

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/75 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 75 mg klopidogrel (som hydrogensulfat) og 75 mg acetylsalisylsyre (ASA).

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 48 mg laktose.

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

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 75 mg klopidogrel (som hydrogensulfat) og 100 mg acetylsalisylsyre (ASA).

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 48 mg laktose og 0,81 mg allurarød AC.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett)

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/75 mg filmdrasjerte tabletter

Gule, ovale, bikonvekse, filmdrasjerte tabletter, ca. 14,5 mm × 7,4 mm inngravert med "CA2" på den ene siden av tablett og "M" på den andre siden.

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

Rosa, ovale, bikonvekse, filmdrasjerte tabletter, ca. 14,8 mm × 7,8 mm inngravert med "CA3" på den ene siden av tablett og "M" på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan er indisert for sekundærprofylakse av aterotrombotiske hendelser hos voksne pasienter som allerede tar både klopidogrel og acetylsalisylsyre (ASA). Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan er et fast dosert kombinasjonslegemiddel for fortsettelse av behandling ved:

- Akutt koronarsyndrom uten ST-segment-elevasjon (ustabil angina eller hjerteinfarkt uten Q-takk), inkludert pasienter med innlagt stent etter perkutan koronar intervensjon (PCI)
- Akutt hjerteinfarkt med ST-segment-elevasjon til pasienter med behov for medisinsk trombolytisk behandling

For ytterligere informasjon henvises det til pkt. 5.1.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne og eldre

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/75 mg filmdrasjerte tabletter

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan skal gis som én enkelt daglig dose på 75 mg/75 mg.

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

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan skal gis som én enkelt daglig dose på 75 mg/100 mg.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan fast dosert kombinasjon tas etter at behandlingen er startet opp med klopidogrel og ASA gitt separat, og erstatter individuelle klopidogrel- og ASA-produkter.

- *Hos pasienter med akutt koronarsyndrom uten ST-segment-elevasjon* (ustabil angina eller hjerteinfarkt uten Q-takk): Den optimale behandlingstiden er ikke endelig fastsatt. Data fra kliniske studier støtter bruk opp til 12 måneder, og den maksimale nytten ble sett ved 3 måneder (se pkt. 5.1). Dersom behandlingen med Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan avsluttes, kan pasientene ha fordel av å fortsette med ett legemiddel som hemmer blodplateaggregasjonen.
- *Hos pasienter med akutt hjerteinfarkt med ST-segment-elevasjon*: Terapi bør begynne så tidlig som mulig etter symptomstart og fortsette i minst fire uker. Fordelen med kombinasjonen klopidogrel og ASA utover fire uker er ikke undersøkt her (se pkt. 5.1). Dersom behandlingen med Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan avsluttes, kan pasientene ha fordel av å fortsette med ett legemiddel som hemmer blodplateaggregasjonen.

Hvis en dose glemmes:

- Innen mindre enn 12 timer etter opprinnelig planlagt tidspunkt: pasienten bør ta dosen straks, og så ta neste dose på det opprinnelig planlagte tidspunktet.
- Mer enn 12 timer: pasienten bør ta neste dose ved det opprinnelig planlagte tidspunktet og skal ikke doble dosen.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av klopidogrel/acetylsalisylsyre er ikke fastslått hos barn og ungdom under 18 år. Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan er ikke anbefalt for denne populasjonen.

Nedsatt nyrefunksjon

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan skal ikke brukes av pasienter med sterkt nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.3). Det er begrenset klinisk erfaring hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4). Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan skal derfor brukes med forsiktighet hos disse pasientene.

Nedsatt leverfunksjon

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan skal ikke brukes av pasienter med sterkt nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3). Det er begrenset klinisk erfaring hos pasienter med moderat leversykdom. Disse pasientene kan ha blødningstendens (se pkt. 4.4). Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan skal derfor brukes med forsiktighet hos disse pasientene.

Administrasjonsmåte

For oral bruk.

Kan tas med eller uten mat.

4.3 Kontraindikasjoner

Begge virkestoffene medfører at Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan er kontraindisert ved:

- Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Sterkt nedsatt leverfunksjon.
- Aktiv patologisk blødning som f.eks. peptisk ulcus eller intrakraniell blødning.

Innhold av ASA medfører at legemidlet også er kontraindisert ved:

- Overfølsomhet for ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAID-er) og hos pasienter med syndromet som består av astma, rhinitt og nesepolypper. Pasienter med allerede eksisterende mastocytose, som kan utvikle alvorlige hypersensitivitetsreaksjoner ved bruk av acetylsalisylsyre (inkl. sirkulatorisk sjokk med flushing, hypotensjon, takykardi og oppkast).
- Sterkt nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min).
- Svangerskapets tredje trimester (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Blødning og hematologiske lidelser

På grunn av risikoen for blødninger og hematologiske bivirkninger, bør bestemmelse av antall blodceller og/eller andre passende tester umiddelbart vurderes hvis kliniske symptomer som tyder på blødning oppstår under behandlingen (se pkt. 4.8). Siden preparatet inneholder to platehemmere bør Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan brukes med forsiktighet hos pasienter som kan ha økt blødningsrisiko i forbindelse med traume, kirurgiske inngrep eller andre patologiske tilstander, og hos pasienter som behandles med andre NSAID-er, inkludert Cox-2-hemmere, heparin, glykoprotein IIb/IIIa-hemmere og trombolytika, eller selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI-er), sterke CYP2C19-induktører eller andre legemidler som medfører økt risiko for blødning som f.eks. pentoksifyllin (se pkt. 4.5). Pasientene bør følges nøye med hensyn til tegn på blødning, inkludert okkult blødning, spesielt under de første behandlingssukene, og/eller etter invasive hjerteprosedyrer eller kirurgi. På grunn av risiko for økt blødningsintensitet, anbefales ikke samtidig behandling med Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan og orale antikoagulantia (se pkt. 4.5).

Pasienter skal informere leger og tannleger om at de bruker Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan før eventuell kirurgi planlegges og før de begynner på nye legemidler. Når elektiv kirurgi vurderes, skal behovet for kombinasjonsbehandling mot blodplateaggregasjon vurderes og man skal se på muligheten for å bruke kun ett legemiddel mot blodplateaggregasjon. Hvis pasienter midlertidig må avbryte behandling mot blodplateaggregasjon, skal Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan seponeres 7 dager før inngrepet.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan forlenger blødningstiden og bør brukes med forsiktighet hos pasienter som har lesjoner med blødningstendens (spesielt gastrointestinale og intraokulære).

Pasienter skal informeres om at det kan ta lenger tid å stoppe blødninger når de bruker Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan, og at de skal rapportere uventede blødninger (i form av lokalisasjon eller varighet) til legen sin.

Trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP)

Svært sjeldne tilfeller av trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP) er rapportert i forbindelse med behandling med klopidogrel, i noen tilfeller etter kort eksponering. TTP karakteriseres ved trombocytopeni og mikroangiopatisk hemolytisk anemi, assosiert med enten nevrologiske funn, nedsatt nyrefunksjon eller feber. TTP er en potensielt dødelig tilstand som krever rask behandling inkludert plasmaferese.

Ervervet hemofili

Ervervet hemofili har blitt rapportert etter bruk av klopidogrel. I tilfeller der isolert aktivert partiell tromboplastintid (aPTT) forlengelse med eller uten blødning er bekreftet, bør ervervet hemofili tas i

betraktning. Pasienter med bekreftet ervervet hemofilidiagnose bør tas hånd om og følges opp av spesialister, og klopidogrel seponeres.

Nylig gjennomgått transitorisk iskemisk anfall eller slag

Hos pasienter som nylig har hatt transitorisk iskemisk anfall (TIA) eller slag, som har høy risiko for nye anfall, har det blitt vist at kombinasjonen av ASA og klopidogrel gir økning av større blødninger. Derfor bør denne kombinasjonen brukes med forsiktighet bortsett fra i andre kliniske situasjoner hvor den er vist å være gunstig.

Cytokrom P450 2C19 (CYP2C19)

Farmakogenetikk: Hos pasienter med redusert CYP2C19 metabolisme ("poor metabolisers") gir anbefalte doser klopidogrel redusert dannelse av den aktive metabolitten av klopidogrel og mindre effekt på blodplatefunksjonen. Tester for å identifisere en pasients CYP2C19 genotype finnes.

Da klopidogrel metaboliseres til den aktive metabolitten delvis av CYP2C19, kan bruk av legemidler som hemmer aktiviteten av dette enzymet ventes å gi lavere nivå av den aktive metabolitten av klopidogrel. Den kliniske relevansen av denne interaksjonen er usikker. Som forsiktighetsregel skal samtidig bruk av sterke eller moderate CYP2C19-hemmere frarådes (se pkt. 4.5 for en liste over CYP2C19-hemmere, se også pkt. 5.2).

Bruk av legemidler som inducerer aktiviteten til CYP2C19 forventes å gi økt nivå av den aktive metabolitten av klopidogrel og kan gi økt risiko for blødning. Som forsiktighetsregel skal samtidig bruk av sterke CYP2C19-induktorer frarådes (se pkt. 4.5).

CYP2C8-substrater

Forsiktighet kreves ved samtidig behandling med klopidogrel og legemidler som er CYP2C8-substrater (se pkt. 4.5).

Kryssreaksjoner blant tienopyridiner

Da kryssreaksjoner mellom tienopyridiner har blitt rapportert, bør det undersøkes om pasienter tidligere har opplevd overfølsomhet mot tienopyridiner (f.eks. klopidogrel, tiklopidin, prasugrel) (se pkt. 4.8). Tienopyridiner kan forårsake milde til alvorlige allergiske reaksjoner slik som utslett og angioødem, eller hematologiske kryssreaksjoner slik som trombocytopeni og nøytropeni. Pasienter som tidligere har utviklet allergiske reaksjoner og/eller hematologiske reaksjoner mot ett tienopyridin, kan ha økt risiko for å utvikle den samme eller andre reaksjoner mot et annet tienopyridin. Overvåking mht. tegn på overfølsomhet hos pasienter med kjent allergi mot tienopyridiner er anbefalt.

Forsiktighet bør utvises ved samtidig bruk av ASA

- Hos pasienter med astma eller allergi i sykdomshistorien, siden de har økt risiko for overfølsomhetsreaksjoner.
- Hos pasienter med urinsyregikt, siden lave doser av ASA øker konsentrasjonen av urinsyre.
- Hos barn under 18 år er det en mulig forbindelse mellom ASA og Reyes syndrom. Reyes syndrom er en meget sjelden sykdom som kan være dødelig.
- Pga. risiko for hemolyse må dette legemidlet kun brukes under tett medisinsk oppfølging hos pasienter med glukose-6-fosfat-dehydrogenasemangel (G6PD-mangel) (se pkt. 4.8).
- Alkohol kan øke risikoen for gastrointestinal skade når det tas sammen med ASA. Pasientene bør få informasjon om risikoen for gastrointestinal skade og blødning når klopidogrel + ASA og alkohol inntas samtidig, spesielt hvis alkoholforbruket er kronisk eller høyt. (Se pkt. 4.5.)

Gastrointestinalt (GI)

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan brukes med forsiktighet hos pasienter med tidligere peptisk ulcus eller gastroduodenal blødning eller mindre symptomer fra øvre GI-traktus, siden dette kan skyldes magesår som kan føre til mageblødning. GI-bivirkninger, inkludert magesmerter, halsbrann, kvalme, oppkast og GI-blødninger, kan forekomme. Mindre alvorlige GI-symptomer, som dyspepsi, er vanlige og kan forekomme når som helst under behandling. Leger bør være oppmerksomme på tegn på GI-sår og -blødning, også i fravær av tidligere GI-symptomer. Pasienter må informeres om tegn og symptomer på GI-bivirkninger, og hva de må gjøre hvis de oppstår. (Se pkt. 4.8.)

Hos pasienter som samtidig får nikorandil og NSAID-er, inkludert acetylsalisylsyre (ASA) og lysinacetylsalisylat (LAS), er det en økt risiko for alvorlige komplikasjoner som gastrointestinale sår, perforering og blødning (se pkt. 4.5).

Hjelpestoffer

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose-malabsorpsjon bør ikke bruke dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, og er så godt som "natriumfritt".

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg filmdrasjerte tabletter inneholder allurarød AC, som kan forårsake allergiske reaksjoner.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Legemidler forbundet med blødningsrisiko:

Det er økt risiko for blødning på grunn av potensiell additiv effekt. Samtidig behandling med legemidler forbundet med blødningsrisiko bør gjennomføres med forsiktighet (se pkt. 4.4).

Orale antikoagulantia

Samtidig bruk av Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan og orale antikoagulantia anbefales ikke, fordi det kan gi økt blødningsintensitet (se pkt. 4.4). Selv om klopidogrel 75 mg daglig ikke endret farmakokinetikken til S-warfarin eller International Normalised Ratio (INR) hos pasienter på langtidsbehandling med warfarin, øker blødningsrisikoen ved samtidig bruk av klopidogrel og warfarin på grunn av uavhengige virkninger på hemostasen.

Glykoprotein IIb/IIIa-hemmere

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan bør brukes med forsiktighet hos pasienter som får samtidig behandling med glykoprotein IIb/IIIa-hemmere (se pkt. 4.4).

Heparin

I en klinisk studie med friske forsøkspersoner medførte ikke klopidogrel at heparindosen måtte justeres eller at effekten av heparin på koagulasjonen ble påvirket. Samtidig tilførsel av heparin hadde ingen effekt på klopidogrelindusert hemming av blodplateaggregasjonen. En farmakodynamisk interaksjon mellom Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan og heparin er mulig og kan føre til økt blødningsrisiko. Forsiktighet skal derfor utvises ved samtidig bruk (se pkt. 4.4).

Trombolytika

Sikkerhet ved samtidig bruk av klopidogrel, fibrin eller ikke-fibrinspesifikke trombolytika og hepariner ble undersøkt hos pasienter med akutt hjerteinfarkt. Forekomsten av klinisk signifikant blødning var sammenlignbar med den som sees når trombolytika og heparin gis samtidig med ASA (se pkt. 4.8). Sikkerhet for samtidig bruk av klopidogrel/acetylsalisylsyre og andre trombolytika er ikke endelig vist, og dette bør derfor utføres med forsiktighet (se pkt. 4.4).

NSAID-er

I en klinisk studie med friske forsøkspersoner økte okkult gastrointestinalt blodtap ved samtidig administrering av klopidogrel og naproksen. Derfor er samtidig inntak av NSAID-er, inkludert Cox-2-hemmere, ikke anbefalt (se pkt. 4.4).

Eksperimentelle data tyder på at ibuprofen gitt samtidig kan hemme effekten som lave doser ASA har på blodplateaggregasjonen. Disse dataene er imidlertid begrenset, og usikkerheten knyttet til ekstrapolering av *ex vivo*-data til den kliniske situasjonen medfører at det ikke kan trekkes en sikker konklusjon for regelmessig bruk av ibuprofen. Ingen klinisk relevant effekt er ventet ved sporadisk bruk av ibuprofen (se pkt. 5.1).

Metamizol

Metamizol kan redusere effekten av acetylsalisylsyre på plateaggregering, når disse tas samtidig. Denne kombinasjonen skal derfor brukes med forsiktighet hos pasienter som tar lave doser acetylsalisylsyre som profylakse mot kardiovaskulære hendelser.

SSRI-er

Siden SSRI-er påvirker blodplateaktivering og øker risikoen for blødning, bør forsiktighet utvises ved samtidig bruk av SSRI-er og klopidogrel.

Annen samtidig behandling med klopidogrel

CYP2C19-induktorer

Da klopidogrel blir omdannet til sin aktive metabolitt delvis av CYP2C19, kan det forventes at bruk av legemidler som inducerer aktiviteten til dette enzymet resulterer i økt nivå av den aktive metabolitten av klopidogrel.

Rifampicin er en sterk CYP2C19-induktor, noe som resulterer i både økt nivå av den aktive metabolitten av klopidogrel og blodplatehemming, som kan gi økt risiko for blødning. Som forsiktighetsregel skal samtidig bruk av sterke CYP2C19-induktorer frarådes (se pkt. 4.4).

CYP2C19-hemmere

Da klopidogrel metaboliseres til den aktive metabolitten delvis av CYP2C19, kan bruk av legemidler som hemmer aktiviteten av dette enzymet ventes å gi lavere nivå av den aktive metabolitten av klopidogrel. Den kliniske relevansen av denne interaksjonen er usikker. Som forsiktighetsregel skal samtidig bruk av sterke eller moderate CYP2C19-hemmere frarådes (se pkt. 4.4 og 5.2).

Legemidler som er sterke eller moderate CYP2C19-hemmere inkluderer for eksempel omeprazol og esomeprazol, fluvoksamin, fluoksetin, moklobemid, vorikonazol, flukonazol, tiklopidin, karbamazepin og efavirenz.

Protonpumpehemmere (PPI)

Omeprazol 80 mg én gang daglig gitt enten på samme tid som klopidogrel eller med 12 timer mellom dosering av de to legemidlene reduserte eksponeringen for den aktive metabolitten med 45 % (startdose) og 40 % (vedlikeholdsdose). Nedgangen var forbundet med 39 % (startdose) og 21 % (vedlikeholdsdose) reduksjon av blodplateaggregasjonshemming. Esomeprazol forventes å gi en tilsvarende interaksjon med klopidogrel.

Inkonsekvente data vedrørende klinisk betydning, i form av større kardiovaskulære hendelser, av denne farmakokinetiske/farmakodynamiske interaksjonen er blitt rapportert fra både observasjonsstudier og kliniske studier. Som en forsiktighetsregel bør samtidig bruk av omeprazol eller esomeprazol frarådes (se pkt. 4.4).

Mindre uttalt reduksjon av metabolitteksponering er observert med pantoprazol eller lansoprazol. Plasmakonsentrasjonen av aktiv metabolitt var redusert med 20 % (startdose) og 14 % (vedlikeholdsdose) ved samtidig behandling med pantoprazol 80 mg én gang daglig. Dette var forbundet med en gjennomsnittlig reduksjon av blodplateaggregasjonshemming på henholdsvis 15 % og 11 %. Disse resultatene indikerer at klopidogrel kan gis sammen med pantoprazol.

Det er ikke bevis for at andre legemidler som reduserer magesyre, som H₂-blokkere eller antacida, påvirker klopidogrels hemming av blodplateaggregasjonen.

Boostret antiretroviral behandling (ART): Hiv-pasienter behandlet med boostrede antiretrovirale behandlinger (ART), har høy risiko for vaskulære hendelser.

En betydelig lavere eksponering for klopidogrels aktive metabolitt og redusert hemming av blodplateaggregasjon har blitt demonstrert hos HIV-infiserte pasienter behandlet med ritonavir- eller

cobicistat-boostret antiretrovirale terapier (boostret ART). Den kliniske relevansen av disse funnene er usikker, men det finnes spontane rapporteringer av HIV-infiserte pasienter behandlet med boostret ART, som har opplevd ny okklusjon etter fjernet obstruksjon eller som har opplevd trombotiske hendelser under en behandlingsplan med startdose av klopidogrel. Eksponeringen for klopidogrel og den gjennomsnittlige hemmingen av blodplateaggregasjon kan bli redusert med samtidig bruk av ritonavir. Samtidig bruk av klopidogrel og boostret ART er derfor frarådet.

Andre legemidler

Kliniske studier er gjennomført for å undersøke mulighetene for farmakodynamiske og farmakokinetiske interaksjoner med klopidogrel og annen samtidig medisiner. Ingen klinisk signifikante farmakodynamiske interaksjoner ble observert når klopidogrel ble gitt samtidig med atenolol, nifedipin, eller både atenolol og nifedipin. Den farmakodynamiske aktiviteten av klopidogrel ble heller ikke signifikant påvirket av samtidig administrering av fenobarbital eller østrogen.

Farmakokinetikken til digoksin eller teofyllin ble ikke endret ved samtidig administrering av klopidogrel. Antacida endret ikke absorpsjonen av klopidogrel.

Data fra CAPRIE-studien indikerer imidlertid at fenytoin og tolbutamid, som metaboliseres av CYP2C9, trygt kan gis samtidig med klopidogrel.

Legemidler som er CYP2C8-substrater: Det er vist at klopidogrel øker eksponeringen for repaglinid hos friske forsøkspersoner. *In vitro*-undersøkelser har vist at den økte repaglinid-eksponeringen skyldes at klopidogrels glukuroniderte metabolitt hemmer CYP2C8. På grunn av risikoen for økt plasmakonsentrasjon bør samtidig behandling med klopidogrel og legemidler som hovedsakelig omsettes av CYP2C8 (for eksempel repaglinid, paklitaksel) gjennomføres med forsiktighet (se pkt. 4.4).

Annen samtidig behandling med ASA

Interaksjoner med følgende legemidler er rapportert for ASA:

Urikosurika (benzbromaron, probenecid, sulfapyrazon)

Forsiktighet er nødvendig, siden ASA kan hemme effekten av urikosurika (midler som øker urinsyreutskillelsen) via kompetitiv eliminering av urinsyre.

Metotreksat

Metotreksat i doser over 20 mg/uke bør brukes med forsiktighet sammen med Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan grunnet tilstedeværelse av ASA som kan hemme renal utskillelse av metotreksat. Dette kan igjen føre til benmargstoksisitet.

Tenofovir

Samtidig administrasjon av tenofovirdisoproksilfumarat og NSAID-er kan øke risikoen for nyresvikt.

Valproinsyre

Samtidig bruk av salisylater og valproinsyre kan føre til redusert proteinbinding og hemming av metabolisme for valproinsyre, og dermed økte nivåer av totalt og fritt valproinsyre i serum.

Varicellavaksine

Det anbefales at pasienter ikke bruker salisylater de første seks ukene etter varicellavaksinasjon. Tilfeller av Reyes syndrom har forekommet ved bruk av salisylater under varicellainfeksjon (se pkt. 4.4).

Acetazolamid

Forsiktighet anbefales ved samtidig administrering av salisylater og acetazolamid på grunn av økt risiko for metabolsk acidose.

Nikorandil

Hos pasienter som samtidig får nikorandil og NSAID-er, inkludert acetylsalisylsyre (ASA) og lysinacetylsalisylat (LAS), er det en økt risiko for alvorlige komplikasjoner som gastrointestinale sår, perforering og blødning (se pkt. 4.4).

Andre interaksjoner med ASA

Interaksjoner med følgende legemidler med høyere (antiinflammatoriske) doser ASA har også blitt rapportert: angiotensinkonverterende enzymhemmere (ACE-hemmere), fenytoin, betablokkere, diuretika og orale hypoglykemiske midler.

Alkohol

Alkohol kan øke risikoen for gastrointestinal skade når det tas sammen med ASA. Pasientene bør få informasjon om risikoen for gastrointestinal skade og blødning når klopidogrel + ASA og alkohol inntas samtidig, spesielt hvis alkoholforbruket er kronisk eller høyt (se pkt. 4.4).

Andre interaksjoner med klopidogrel og ASA

Over 30 000 pasienter har vært inkludert i kliniske studier med klopidogrel + ASA i vedlikeholdsdoser på 325 mg eller lavere, og har fått diverse legemidler samtidig, inkludert diuretika, betablokkere, ACE-hemmere, kalsiumantagonister, kolesterolsenkende legemidler, kardilaterende midler, antidiabetiske midler (inkludert insulin), antiepileptika og GPIIb/IIIa-hemmere, uten at det ble vist klinisk signifikante ugunstige interaksjoner.

Bortsett fra den spesifikke informasjon om legemiddelinteraksjoner beskrevet over, har det ikke blitt utført interaksjonsstudier av Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan og andre legemidler som vanligvis gis til pasienter med arotrombotisk sykdom.

Som med andre orale P2Y₁₂-hemmere kan samtidig administrering av opioidagonister potensielt forsinke og redusere absorpsjonen av klopidogrel, antakelig på grunn av tregere gastrisk tømning. Den kliniske relevansen er ikke kjent. Vurder å bruke et parenteralt blodplatehemmende middel hos pasienter med akutt koronarsyndrom som krever samtidig administrering av morfin eller andre opioidagonister.

Rosuvastatin: Det er vist at klopidogrel øker rosuvastatineksponering hos pasienter to ganger (AUC) og 1,3 ganger (C_{maks}) etter administrering av en 300 mg dose med klopidogrel, og 1,4 ganger (AUC) uten effekt på C_{maks} etter gjentagende administrering av en 75 mg dose med klopidogrel.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det finnes ingen kliniske data på eksponering for klopidogrel/acetylsalisylsyre under graviditet. Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan bør ikke brukes i løpet av graviditetens to første trimestre med mindre den kliniske tilstanden til kvinnen krever behandling med klopidogrel/ASA.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan er kontraindisert i graviditetens tredje trimester grunnet innholdet av ASA.

Klopidogrel:

Siden det ikke finnes data for eksponering av klopidogrel under graviditet, er det som et forsiktighetstiltak anbefalt å unngå bruk av klopidogrel under graviditet.

Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på svangerskapsforløp, embryo-/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se pkt. 5.3).

ASA:

Lave doser (opp til 100 mg/døgn):

Kliniske studier tyder på at doser opp til 100 mg/døgn ved begrenset obstetrisk bruk under spesiell overvåkning er trygt.

Doser på 100 – 500 mg/døgn:

Det er mangelfull klinisk erfaring knyttet til bruk av doser over 100 mg/døgn og opp til 500 mg/døgn. Derfor gjelder anbefalingene nedenfor for doser på 500 mg/døgn og oppover også for dette doseringsområdet.

Doser på 500 mg/døgn og oppover:

Hemming av prostaglandinsyntesen kan påvirke graviditet og/eller embryo-/fosterutvikling på en negativ måte. Data fra epidemiologiske studier antyder en økt risiko for spontanabort og for hjertemisdannelse og gastroschise etter bruk av hemmere av prostaglandinsyntesen tidlig i svangerskapet. Den totale risikoen for kardiovaskulær misdannelse økte fra mindre enn 1 % opp til ca. 1,5 %. Det er antatt at risikoen øker med dose og varighet av behandlingen. Administrering av hemmere av prostaglandinsyntesen i dyr har vist å resultere i reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Acetylsalisylsyre skal ikke gis inntil den 24. uken med amenoré (graviditetens 5. måned) hvis ikke absolutt nødvendig. Hvis acetylsalisylsyre brukes av en kvinne som prøver å bli gravid eller inntil den 24. uken med amenoré (graviditetens 5. måned), bør dosen være lav og varigheten av behandlingen så kort som mulig.

Fra begynnelsen av graviditetens sjette måned kan alle hemmere av prostaglandinsyntesen utsette:

- fosteret for:
 - hjerte-/lungetoksisitet (med prematur lukking av ductus arteriosus og pulmonal hypertensjon);
 - renal dysfunksjon som kan utvikle seg til nyresvikt med oligohydramnion;
- moren og den nyfødte, ved endt graviditet, for:
 - mulig forlengelse av blødningstid og hemming av blodplateaggregasjon som kan oppstå selv ved veldig lave doser;
 - hemming av livmorkontraksjoner som kan resultere i forsinket eller forlenget fødsel.

Amming

Det er ukjent om klopidogrel utskilles i human morsmelk. Dyrestudier har vist utskillelse av klopidogrel i morsmelk. Det er kjent at ASA utskilles i begrenset mengde i human melk. Amming skal opphøre under behandling med Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan.

Fertilitet

Man har ingen fertilitetsdata for klopidogrel/acetylsalisylsyre. Klopidogrel er ikke vist å påvirke fertiliteten i dyrestudier. Det er ikke kjent om ASA-dosen i Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan påvirker fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Sikkerhet ved klopidogrelbehandling er evaluert hos mer enn 42 000 pasienter som har deltatt i kliniske studier, inkludert over 30 000 pasienter behandlet med klopidogrel og ASA, og over 9000 er behandlet i 1 år eller mer. Klinisk relevante bivirkninger observert i fire hovedstudier, studien CAPRIE (en studie som sammenlignet klopidogrel alene med ASA), og studiene CURE, CLARITY og COMMIT (studier som sammenligner klopidogrel og ASA med ASA alene) er beskrevet nedenfor. Samlet var klopidogrel 75 mg/dag lik ASA 325 mg/dag i CAPRIE, uavhengig av alder, kjønn og etnisitet. I tillegg til erfaring fra kliniske studier er bivirkninger blitt spontant rapportert.

Blødninger er den vanligste bivirkningen som ble meldt både i kliniske studier og i vanlig klinisk bruk; først og fremst i løpet av den første behandlingsmåneden.

I CAPRIE var total forekomst av blødninger hos pasienter behandlet med enten klopidogrel eller ASA 9,3 %. Forekomsten av alvorlige tilfeller var lik for klopidogrel og ASA.

I CURE var det ingen økt forekomst av større blødninger med klopidogrel + ASA i løpet av 7 dager etter koronar bypassoperasjon hos pasienter som avsluttet behandlingen mer enn fem dager før det kirurgiske inngrepet. Hos pasienter som fortsatte behandling innenfor fem dager før bypassoperasjonen, var forekomsten 9,6 % for klopidogrel + ASA og 6,3 % for ASA alene.

I CLARITY var det en generell økning av blødninger i klopidogrel + ASA-gruppen i forhold til gruppen som fikk ASA alene. Insidensen av større blødninger var omtrent den samme mellom gruppene. Dette var konsistent på tvers av pasientsubgrupper definert etter baseline-karakteristika og type fibrinolytikum- eller heparinbehandling.

I COMMIT var den generelle hyppigheten av større blødninger eller cerebrale blødninger lav og omtrent den samme i begge gruppene.

Bivirkningstabell

Bivirkninger som enten oppstod med klopidogrel alene, med ASA alene eller med klopidogrel i kombinasjon med ASA i kliniske studier eller som ble rapportert spontant, er angitt under. Frekvensen er definert med følgende konvensjoner: vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$); svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) eller ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Organklasse-system	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne eller ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Trombocytopeni, leukopeni, eosinofili	Nøytropeni, inkl. alvorlig	Trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP) (se pkt. 4.4), beinmargssvikt*, aplastisk anemi, pancytopeni, bicytopeni*, agranulocytose, alvorlig trombocytopeni, ervervet hemofili A, granulocytopeni, anemi, hemolytisk anemi hos pasienter med glukose-6-fosfat-dehydrogenasemangel (G6PD-mangel)* (se pkt. 4.4)
Hjertesykdommer				Kounis syndrom (vasospastisk allergisk angina / allergisk hjerteinfarkt) i sammenheng med en overfølsomhetsreaksjon på acetylsalisylsyre* eller klopidogrel**

Organklasse-system	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne eller ikke kjent
Forstyrrelser i immunsystemet				Anafylaktisk sjokk*, serumsykdom, anafylaktoide reaksjoner, kryssreaktiv legemiddeloverfølsomhet blant tienopyridiner (f.eks. tiklopidin, prasugrel) (se pkt. 4.4)** , autoimmunt insulinsyndrom, som kan føre til alvorlig hypoglykemi, spesielt hos pasienter med HLA DRA4-subtype (hyppigere i den japanske befolkningen) **, forverring av symptomer på matallergi*
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer				Hypoglykemi*, urinsyregikt* (se pkt. 4.4)
Psykiatriske lidelser				Hallusinasjoner, forvirring
Nevrologiske sykdommer		Intrakraniell blødning (noen tilfeller med fatalt utfall, særlig hos eldre), hodepine, parestesier, svimmelhet		Smaksforstyrrelser, ageusi
Øyesykdommer		Blødning i øyet (konjunktival, okulær, retinal)		
Sykdommer i øre og labyrint			Vertigo	Hørselstap* eller tinnitus*
Karsykdommer	Hematom			Alvorlig blødning, blødning i operasjonssår, vaskulitt (inkludert Henoch-Schönleins purpura*), hypotensjon

Organklasse-system	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne eller ikke kjent
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Neseblødning			Blødning i luftveiene (hemoptyse, blødning i lungene), bronkospasme, interstitiell pneumonitt, eosinofil pneumoni, ikke-kardiogent pulmonært ødem ved kronisk bruk og i sammenheng med en hypersensitivitetsreaksjon på acetylsalisylsyre*, eosinofil pneumoni
Gastrointestinale sykdommer	Gastrointestinale blødning, diaré, abdominal smerte, dyspepsi	Magesår og duodenalsår, gastritt, oppkast, kvalme, forstoppelse, flatulens	Retroperitoneale blødning	Gastrointestinal og retroperitoneal blødning med fatalt utfall, pankreatitt. Øvre gastrointestinale sykdommer (øsofagitt, øsofagal sårdannelse, perforasjon, erosiv gastritt, erosiv duodenitt, gastroduodenalt sår/perforering*, nedre gastrointestinale sykdommer (sår i tynntarm [jejunum og ileum] og tykktarm [kolon og rektum], kolitt og tarmperforering)*, øvre gastrointestinale symptomer* som gastralgi (se pkt. 4.4); disse ASA-relaterte GI-bivirkningene kan både være eller ikke være assosiert med blødning, og kan inntreffe ved hvilken som helst dose acetylsalisylsyre, og hos pasienter med eller uten varselsymptomer eller tidligere alvorlige GI-hendelser*. Kolitt (inkludert ulcerøs eller lymfocytisk kolitt), stomatitt, akutt pankreatitt i sammenheng med en hypersensitivitetsreaksjon på acetylsalisylsyre*

Organklasse-system	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne eller ikke kjent
Sykdommer i lever og galleveier				Akutt leversvikt, leverskade, hovedsakelig hepatocellulær*, hepatitt, økning av leverenzymmer*, unormale leverfunksjonstester, kronisk hepatitt*
Hud- og underhudssykdommer	Blåmerker	Utslett, pruritus, hudblødninger (purpura)		Bulløs dermatitt (toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnson syndrom, erythema multiforme, akutt generalisert eksantem pustulose (AGEP)), angioødem, legemiddelindusert overfølsomhetssyndrom, legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), erytematøst eller eksfoliativt utslett, urtikaria, eksem, lichen planus, fast lokalisert utbrudd (fixed eruption)*
Lidelser i kjønnsorganer og bryst- sykdommer			Gynekomasti	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett				Muskel-/skjelettblødninger (hemartrose), artritt, artralgi, myalgi
Sykdommer i nyre og urinveier		Hematuri		Nyresvikt*, akutt nedsatt nyrefunksjon (særlig hos pasienter med allerede nedsatt nyrefunksjon, hjertesvikt, nefrotisk syndrom eller samtidig behandling med diuretika)*, glomerulonefritt, økt kreatinin i blod
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Blødning ved stikksted			Feber, ødem*
Undersøkelser		Forlenget blødningstid, nedgang i antall nøytrofile granulocytter, nedgang i antall blodplater		

* Informasjon publisert i litteraturen for ASA med frekvens ”ikke kjent”.

** Informasjon relatert til klopidogrel med frekvens ”ikke kjent”.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Klopidogrel

Overdose som følge av klopidogreladministrering kan føre til forlenget blødningstid og påfølgende blødningskomplikasjoner. Egnert behandling bør vurderes hvis blødning observeres. Ingen antidot til klopidogrels farmakologiske aktivitet er kjent. Hvis rask korrigering av den forlengede blødningstiden er påkrevet, kan blodplate transfusjon motvirke effektene av klopidogrel.

ASA

De følgende symptomene er forbundet med moderat forgiftning: svimmelhet, hodepine, tinnitus, forvirring og gastrointestinale symptomer (kvalme, oppkast og magesmerter).

Ved alvorlig forgiftning oppstår alvorlig forstyrrelse av syre-basebalansen. Initial hyperventilering fører til respiratorisk alkalose. Dette resulterer i respiratorisk acidose pga. suppresjon av respirasjonssenteret. En metabolsk acidose oppstår også pga. innhold av salisylater. Hos barn, spedbarn og småbarn ses dette ofte kun i et sent stadium av forgiftningen. Vanligvis vil de allerede ha nådd acidosestadiet.

Følgende symptomer kan også oppstå: hypertermi og svetting, som fører til dehydrering, rastløshet, kramper, hallusinasjoner og hypoglykemi. Depresjon av nervesystemet kan føre til koma, kardiovaskulær kollaps og respirasjonsstans. Den dødelige dosen av acetylsalisylsyre er 25 – 30 g. Salisylatkonsentrasjoner i plasma på over 300 mg/l (1,67 mmol/l) tyder på forgiftning.

Overdosering med ASA/klopidogrel fast dosert kombinasjon kan føre til økt blødning og påfølgende blødningskomplikasjoner pga. den farmakologiske aktiviteten til klopidogrel og ASA.

Ikke-kardiogent pulmonært ødem kan inntreffe med akutt og kronisk overdose av acetylsalisylsyre (se pkt. 4.8).

Om en toksisk dose er svelget, er sykehusinnleggelse nødvendig. Ved moderat forgiftning kan man forsøke å fremkalle brekninger; hvis dette ikke går, er skylling av magesekk indisert. Aktivt kull (adsorbent) og natriumsulfat (laksativum) gis. Alkalisering av urin (250 mmol natriumbikarbonat i 3 timer) under overvåking av pH i urin er indisert. Hemodialyse er foretrukket behandling ved alvorlig forgiftning. Andre tegn på forgiftning behandles symptomatisk.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: gruppe: ATC-kode: Antitrombotiske midler, hemmere av blodplateaggregasjonen, unntatt heparin, ATC-kode: B01AC30.

Virkningsmekanisme

Klopidogrel er et prodrug, hvor en av metabolittene hemmer blodplateaggregasjonen. Klopidogrel må metaboliseres av CYP450-enzymet for å omdannes til den aktive metabolitten som hemmer blodplateaggregasjonen. Den aktive metabolitten av klopidogrel hemmer selektivt bindingen av

adenosindifosfat (ADP) til dens P2Y₁₂-reseptor på blodplatene og den påfølgende ADP-medierte aktiveringen av glykoprotein GPIIb/IIIa-komplekset, og hemmer derfor blodplateaggregasjonen. På grunn av den irreversible bindingen blir blodplatene påvirket hele sin levetid (omtrent 7 – 10 dager), og normal blodplatefunksjon gjenopprettes i en hastighet som gjenspeiler blodplatenes "turnover". Blodplateaggregasjon induisert av andre agonister enn ADP hemmes også ved å hindre forsterkningen av blodplateaktivering av fritt ADP.

Da den aktive metabolitten lages av CYP450-enzymene og noen av disse er polymorfe eller kan hemmes av andre legemidler, oppnår ikke alle pasienter tilstrekkelig hemming av blodplateaggregasjonen.

Farmakodynamiske effekter

Gjentatt dosering med klopidogrel 75 mg daglig resulterte i en vesentlig hemming av ADP-indusert blodplateaggregasjon fra første dag: Dette økte progressivt og nådde steady-state mellom dag 3 og dag 7. Ved steady-state var den observerte gjennomsnittlige graden av hemming ved en dosering på 75 mg daglig mellom 40 % og 60 %. Blodplateaggregasjon og blødningstid vendte gradvis tilbake til baseline-verdien, vanligvis i løpet av 5 dager etter seponering.

Acetylsalisylsyre hemmer blodplateaggregasjonen ved irreversibel hemming av prostaglandin-syntetase og hemmer derved dannelsen av tromboksan A₂, som er en induktor av blodplateaggregasjon og vasokonstriksjon. Denne effekten varer gjennom blodplattens levetid.

Eksperimentelle data tyder på at ibuprofen gitt samtidig kan hemme effekten som lave doser ASA har på blodplateaggregasjonen. I en studie hvor en enkelt dose på 400 mg ibuprofen ble gitt innen 8 timer før eller innen 30 minutter etter at en 81 mg ASA-tablett med umiddelbar frisetting ble gitt, hadde ASA nedsatt effekt på dannelsen av tromboksan eller blodplateaggregasjonen. Disse dataene er imidlertid begrenset, og usikkerheten knyttet til ekstrapolering av *ex vivo*-data til den kliniske situasjonen medfører at det ikke kan trekkes en sikker konklusjon for regelmessig bruk av ibuprofen. Ingen klinisk relevant effekt er ventet ved sporadisk bruk av ibuprofen.

Klinisk effekt og sikkerhet

Sikkerhet og effekt ved klopidogrel + ASA har blitt evaluert i tre dobbeltblinde studier med over 61 900 pasienter: studiene CURE, CLARITY og COMMIT, som sammenlignet klopidogrel + ASA med ASA alene, begge behandlinger gitt i kombinasjon med annen standardbehandling.

I CURE-studien ble det inkludert 12 562 pasienter med akutt koronarsyndrom uten ST-segment-elevasjon (ustabil angina eller hjerteinfarkt uten Q-takk), og som kom innen 24 timer etter den siste episoden med brystmerter eller symptomer forenlig med iskemi. Pasientene skulle enten ha EKG-forandringer kompatible med ny iskemi eller forhøyede nivåer av hjerteenzymene eller troponin I eller T som var minst to ganger høyere enn den øvre grensen for normalverdi. Pasientene ble randomisert til klopidogrel (300 mg startdose og deretter 75 mg/dag, N = 6259) + ASA (75 – 325 mg/dag) eller ASA alene (N = 6303), (75 – 325 mg/dag) og annen standardbehandling. Pasientene ble behandlet i inntil ett år. I CURE fikk 823 (6,6 %) pasienter samtidig behandling med GPIIb/IIIa-hemmer. Heparin ble gitt til mer enn 90 % av pasientene, og den relative blødningsraten mellom klopidogrel + ASA-gruppen og gruppen som fikk ASA alene ble ikke signifikant påvirket av samtidig heparinbehandling.

Antall pasienter med primært endepunkt [kardiovaskulær død, hjerteinfarkt eller hjerneslag] var 582 (9,3 %) i klopidogrel + ASA-gruppen og 719 (11,4 %) i gruppen som fikk ASA alene, noe som gir en 20 % relativ risikoreduksjon (RRR) (95 % KI av 10 % – 28 %; p = 0,00009) for klopidogrel + ASA-gruppen [17 % relativ risikoreduksjon når pasientene ble konservativt behandlet, 29 % når pasientene gjennomgikk perkutan transluminal koronar angioplastikk (PTCA) (med eller uten stent, og 10 % når de gjennomgikk aortokoronart bypass)]. Nye kardiovaskulære hendelser (primært endepunkt) ble forhindret, med relative risikoreduksjoner på 22 % (KI: 8,6, 33,4), 32 % (KI: 12,8, 46,4), 4 % (KI: –26,9, 26,7), 6 % (KI: –33,5, 34,3) og 14 % (KI: –31,6, 44,2), i løpet av studieintervallene på henholdsvis 0–1, 1–3, 3–6, 6–9 og 9–12 måneder. Det vil si at etter 3 måneders behandling ble den

observerte nytten ikke ytterligere økt i klopido­grel + ASA-gruppen, mens blødningsrisikoen vedvarte (se pkt. 4.4).

Bruken av klopido­grel i CURE ble assosiert med et redusert behov for trombo­lytisk behandling (RRR = 43,3 %; KI: 24,3 %, 57,5 %) og GPIIb/IIIa-hemmere (RRR = 18,2 %, KI: 6,5 %, 28,3 %).

Antall pasienter som opplevde et ko-primært endepunkt (kardiovaskulær død, hjerteinfarkt, hjerneslag eller refraktær iskemi), var 1035 (16,5 %) i klopido­grel + ASA-gruppen og 1187 (18,8 %) i ASA gruppen, noe som gir en relativ risikoreduksjon på 14 % (95 % KI 6 % – 21 %; $p = 0,0005$) for klopido­grel + ASA-gruppen. Denne fordelingen kan hovedsakelig tilskrives den statistisk signifikante reduksjonen i forekomst av hjerteinfarkt [287 (4,6 %) i klopido­grel + ASA-gruppen og 363 (5,8 %) i ASA-gruppen]. Det var ingen observert effekt på forekomsten av ny sykehusinnleggelse grunnet ustabil angina.

Resultatene fra populasjoner med ulike karakteristika (ustabil angina eller hjerteinfarkt uten Q-takk, høy- eller lavrisikogruppe, diabetes, behov for revaskularisering, alder, kjønn etc.) tilsvarte resultatene i den primære analysen. Spesielt, i en post-hoc-analyse av 2172 pasienter (17 % av den totale CURE-populasjonen) som fikk innlagt stent (Stent-CURE), viste dataene at klopido­grel sammenlignet med placebo, gir en signifikant RRR på 26,2 % til støtte for klopido­grel for det ko-primære endepunktet (kardiovaskulær død, hjerteinfarkt eller hjerneslag) og også en signifikant RRR på 23,9 % for det andre ko-primære endepunktet (kardiovaskulær død, hjerteinfarkt, hjerneslag eller refraktær iskemi). Dessuten skapte sikkerhetsprofilen for klopido­grel ingen spesiell bekymring i denne subgruppen av pasienter. Dermed er resultatene fra denne subgruppen i overensstemmelse med de overordnede studieresultatene.

Sikkerhet og effekt av klopido­grel til pasienter med akutt hjerteinfarkt med ST-segment-elevasjon er undersøkt i 2 randomiserte, placebokontrollerte, dobbeltblinde studier: CLARITY og COMMIT.

CLARITY-studien inkluderte 3491 pasienter innen 12 timer etter start av et hjerteinfarkt med ST-elevasjon og som var påtenkt trombo­lytisk behandling. Pasientene fikk klopido­grel (300 mg startdose og deretter 75 mg/dag, $n = 1752$) + ASA eller ASA alene ($n = 1739$), (150 mg til 325 mg som startdose og deretter 75 til 162 mg/dag), et fibrinolytikum og, om nødvendig, heparin. Pasientene ble fulgt opp i 30 dager. Det primære endepunktet var forekomst av okkludert infarktrelatert arterie på angiogrammet før utskrivning, eller død eller tilbakevendende hjerteinfarkt før koronarangiografi. For pasienter som ikke gjennomførte angiografi var det primære endepunktet død eller tilbakevendende hjerteinfarkt ved dag 8 eller ved utskrivning fra sykehuset. Pasientpopulasjonen inkluderte 19,7 % kvinner, og 29,2 % av pasientene var ≥ 65 år. Totalt 99,7 % av pasientene fikk fibrinolytika (fibrinspesifikt: 68,7 %, ikke- fibrinspesifikt: 31,1 %), 89,5 % heparin, 78,7 % betablokkere, 54,7 % ACE-hemmere og 63 % statiner.

Femten prosent (15,0 %) av pasientene i klopido­grel + ASA-gruppen og 21,7 % i gruppen som fikk ASA alene nådde det primære slutt­punktet og representerte en absolutt reduksjon på 6,7 % og en 36 % oddsreduksjon i favør av klopido­grel (95 % KI: 24, 47 %; $p < 0,001$) hovedsakelig relatert til reduksjon av okkluderte infarktrelaterte arterier. Denne fordelingen var konsistent på tvers av alle forhåndsangitte subgrupper, inkludert pasienters alder og kjønn, lokalisering av infarkt og type fibrinolytikum eller heparin som var brukt.

COMMIT-studien med 2×2 faktoriell design inkluderte 45 852 pasienter som kom til lege innen 24 timer etter begynnende symptomer på mistenkt hjerteinfarkt med unormal EKG (dvs. ST-elevasjon, ST-depresjon eller venstre grenblokkade). Pasientene fikk klopido­grel (75 mg/dag, $n = 22 961$) + ASA (162 mg/dag) eller ASA alene (162 mg/dag) ($n = 22 891$) i 28 dager eller inntil utskrivning fra sykehuset. De ko-primære endepunktene var død av enhver årsak og første tilfelle av reinfarkt, slag eller død. Populasjonen inkluderte 27,8 % kvinner, 58,4 % av pasientene var ≥ 60 år (26 % ≥ 70 år), og 54,5 % av pasientene fikk fibrinolytika.

Klopido­grel + ASA reduserte signifikant den relative risikoen for død av enhver årsak med 7 % ($p = 0,029$) og den relative risikoen av kombinasjonen reinfarkt, slag eller død med 9 % ($p = 0,002$),

noe som representerer en absolutt reduksjon på henholdsvis 0,5 % og 0,9 %. Denne fordelingen var konsistent på tvers av alder, kjønn, og med eller uten fibrinolytika og ble observert så tidlig som 24 timer.

Nedtrapping av P2Y₁₂-hemmende midler ved akutt koronarsyndrom (ACS)

To randomiserte, utprøversponsede studier (ISS), TOPIC og TROPICAL-ACS, undersøkte byttet fra en mer potent P2Y₁₂-reseptorhemmer til klopidogrel i kombinasjon med ASA etter akutfase ved ACS, med kliniske utfallsdata.

I pivotale studier er den kliniske nytten av de mer potente P2Y₁₂-hemmerne, tikagrelor og prasugrel, relatert til en signifikant reduksjon i tilbakevendende iskemiske tilfeller (inkludert akutt og subakutt stenttrombose, hjerteinfarkt og akutt revaskularisering). Selv om den iskemiske nytten var konsekvent gjennom det første året, ble det observert en høyere reduksjon i tilbakevendende iskemiske tilfeller etter ACS i løpet av de første dagene etter behandlingsstart. *Post-hoc*-analyser viser derimot en statistisk signifikant økning i blødningsrisiko med de mer potente P2Y₁₂-hemmerne, hovedsakelig forekommende i løpet av vedlikeholdsfasen, etter den første måneden etter ACS. TOPIC og TROPICAL-ACS var designet for å undersøke hvordan blødningshendelser kan forhindres samtidig som effekten opprettholdes.

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

Denne randomiserte, åpne studien inkluderte ACS-pasienter som krevde perkutan koronar intervensjon (PCI). Pasienter som fikk ASA og en mer potent P2Y₁₂-hemmer og som ikke opplevde bivirkninger etter den første måneden, ble enten overført til fast dosert ASA + klopidogrel (nedtrappert dobbel blodplatehemmende behandling (DAPT)) eller fortsatte legemiddelregimet deres (uforandret DAPT).

Totalt ble 645 av 646 pasienter med STEMI eller NSTEMI eller ustabil angina analysert (nedtrapping av DAPT (n = 322), uforandret DAPT (n = 323)). Oppfølging etter ett år ble gjennomført hos 316 pasienter (98,1 %) i nedtrappert DAPT-gruppen og hos 318 pasienter (98,5 %) i uforandret DAPT-gruppen. Median oppfølgingstid for begge gruppene var 359 dager. Karakteristikkene i den studerte kohorten var liknende for de 2 gruppene.

Det primære utfallet, en kombinasjon av kardiovaskulær død, hjerneslag, akutt revaskularisering og BARC (Bleeding Academic Research Consortium)-blødning ≥ 2 ved 1-år etter ACS, forekom hos 43 pasienter (13,4 %) i nedtrappert DAPT-gruppen og hos 85 pasienter (26,3 %) i uforandret DAPT-gruppen ($p < 0,01$). Denne statistisk signifikante forskjellen er hovedsakelig forårsaket av færre blødningstilfeller, med ingen rapportert forskjell i iskemiske endepunkter ($p = 0,36$), mens BARC-blødning ≥ 2 forekom sjeldnere i nedtrappert DAPT-gruppen (4,0 %) versus 14,9 % i uforandret DAPT-gruppen ($p < 0,01$). Blødningstilfeller, definert som alle BARC-blødninger, forekom hos 30 pasienter (9,3 %) i nedtrappert DAPT-gruppen og hos 76 pasienter (23,5 %) i uforandret DAPT-gruppen ($p < 0,01$).

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

Denne randomiserte, åpne studien inkluderte 2610 biomarkørpositive ACS-pasienter etter fullført PCI. Pasientene ble randomisert til enten prasugrel 5 eller 10 mg/dag (dag 0–14) (n = 1306), eller prasugrel 5 eller 10 mg/dag (dag 0–7) for deretter å nedtrappe til klopidogrel 75 mg/dag (dag 8–14) (n = 1306) i kombinasjon med ASA (< 100 mg/dag). Ved dag 14 ble platefunksjonstesting (PFT) utført. Pasientene som kun fikk prasugrel fortsatte på prasugrel i 11,5 måneder.

Nedtrappingspasientene gjennomgikk testing for høy blodplatreaktivering (HPR). Dersom HPR var ≥ 46 enheter, ble pasientene trappert opp tilbake til prasugrel 5 eller 10 mg/dag i 11,5 måneder, og dersom HPR var < 46 enheter fortsatte pasientene med klopidogrel 75 mg/dag i 11,5 måneder. Den kontrollerte nedtrappingsgruppen hadde derfor pasienter på enten prasugrel (40 %) eller klopidogrel (60 %). Alle pasientene fortsatte med ASA og ble fulgt opp i ett år.

Det primære endepunktet (den kombinerte forekomsten av kardiovaskulær død, hjerteinfarkt, hjerneslag og BARC-blødning ≥ 2 etter 12 måneder) ble oppnådd og viste non-inferiority. 95 pasienter (7 %) i den kontrollerte nedtrappingsgruppen og 118 pasienter (9 %) i kontrollgruppen (p non-inferiority = 0,0004) opplevde en hendelse. Den kontrollerte nedtrappingen førte ikke til en økt kombinert risiko for iskemiske tilfeller (2,5 % i nedtrappingsgruppen versus 3,2 % i kontrollgruppen, p non-inferiority = 0,0115), heller ikke for det sekundære hovedendepunktet BARC-blødning ≥ 2 (5 % i nedtrappingsgruppen versus 6 % i kontrollgruppen ($p = 0,23$)). Den kumulative forekomsten av alle blødningstilfeller (BARC-klasse 1 til 5) var 9 % (114 hendelser) i den kontrollerte nedtrappingsgruppen versus 11 % (137 hendelser) i kontrollgruppen ($p = 0,14$).

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med referansepreparatet som inneholder klopidogrel/acetylsalisylsyre i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandling av koronar aterosklerose (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Klopidogrel:

Absorpsjon

Etter enkelte og gjentatte orale doser med 75 mg daglig absorberes klopidogrel raskt. Gjennomsnittlig maksimal plasmanivå av uforandret klopidogrel (omtrent 2,2 – 2,5 ng/ml etter en enkel dose på 75 mg) ble nådd omtrent 45 minutter etter doseringen. Minst 50 % absorberes, basert på urinutskillelse av klopidogrels metabolitter.

Distribusjon

98 % av klopidogrel og 94 % av den sirkulerende (inaktive) hovedmetabolitten bindes reversibelt til humane plasmaproteiner *in vitro*. Bindingen er ikke-mettet *in vitro* innenfor et bredt konsentrasjonsområde.

Biotransformasjon

Klopidogrel gjennomgår omfattende metabolisme i leveren. *In vitro* og *in vivo* blir klopidogrel metabolisert via to hovedveier: én er mediert av esteraser og fører til hydrolyse til det inaktive karboksylsyrederviatet (85 % av sirkulerende metabolitter), og én er mediert av flere cytokrom P450-enzymmer. Klopidogrel metaboliseres først til en intermediær 2-okso-klopidogrel-metabolitt. Påfølgende metabolisme av intermediær 2-okso-klopidogrel-metabolitt resulterer i dannelsen av den aktive metabolitten, et tiolderivat av klopidogrel. Den aktive metabolitten dannes primært av CYP2C19 med bidrag fra flere andre CYP-enzymmer, inkludert CYP1A2, CYP2B6 og CYP3A4. Den aktive tiolmetabolitten er blitt isolert *in vitro* og bindes raskt og irreversibelt til blodplateresptorer og hemmer dermed blodplateaggregasjonen.

C_{maks} for aktiv metabolitt er dobbelt så høy etter en enkel 300 mg klopidogrel startdose som etter fire dager med 75 mg vedlikeholdsdose. C_{maks} oppnås ca. 30 til 60 minutter etter dosering.

Eliminasjon

Etter en oral dose av ^{14}C -merket klopidogrel til mennesker, ble ca. 50 % utskilt i urinen og ca. 46 % i feces i løpet av 120 timer etter dosering. Etter en enkelt oral dose på 75 mg har klopidogrel en halveringstid på ca. 6 timer. Halveringstiden for eliminasjonen av den sirkulerende hovedmetabolitten (inaktiv) var 8 timer etter både enkel og gjentatt dosering.

Farmakogenetikk

CYP2C19 er involvert i dannelsen av både den aktive metabolitten og den intermediære 2-okso-klopidogrel-metabolitten. Farmakokinetikken og effekten den aktive metabolitten har på blodplater, målt ved *ex vivo* blodplateaggregasjon, er forskjellig avhengig av CYP2C19-genotype.

CYP2C19*1-allelet tilsvarer fullt funksjonell metabolisme, mens CYP2C19*2- og CYP2C19*3-allelene tilsvarer ikke-funksjonell metabolisme. CYP2C19*2- og CYP2C19*3-allelene står for majoriteten av alleler med redusert funksjon blant kaukasiske (85 %) og asiatiske (99 %) "poor metabolisers". Andre alleler forbundet med fraværende eller redusert metabolisme er mindre vanlig og inkluderer CYP2C19*4, *5, *6, *7 og *8. En pasient med status "poor metaboliser" vil ha to ikke-funksjonelle alleler som definert over. Publiserte forekomster av "poor" CYP2C19-metaboliserer genotyper er ca. 2 % for kaukasiere, 4 % for svarte og 14 % for kinesere. Tester for bestemmelse av en pasients CYP2C19-genotype finnes.

En crossover-studie med 40 friske deltakere, 10 i hver av de fire CYP2C19-metaboliserergruppene ("ultra-rapid", "extensive", "intermediate" og "poor") evaluerte farmakokinetikk og antiblodplaterespons av 300 mg etterfulgt av 75 mg/dag og 600 mg etterfulgt av 150 mg/dag, hver dag i totalt 5 dager ("steady state").

Ingen vesentlige forskjeller i eksponering for aktiv metabolitt og gjennomsnittlig hemming av blodplateaggregering (IPA) ble observert mellom "ultra-rapid", "extensive" og "intermediate" metaboliserere. Hos "poor metabolisers" var eksponering for aktiv metabolitt redusert med 63 – 71 % sammenlignet med "extensive metabolisers". Ved 300 mg/75 mg doseringsregimet var antiblodplateresponsen redusert hos "poor metabolisers" med gjennomsnittlig IPA (5 µM ADP) på 24 % (24 timer) og 37 % (dag 5), sammenlignet med IPA på 39 % (24 timer) og 58 % (dag 5) hos "extensive metabolisers" og 37 % (24 timer) og 60 % (dag 5) hos "intermediate metabolisers". Når "poor metabolisers" fulgte 600 mg/150 mg-regimet var eksponering for aktiv metabolitt høyere enn ved 300 mg/75 mg-regimet. I tillegg var IPA 32 % (24 timer) og 61 % (dag 5), noe som var høyere enn når "poor metabolisers" fulgte 300 mg/75 mg-regimet, og var lik de andre CYP2C19-metaboliserergruppene når disse fulgte 300 mg/75 mg-regimet. Et passende doseringsregime for denne pasientpopulasjonen har ikke blitt fastslått i kliniske utfallsstudier.

I overensstemmelse med resultatene beskrevet over ble det vist i en metaanalyse av 6 studier med 335 klopidogrelbehandlede deltakere ved "steady state" at eksponering for aktiv metabolitt var redusert med 28 % hos "intermediate metabolisers" og 72 % hos "poor metabolisers" mens hemming av blodplateaggregasjon (5 µM ADP) var redusert med forskjeller i IPA på henholdsvis 5,9 % og 21,4 % sammenlignet med "extensive metabolisers".

Virkningen av CYP2C19-genotype på klinisk utfall hos pasienter behandlet med klopidogrel har ikke blitt evaluert i prospektive, randomiserte, kontrollerte studier. Det har imidlertid vært et antall retrospektive analyser for å evaluere denne virkningen hos klopidogrelbehandlede pasienter med genotyperesultat: CURE (n = 2721), CHARISMA (n = 2428), CLARITY-TIMI 28 (n = 227), TRITON-TIMI 38 (n = 1477) og ACTIVE-A (n = 601), i tillegg til et antall publiserte kohortstudier.

I TRITON-TIMI 38 og 3 av kohortstudiene (Collet, Sibbing, Giusti) hadde den kombinerte gruppen av "intermediate metabolisers" og "poor metabolisers" en høyere frekvens av kardiovaskulære hendelser (død, hjerteinfarkt og hjerneslag) eller stenttromboser sammenlignet med "extensive metabolisers".

I CHARISMA og en kohortstudie (Simon) ble en høyere frekvens av hendelser observert kun hos "poor metabolisers" sammenlignet med "extensive metabolisers".

I CURE, CLARITY, ACTIVE-A og en av kohortstudiene (Trenk) ble det ikke sett høyere hendelsesfrekvens basert på metaboliseringsstatus.

Ingen av disse analysene hadde tilstrekkelig størrelse for å kunne oppdage forskjeller i utfall hos "poor metabolisers".

Spesielle populasjoner

Farmakokinetikken til den aktive metabolitten av klopidogrel i spesielle populasjoner er ukjent.

Nedsatt nyrefunksjon

Etter gjentatt dosering med 75 mg klopidogrel daglig hos pasienter med alvorlig nyresykdom (kreatininclearance fra 5 til 15 ml/min) var hemmingen av ADP-indusert blodplateaggregasjon lavere (25 %) enn den som ble observert hos friske forsøkspersoner. Økningen av blødningstiden var imidlertid lik den som er observert hos friske forsøkspersoner som fikk 75 mg klopidogrel daglig. I tillegg var den kliniske toleransen god hos alle pasientene.

Nedsatt leverfunksjon

Etter doser på 75 mg klopidogrel daglig i 10 dager til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, var hemming av ADP-indusert blodplateaggregasjon lik den som er sett hos friske personer. Gjennomsnittlig forlengelse av blødningstid var også lik i de to gruppene.

Etnisitet

Prevalens av CYP2C19-alleler som gir intermediær eller langsom CYP2C19-omsetning er forskjellig avhengig av etnisitet (se Farmakogenetikk). I litteraturen er data på asiatisk populasjon for begrenset til å vurdere hvilken klinisk effekt genotyping av dette CYP-enzymet vil ha.

Acetylsalisylsyre (ASA):

Absorpsjon

Etter absorpsjon blir ASA i Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan hydrolysert til salisylsyre. Maksimalt nivå av salisylsyre finnes i plasma 1 time etter dosering, slik at ASA i praksis ikke er påvisbar i plasma 1,5 – 3 timer etter dosering.

Distribusjon

ASA bindes svakt til plasmaproteiner og tilsynelatende distribusjonsvolum er lavt (10 liter). Metabolitten til ASA, salisylsyre, har høy bindingsgrad til plasmaproteiner, men bindingsgraden er konsentrasjonsavhengig (ikke-lineær). Ved lave konsentrasjoner (< 100 mikrogram/ml) er ca. 90 % av salisylsyren bundet til albumin. Salisylsyre distribueres i stor grad til alt vev og alle væsker i kroppen, inkludert sentralnervesystemet, morsmelk og fostervev.

Biotransformasjon og eliminasjon

ASA i Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan hydrolyseres raskt i plasma til salisylsyre, med en halveringstid på 0,3 til 0,4 timer for ASA-doser fra 75 til 100 mg. Salisylsyre gjennomgår primært konjugering i lever til salisylurinsyre, et fenolisk glukuronid, et acylglukuronid og flere mindre viktige metabolitter. Salisylsyre i Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan har en halveringstid på ca. 2 timer i plasma. Salisylat har metningskinetikk og total clearance er redusert ved høyere serumkonsentrasjoner, på grunn av leverens begrensede kapasitet for dannelse av både salisylurinsyre og fenolisk glukuronid. Etter inntak av toksiske doser (10 – 20 g) kan halveringstiden i plasma være forlenget til over 20 timer. Ved høye ASA-doser følger eliminasjonen av salisylsyre 0. ordens kinetikk (dvs. eliminasjonshastigheten er konstant i forhold til plasmakonsentrasjonen), med tilsynelatende halveringstid på 6 timer eller lenger. Renal utskillelse av uforandret virkestoff avhenger av urinens pH. Når urinens pH øker over 6,5 vil renal clearance av fritt salisylat øke fra < 5 % til > 80 %. Etter terapeutiske doser gjenfinnes ca. 10 % utskilt i urinen som salisylsyre, 75 % som salisylurinsyre, 10 % som fenoliske glukuronider og 5 % som acylglukuronider av salisylsyre.

Basert på farmakokinetiske og metabolske karakteristikk for begge substanser er klinisk signifikante farmakokinetiske interaksjoner usannsynlig.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Klopidogrel

I prekliniske studier på rotte og bavian ble det oftest sett leverforandringer. Disse ble observert ved doser som representerer minst 25 ganger eksponering hos menneske ved klinisk dose på 75 mg daglig og var en konsekvens av påvirkning av leverenzymene. Klopidogrel i terapeutiske doser ga ingen effekt på leverenzymene hos mennesker.

Meget høye doser av klopidogrel ga også dårlig gastrointestinal toleranse (gastritt, erosjonsskader og/eller oppkast) hos rotte og bavian.

Ingen tegn til karsinogen effekt ble rapportert ved administrasjon av klopidogrel til mus i 78 uker og til rotter i 104 uker i doser opp til 77 mg/kg per dag (tilsvarende minst 25 ganger den eksponering som sees hos menneske ved den kliniske dosen 75 mg/dag).

Klopidogrel har vært undersøkt i en rekke gentoksiske tester *in vitro* og *in vivo* uten å vise gentoksiske aktivitet.

Klopidogrel viste ikke tegn til påvirkning av fertilitet hos hann- eller hunnrotter og var ikke teratogen hos rotter eller kaniner. Gitt til lakterende rotter forårsaket klopidogrel en viss forsinkelse i utviklingen av avkommet. Spesifikke farmakokinetiske studier utført med radioaktivt merket klopidogrel har vist at modersubstansen eller dens metabolitter utskilles i morsmelk. Som en følge av dette kan en direkte effekt (svak toksisitet) eller en indirekte effekt (smaksendring) ikke utelukkes.

Acetylsalisylsyre

Enkeltdosestudier har vist at toksisitet av oral ASA er lav. Kroniske toksisitetsstudier har vist at nivåer opptil 200 mg/kg/dag er godt tolerert hos rotter; hunder synes å være mer sensitive, sannsynligvis på grunn av hundedyrs høye følsomhet for de ulcerogene effektene av NSAID-er. Ingen gentoksisitet eller klastogenisitet av betydning er sett med ASA. Selv om ingen formelle studier av karsinogenisitet har blitt utført for ASA, har det blitt vist at det ikke er tumorfremkallende.

Data for reproduksjonstoksitet viser at ASA er teratogen i flere laboratoriedyr.

I dyr har hemmere av prostaglandinsyntesen vist økt tap av befruktete egg før og etter implantering og økt embryo-/fosterdødelighet. I tillegg er det rapportert en økt forekomst av forskjellige misdannelser, inkludert kardiovaskulære, i dyr som er gitt en hemmer av prostaglandinsyntesen i løpet av den organogenetiske perioden.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettkjerne

Cellulose, mikrokrystallinsk
Laktose
Krysskarmellosenatrium
Hydroksypropylcellulose
Silika, kolloidal, vannfri
Talkum
Ricinusolje, hydrogenert
Stivelse, pregelatinisert
Stearinsyre
Gul jernoksid (E172)

Drasjering

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/75 mg filmdrasjerte tablett

Hypromellose
Triacetin
Talkum
Polyvinylalkohol (delvis hydrolysert)
Titandioksid (E171)
Gul jernoksid (E172)
Glyserol-monokaprylokaprat (E422)
Natriumlaurylsulfat

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

Hypromellose

Triacetin

Talkum

Polyvinylalkohol (delvis hydrolysert)

Titandioksid (E171)

Allurarød AC (E129)

Glyserol-monokaprylokaprat (E422)

Natriumlaurylsulfat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Blemmer: 2 år

Flasker: 15 måneder

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Aluminiumblister med tørkemiddellag, med 28 eller 30 filmdrasjerte tabletter.

Perforerte én-dose-blister av aluminium med tørkemiddellag, med 28 eller 30 filmdrasjerte tabletter.

HDPE-flasker med hvit, opak polypropylenskruehette med aluminiuminduksjonsforsegling og tørkemiddel, med 100 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/75 mg filmdrasjerte tabletter

EU/1/19/1395/001 – esker med 28 filmdrasjerte tabletter i blisterpakninger av aluminium

EU/1/19/1395/002 – esker med 30 filmdrasjerte tabletter i blisterpakninger av aluminium

EU/1/19/1395/003 – esker med 28 × 1 (én-dose) filmdrasjerte tabletter i blisterpakninger av aluminium

EU/1/19/1395/004 – esker med 30 × 1 (én-dose) filmdrasjerte tabletter i blisterpakninger av aluminium

EU/1/19/1395/005 – esker med 100 filmdrasjerte tabletter i HDPE-flaskepakninger

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

EU/1/19/1395/006 – esker med 28 filmdrasjerte tabletter i blisterpakninger av aluminium

EU/1/19/1395/007 – esker med 30 filmdrasjerte tabletter i blisterpakninger av aluminium

EU/1/19/1395/008 – esker med 28 × 1 filmdrasjerte tabletter i endoseblisterpakninger av aluminium

EU/1/19/1395/009 – esker med 30 × 1 filmdrasjerte tabletter i endoseblisterpakninger av aluminium

EU/1/19/1395/010 – esker med 100 filmdrasjerte tabletter i HDPE-flaskepakninger

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 9. januar 2020

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

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

Mylan Hungary Kft, H2900 Komárom, Mylan utca 1, Komárom, Ungarn.

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet i samsvar med kravene i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/75 mg filmdrasjerte tabletter
klopidogrel/acetylsalisylsyre

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 75 mg klopidogrel (som hydrogensulfat) og 75 mg acetylsalisylsyre.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose.
Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablett, filmdrasjert

Blisterpakninger

28 filmdrasjerte tabletter

30 filmdrasjerte tabletter

Endoseblisterpakninger

28 × 1 filmdrasjerte tabletter

30 × 1 filmdrasjerte tabletter

Flasker

100 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.
Svelg ikke torkemidlet.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utl.dato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/19/1395/001 – 28 filmdrasjerte tabletter i blisterpakninger av aluminium
EU/1/19/1395/002 – 30 filmdrasjerte tabletter i blisterpakninger av aluminium
EU/1/19/1395/003 – 28 × 1 filmdrasjerte tabletter i endoseblisterpakninger av aluminium
EU/1/19/1395/004 – 30 × 1 filmdrasjerte tabletter i endoseblisterpakninger av aluminium
EU/1/19/1395/005 – 100 filmdrasjerte tabletter i HDPE-flaskepakninger

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/75 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**FLASKEETIKETT****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/75 mg filmdrasjerte tabletter
klopidogrel/acetylsalisylsyre

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 75 mg klopidogrel (som hydrogensulfat) og 75 mg acetylsalisylsyre.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose.
Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

100 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.
Svelg ikke torkemidlet.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utl.dato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING

EU/1/19/1395/005

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTER**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/75 mg tablettar

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. UTLØPSDATO

Utl.dato

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg filmdrasjerte tabletter
klopidogrel/acetylsalisylsyre

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 75 mg klopidogrel (som hydrogensulfat) og 100 mg acetylsalisylsyre.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose og allurarød AC.
Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablett, filmdrasjert

Blisterpakninger

28 filmdrasjerte tabletter

30 filmdrasjerte tabletter

Endoseblisterpakninger

28 × 1 filmdrasjerte tabletter

30 × 1 filmdrasjerte tabletter

Flasker

100 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.
Svelg ikke torkemidlet.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utl.dato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/19/1395/006 – 28 filmdrasjerte tabletter i blisterpakninger av aluminium
EU/1/19/1395/007 – 30 filmdrasjerte tabletter i blisterpakninger av aluminium
EU/1/19/1395/008 – 28 × 1 filmdrasjerte tabletter i endoseblisterpakninger av aluminium
EU/1/19/1395/009 – 30 × 1 filmdrasjerte tabletter i endoseblisterpakninger av aluminium
EU/1/19/1395/010 – 100 filmdrasjerte tabletter i HDPE-flaskepakninger

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

FLASKEETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg filmdrasjerte tabletter
klopidogrel/acetylsalisylsyre

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 75 mg klopidogrel (som hydrogensulfat) og 100 mg acetylsalisylsyre.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose og allurarød AC.
Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

100 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.
Svelg ikke torkemidlet.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utl.dato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/19/1395/010

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTER**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg tabletter

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. UTLØPSDATO

Utl.dato

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/75 mg filmdrasjerte tabletter Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg filmdrasjerte tabletter klopidogrel/acetylsalisylsyre

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan
3. Hvordan du bruker Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan er, og hva det brukes mot

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan inneholder klopidogrel og acetylsalisylsyre (ASA) og tilhører en gruppe legemidler som kalles blodplatehemmere. Blodplater er veldig små bestanddeler i blodet, og de klumper seg sammen når blod lever seg. Ved å hindre denne sammenklumpingen i enkelte blodkar (arterier) nedsetter blodplatehemmende legemidler muligheten for at blodpropper dannes (en prosess som kalles aterosklerose).

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan brukes av voksne for å forhindre dannelsen av blodpropper i åreforkalkede arterier og motvirker derfor aterosklerotiske hendelser (slik som slag, hjerteinfarkt eller død).

Du har fått forskrevet Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan i stedet for to separate legemidler, klopidogrel og ASA, for å forhindre dannelsen av blodpropper, fordi du har hatt en alvorlig type brystsmerte kjent som ”ustabil angina pectoris” eller hjerteinfarkt. For å behandle dette er det mulig at legen din har satt inn et stent i den blokkerte eller innsnevrede blodåren for å gjenopprette effektiv blodstrøm.

2. Hva du må vite før du bruker Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan

Bruk ikke Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan

- dersom du er allergisk overfor klopidogrel, acetylsalisylsyre (ASA) eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- dersom du er allergisk overfor legemidler i gruppen ikke-steroid antiinflammatoriske midler, vanligvis brukt til behandling av smerter og/eller betennelsestilstander i muskler og ledd
- dersom du lider av en medisinsk tilstand som inkluderer kombinasjonen av astma, rennende nese og polypper (en type utvekster i nesen)
- dersom du lider av en medisinsk tilstand med pågående blødning, som f.eks. magesår eller hjerneblødning
- dersom du har alvorlig leversykdom
- dersom du har alvorlig nyresykdom
- dersom du er i svangerskapets siste 3 måneder

Advarsler og forsiktighetsregler

Hvis noen av de situasjonene nevnt nedenfor gjelder for deg, bør du informere din lege før du begynner å ta Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan:

- hvis du har risiko for blødninger som
 - en medisinsk tilstand som gir risiko for indre blødninger (slik som magesår)
 - en blodsykdom som gjør deg utsatt for indre blødninger (blødninger inne i vev, organer eller ledd i kroppen)
 - en nylig oppstått alvorlig skade
 - en nylig gjennomgått operasjon (gjelder også tannoperasjoner)
 - en planlagt operasjon (også tannoperasjoner) i løpet av de neste 7 dagene
- hvis du har hatt en blodpropp i en blodåre i hjernen (iskemisk slag) i løpet av de siste syv dagene
- hvis du har nyresykdom eller leverskade/leversykdom
- hvis du tidligere har hatt astma eller allergiske reaksjoner inkludert allergi mot noen legemidler brukt i behandlingen av din sykdom
- hvis du har urinsyregikt
- hvis du drikker alkohol, pga. økt risiko for blødning eller skade i mage-tarmkanalen
- hvis du har en sykdom som kalles glukose-6-fosfat-dehydrogenasemangel (G6PD-mangel) pga. risiko for en spesiell type anemi (lavt antall røde blodlegemer)

Mens du tar Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan

- Fortell legen din
 - om planlagte operasjoner (gjelder også tannoperasjoner)
 - hvis du har mage- eller buksmerter eller blødning i mage eller tarm (rød eller svart avføring)
- Du må også umiddelbart ta kontakt med lege om du utvikler en tilstand kjent som trombotisk trombocytopenisk purpura eller TTP som inkluderer feber og blødninger under huden som kan vises som røde prikker på størrelse med en nålepiss, med eller uten uforklarlig og ekstrem trøtthet, forvirring, gulfarget hud eller øyne (gulsott) (se avsnitt 4).
- Hvis du skjærer eller skader deg, kan det ta lenger tid enn vanlig før du slutter å blø. Dette skyldes at legemidlet virker ved å hindre blodet i å levre seg. Ved mindre sår eller skader, f.eks. hvis du skjærer deg ved barbering, er det vanligvis ingen fare. Men om blødningen bekymrer deg, skal du kontakte lege med en gang (se avsnitt 4 "Mulige bivirkninger").
- Legen din kan komme til å ta noen blodprøver.

Barn og ungdom

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan er ikke beregnet til barn eller ungdom under 18 år. Det er en mulig forbindelse mellom acetylsalisylsyre (ASA) og Reyes syndrom når legemidler som inneholder ASA gis til barn eller ungdom med en virusinfeksjon. Reyes syndrom er en meget sjelden sykdom som kan være dødelig.

Andre legemidler og Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Visse andre legemidler kan innvirke på effekten av Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan og omvendt.

Du bør spesielt fortelle legen din hvis du bruker

- legemidler som kan øke risikoen for blødning, for eksempel:
 - orale antikoagulantia, legemidler som svelges og som hindrer blodet i å koagulere
 - ASA eller et annet ikke-steroid antiinflammatorisk legemiddel som vanligvis brukes til å behandle smerter og/eller betennelsestilstander i muskler og ledd
 - heparin eller et annet legemiddel til injeksjon som brukes for å forhindre blodpropper
 - tiklopidin, andre blodplatehemmere
 - en selektiv serotoninreopptakshemmer (inkludert, men ikke begrenset til fluoksetin eller fluvoksamin), legemidler som vanligvis brukes mot depresjon
 - rifampicin (brukes til å behandle alvorlige infeksjoner)

- omeprazol eller esomeprazol, legemidler mot sur mage
- metotreksat, et legemiddel som brukes ved alvorlig leddsykdom (reumatoid artritt) eller hudsykdom (psoriasis)
- acetazolamid, et legemiddel som brukes til behandling av glaukom (økt trykk i øyet), epilepsi eller til å øke utskillelsen av urin
- probenecid, benzbromaron eller sulfapyrazon, som brukes mot urinsyregikt (podagra)
- flukonazol eller vorikonazol, legemidler som behandler soppinfeksjoner
- efavirenz eller tenofovir, eller andre antiretrovirale legemidler (legemidler som brukes til å behandle HIV-infeksjoner)
- valproinsyre, valproat eller karbamazepin, legemidler til behandling av visse typer epilepsi
- varicellavaksine, vaksine mot vannkopper eller helvetesild, i løpet av 6 uker etter at du har tatt Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan, eller hvis du har utbrudd av vannkopper eller helvetesild (se avsnitt 2 "Barn og ungdom")
- moklobemid, et legemiddel mot depresjon
- repaglinid, et legemiddel mot diabetes
- paklitaksel, et legemiddel brukt i behandling av kreft
- nikorandil, et legemiddel mot brystmerter som stammer fra hjertet
- opioider: mens du behandles med klopidogrel, må du fortelle det til legen før du får forskrevet opioider (brukes til å behandle kraftige smerter).
- rosuvastatin (brukes for å senke ditt kolesterolnivå).

Du skal slutte med annen behandling med klopidogrel mens du tar Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan.

Sporadisk bruk av ASA (ikke mer enn 1000 mg i løpet av en 24-timers periode) vil vanligvis ikke gi problemer, men langtidsbruk av ASA i andre situasjoner bør diskuteres med din lege eller apoteket.

Når metamizol (et legemiddel som virker smertestillende og febernedsettende) tas samtidig med acetylsalisylsyre, kan dette minske effekten acetylsalisylsyre har på blodcellenes evne til å klumpe seg sammen og danne en blodpropp (blodplateaggregeringen). Denne kombinasjonen skal derfor brukes med forsiktighet hos pasienter som tar lave doser acetylsalisylsyre forebyggende mot hjertesykdom.

Graviditet og amming

Bruk ikke Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan under svangerskapets siste 3 måneder. Det er anbefalt å ikke bruke dette legemidlet under svangerskapets første 6 måneder.

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller tror at du kan være gravid. Hvis du blir gravid mens du bruker Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan, ta umiddelbart kontakt med legen din, siden det er anbefalt å ikke ta Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan når du er gravid.

Du skal ikke amme når du bruker dette legemidlet. Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du ammer eller planlegger å amme.

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar andre legemidler.

Kjøring og bruk av maskiner

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan forventes ikke å påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan inneholder laktose

Hvis legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg filmdrasjerte tabletter inneholder også allurarød AC

Allurarød AC kan forårsake allergiske reaksjoner.

3. Hvordan du bruker Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen er én tablett Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan daglig som skal svelges med et glass vann, med eller uten mat.

Du bør ta tablettene til samme tid hver dag.

Avhengig av sykdommen din vil legen bestemme hvor lenge du skal behandles med Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan. Det skal brukes i minst fire uker hvis du har hatt hjerteinfarkt. Du skal uansett ta det så lenge legen din bestemmer.

Dersom du tar for mye av Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan

Kontakt legen din eller legevakt på grunn av økt risiko for blødninger.

Dersom du har glemt å ta Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan

Hvis du glemmer å ta en dose Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan og oppdager dette innen 12 timer, skal du ta tablettene så fort du oppdager det, og ta neste tablett ved vanlig tidspunkt.

Hvis det er gått mer enn 12 timer siden du skulle ha tatt dosen, venter du og tar neste dose ved vanlig tidspunkt. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt tablett.

Dersom du avbryter behandling med Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan

Ikke avbryt behandlingen med mindre du har fått beskjed om det av legen din. Kontakt legen din før du avbryter eller starter behandlingen på nytt.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Kontakt legen din umiddelbart dersom du opplever:

- feber, tegn til infeksjon eller ekstrem tretthet. Dette kan skyldes redusert antall av noen blodlegemer (opptrer i sjeldne tilfeller).
- tegn på leverproblemer som gulfarging av hud og/eller øyne (gulsott), med eller uten samtidig blødning under huden som viser seg som røde prikker på størrelse med en nålespiss, og/eller forvirring (se avsnitt 2 "Advarsler og forsiktighetsregler").
- hevelse i munnhulen eller hudproblemer som utslett eller kløe, hudblærer. Dette kan være tegn på en allergisk reaksjon.

Den vanligste bivirkningen av Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan er blødninger. Blødninger kan oppstå i magen eller tarmene, eller i form av blåmerker eller hematom (uvanlige blødninger eller blåmerker under huden), neseblod, blod i urinen. I noen få tilfeller er det også rapportert blødning i øyet, i hodet (særlig hos eldre), lunge eller ledd.

Hvis du får langvarig blødning mens du bruker Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan

Hvis du skjærer eller skader deg, kan det ta lenger tid enn vanlig før du slutter å blø. Dette skyldes at legemidlet virker ved å hindre blodet i å levre seg. Ved mindre sår eller skader, f.eks. hvis du skjærer deg ved barbering, er det vanligvis ingen fare. Men om blødningen bekymrer deg, bør du ta umiddelbart kontakt med lege (se avsnitt 2 ”Advarsler og forsiktighetsregler”).

Andre bivirkninger er:

Vanlige bivirkninger (kan påvirke opptil 1 av 10 personer):

Diaré, magesmerter, fordøyelsesbesvær eller halsbrann.

Mindre vanlige bivirkninger (kan påvirke opptil 1 av 100 personer):

Hodepine, magesår, oppkast, kvalme, forstoppelse, unormalt mye luft i mage eller tarm, utslett, kløe, ørhet, prikking eller nummenhet i huden.

Sjeldne bivirkninger (kan påvirke opptil 1 av 1000 personer):

Svimmelhet, større bryster hos menn.

Svært sjeldne bivirkninger (kan påvirke opptil 1 av 10 000 personer):

Gulsott (gulfarging av hud og/eller øyne); svie i magen og/eller spiserøret, sterke magesmerter med eller uten rygsmerter; feber, pustevansker, noen ganger samtidig med hoste; generaliserte allergiske reaksjoner (f.eks. generell følelse av varme med plutselig generell uvelhet inntil besvimelse); hevelse i munnhulen, hudblommer, hudallergi; betennelse i munnslimhinnen (stomatitt); lavere blodtrykk; forvirring; hallusinasjoner; leddsmerter; muskelsmerter; smaksforandringer eller tap av smakssans, betennelse i små blodårer.

Bivirkninger med ukjent frekvens (frekvensen kan ikke anslås utifra tilgjengelige data):

Gjennomtrengende sår i magesekk eller tolvfingertarm, piping i ørene, hørselstap, plutselige livstruende allergiske eller overfølsomhetsreaksjoner inkludert bryst- eller magesmerter, nyresykdom, lavt blodsukker, podagra (urinsyregikt – smertefulle, hovne ledd forårsaket av urinsyrekrystaller), forverring av matallergier og en spesiell type anemi (lavt antall røde blodlegemer) (se avsnitt 2 ”Advarsler og forsiktighetsregler”), opphovning.

I tillegg kan legen din finne endringer i blod eller urinprøver.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#)**. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken, blisteret og flasken etter ”Utl.dato” eller ”EXP”. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager synlige tegn på forringelse.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/75 mg filmdrasjert tablett

Virkestoffer er klopidogrel og acetylsalisylsyre. Hver tablett inneholder 75 mg klopidogrel (som hydrogensulfat) og 75 mg acetylsalisylsyre.

Andre innholdsstoffer er:

- Tablettkjerne: mikrokrystallinsk cellulose, laktose (se avsnitt 2 "Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan inneholder laktose"), krysskarmellosenatrium, hydroksoypropylcellulose, kolloidal vannfri silika, talkum, hydrogenert ricinusolje, pregelatinisert stivelse, stearinsyre, gul jernoksid (E172).
- Drasjering: hypromellose, triacetin, talkum, polyvinylalkohol (delvis hydrolysert), titandioksid (E171), glyserol-monokaprylokaprat (E422), natriumlaurylsulfat, gul jernoksid (E172)

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg filmdrasjert tablett

Virkestoffer er klopidogrel og acetylsalisylsyre. Hver tablett inneholder 75 mg klopidogrel (som hydrogensulfat) og 100 mg acetylsalisylsyre.

Andre innholdsstoffer er:

- Tablettkjerne: mikrokrystallinsk cellulose, laktose (se avsnitt 2 "Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan inneholder laktose"), krysskarmellosenatrium, hydroksoypropylcellulose, kolloidal vannfri silika, talkum, hydrogenert ricinusolje, pregelatinisert stivelse, stearinsyre, gul jernoksid (E172).
- Drasjering: hypromellose, triacetin, talkum, polyvinylalkohol (delvis hydrolysert), titandioksid (E171), glyserol-monokaprylokaprat (E422), natriumlaurylsulfat, allurarød AC (E129) (se avsnitt 2 "Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan inneholder allurarød AC").

Hvordan Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan ser ut og innholdet i pakningen

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/75 mg filmdrasjerte tabletter er gule, ovale, bikonvekse tabletter inngravert med CA2 på den ene siden av tablett og M på den andre siden.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg filmdrasjerte tabletter er rosa, ovale, bikonvekse tabletter inngravert med CA3 på den ene siden av tablett og M på den andre siden.

Tablettene leveres i blisterpakninger med 28 eller 30 tabletter eller perforerte endoseblisterpakninger med 28 eller 30 tabletter eller plastflasker med 100 tabletter. Flaskene inneholder en tørkemiddelpose. Tørkemiddelet skal ikke inntas.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirkere

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

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

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

Danmark

Viatris ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland

Viatris Healthcare GmbH
Tel: + 49 800 0700 800

Eesti

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

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 993 6410

España

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

France

Viatris 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
Simi: +354 540 8000

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

Viatris AS
Tel: + 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

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

Italia

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

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd.
Τηλ: + 357 2220 7700

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

Suomi/Finland

Viatriis OY
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

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

United Kingdom (United Kingdom)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.