og acetýlsalicýlsýra. Hver tafla inniheldur 75 mg af klópídógréli (sem hýdrógensúlfat) og 100 mg af acetýlsalicýlsýru.

Önnur innihaldsefni eru:

- Töflukjarni: örkristallaður sellulósi, laktósi (sjá kafla 2 „Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan inniheldur laktósa“), natríumkroskarmellósi, hýdroxýprópylsellulósi, vatnsfrí kísilkvoða, talkúm, hert laxerolía, forhleypt sterkja, sterínsýra, gult járnoxíð (E172).
- Töfluhúð: hýprómellósi, tríasetín, talkúm, pólý (vínýlalkóhól) (vatnsrofið að hluta), títantvíoxíð (E171), glýserólmónókaprýlókapat (E422), natríumlarýlsúlfat, allúrarautt AC (E129) (sjá kafla 2 „Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan inniheldur allúrarautt AC“)

Lýsing á útliti Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan og pakkningastærðir

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/75 mg filmuhúðaðar töflur eru gular, sporöskjulaga tvíkúptar töflur, með „CA2“ greipt í aðra hliðina og „M“ í hina.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg filmuhúðaðar töflur eru bleikar, sporöskjulaga tvíkúptar töflur, með „CA3“ greipt í aðra hliðina og „M“ í hina.

Töflurnar eru fáanlegar í þynnupakkningum með 28 eða 30 töflum eða rifgötuðum stakskammtaþynnupakkningum með 28 eða 30 töflum eða plastglösnum með 100 töflum. Glösin innihalda þurrkefni. Ekki skal borða þurrkefnið.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðendur

McDermott Laboratories Limited undir merkjum Gerard Laboratories undir merkjum Mylan Dublin, 35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13, Írland.
Mylan Hungary Kft, H-2900 Komárom, Mylan utca 1, Ungverjaland.

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Česká republika

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

Danmark

Viatrix ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH
Tel: + 49 800 0700 800

Eesti

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

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas EΠE
Τηλ: +30 210 993 6410

España

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

France

Viatrix Santé
Tél : +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

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

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel: + 36 1 465 2100

Malta

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

Nederland

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

Norge

Viatrix AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

Polska

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

Portugal

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

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viatrix Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd.

Τηλ: + 357 2220 7700

Sverige

Viatriis AB

Tel: + 46 (0)8 630 19 00

Latvija

Mylan Healthcare SIA

Tel: +371 676 055 80

United Kingdom (United Kingdom)

Mylan IRE Healthcare Limited

Tel: +353 18711600

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í {MM/ÁÁÁÁ}

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.