

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/75 mg tabletki powlekane
Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/75 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 75 mg klopidogrelu (w postaci wodorosiarczanu) i 75 mg kwasu acetylosalicylowego (ang. *ASA*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda tabletki powlekana zawiera 48 mg laktozy.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 75 mg klopidogrelu (w postaci wodorosiarczanu) i 100 mg kwasu acetylosalicylowego (ang. *ASA*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda tabletki powlekana zawiera 48 mg laktozy i 0,81 mg czerwieni allura AC.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana (tabletki)

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/75 mg tabletki powlekane

Żółte, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o wymiarach około 14,5 mm × 7,4 mm, z wytłoczonym napisem „CA2” po jednej stronie i „M” po drugiej stronie.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg tabletki powlekane

Różowe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o wymiarach około 14,8 mm × 7,8 mm, z wytłoczonym napisem „CA3” po jednej stronie i „M” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan jest wskazany w profilaktyce wtórnej powikłań zakrzepowych w przebiegu miażdżycy u osób dorosłych, które przyjmują zarówno klopidogrel, jak i kwas acetylosalicylowy (*ASA*).

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan jest złożonym produktem leczniczym zawierającym stałe dawki dwóch substancji czynnych, przeznaczonym do kontynuacji dotychczasowego leczenia:

- ostrego zespołu wieńcowego bez uniesienia odcinka ST (niestabilna dławica piersiowa lub zawał mięśnia sercowego bez załamka -Q-), w tym pacjentów, którym wszczepia się stent w czasie zabiegu przezskórnej angioplastyki wieńcowej
- ostrego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST u pacjentów leczonych zachowawczo, kwalifikujących się do leczenia trombolitycznego

W celu uzyskania dodatkowych informacji, patrz punkt 5.1.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli i osoby w podeszłym wieku

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/75 mg tabletki powlekane

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan należy podawać w pojedynczej dawce dobowej 75 mg/75 mg.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg tabletki powlekane

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan należy podawać w pojedynczej dawce dobowej 75 mg/100 mg.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan, produkt złożony o ustalonej dawce, stosuje się po rozpoczęciu leczenia za pomocą klopidogrelu i ASA podawanych oddzielnie oraz zastępuje on poszczególne produkty klopidogrelu i ASA.

- *U pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST (niestabilna dławica piersiowa lub zawał mięśnia sercowego bez załamka -Q-):* Nie określono jednoznacznie optymalnego czasu trwania leczenia. Dane pochodzące z badań klinicznych potwierdzają zasadność stosowania przez okres do 12 miesięcy, a najkorzystniejsze działanie obserwowano po 3 miesiącach (patrz punkt 5.1). W przypadku zaprzestania stosowania produktu Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan podawanie jednego z produktów leczniczych o działaniu przeciwplatekcyjnym może być korzystne dla pacjentów.
- *U pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST:* Leczenie należy rozpocząć jak najszybciej po wystąpieniu objawów i kontynuować przez co najmniej 4 tygodnie. Nie badano korzyści z jednoczesnego stosowania klopidogrelu i ASA w okresie powyżej 4 tygodni w tej populacji pacjentów (patrz punkt 5.1). W przypadku zaprzestania stosowania produktu Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan podawanie jednego z produktów leczniczych o działaniu przeciwplatekcyjnym może być korzystne dla pacjentów.

W przypadku pominięcia dawki leku:

- Jeżeli minęło mniej niż 12 godzin od wyznaczonej pory przyjęcia produktu leczniczego: należy niezwłocznie przyjąć pominiętą dawkę, a kolejną dawkę o wyznaczonej porze zgodnie z dotychczasowym dawkowaniem.
- Jeżeli minęło więcej niż 12 godzin: należy przyjąć kolejną dawkę o wyznaczonej porze zgodnie z dotychczasowym dawkowaniem i nie należy stosować dawki podwójnej.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności klopidogrelu/kwasu acetylosalicylowego u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Nie zaleca się stosowania Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan w tej populacji.

Zaburzenia czynności nerek

Produktu leczniczego Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan nie wolno stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.3). Doświadczenie dotyczące stosowania u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek jest ograniczone (patrz punkt 4.4). Z tego względu należy zachować ostrożność, stosując Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan w tej populacji pacjentów.

Zaburzenia czynności wątroby

Produktu leczniczego Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan nie wolno stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3). Doświadczenie dotyczące stosowania u pacjentów z umiarkowanymi nasilonymi chorobami wątroby, którzy mogą mieć skłonności do krwawień, jest ograniczone (patrz punkt 4.4). Z tego względu należy zachować ostrożność, stosując Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan w tej populacji pacjentów.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Produkt można przyjmować z posiłkiem lub bez.

4.3 Przeciwwskazania

Ze względu na zawartość w produkcie leczniczym dwóch substancji czynnych Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan jest przeciwwskazany w następujących przypadkach:

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby.
- Czynne patologiczne krwawienie, takie jak wrzód trawienny lub krwotok wewnątrzczaszkowy.

Z uwagi na zawartość ASA produkt jest przeciwwskazany również w następujących przypadkach:

- Nadwrażliwość na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) oraz współwystępowanie astmy oskrzelowej, zapalenia błony śluzowej nosa i polipów nosa. U pacjentów z występującą wcześniej mastocytozą, u których stosowanie kwasu acetylosalicylowego może wywoływać ciężkie reakcje nadwrażliwości (w tym wstrząs krążeniowy z uderzeniami gorąca, niedociśnieniem, tachykardią i wymiotami).
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min).
- Trzeci trymestr ciąży (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Krwawienie i schorzenia hematologiczne

Podczas stosowania klopidogrelu istnieje ryzyko wystąpienia krwawień oraz hematologicznych działań niepożądanych. Dlatego, jeśli w trakcie leczenia wystąpią objawy kliniczne sugerujące krwawienie, należy niezwłocznie wykonać badania morfologii krwi i (lub) inne właściwe badania (patrz punkt 4.8). Ponieważ Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan zawiera dwie substancje czynne o działaniu przeciwplatekcyjnym, należy zachować ostrożność, stosując produkt leczniczy u pacjentów narażonych na zwiększone ryzyko krwawienia w wyniku urazu, zabiegu chirurgicznego lub innych stanów patologicznych, a także u pacjentów leczonych przy użyciu innych NLPZ, w tym inhibitorów COX-2, heparyny, inhibitorów glikoprotein IIb/IIIa, selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), silnych induktorów cytochromu CYP2C19, leków trombolitycznych lub innych produktów leczniczych związanych z ryzykiem krwawienia, takich jak pentoksyfina (patrz punkt 4.5). Pacjentów należy dokładnie obserwować pod kątem wystąpienia jakichkolwiek objawów krwawienia, w tym krwawienia utajonego, zwłaszcza podczas pierwszych tygodni leczenia i (lub) po inwazyjnych zabiegach kardiologicznych lub po zabiegu chirurgicznym. Jednoczesne stosowanie produktu Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan i doustnych leków przeciwzakrzepowych nie jest zalecane, ponieważ może to zwiększać intensywność krwawień (patrz punkt 4.5).

Pacjenci powinni informować lekarzy i lekarzy stomatologów o przyjmowaniu produktu Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan przed zaplanowaniem jakiegokolwiek zabiegu chirurgicznego i przed zastosowaniem każdego nowego produktu leczniczego. Jeśli pacjent ma być poddany planowemu zabiegowi chirurgicznemu, należy rozważyć potrzebę stosowania dwóch substancji czynnych o działaniu przeciwplatekcyjnym i ocenić możliwość użycia produktu leczniczego zawierającego tylko jedną substancję czynną. W przypadku konieczności czasowego przerwania leczenia przeciwplatekowego należy zaprzestać stosowania produktu Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 7 dni przed zabiegiem chirurgicznym.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan wydłuża czas krwawienia i powinien być stosowany ostrożnie u pacjentów ze zmianami chorobowymi usposabiającymi do krwawień (zwłaszcza żołądkowo-jelitowych i wewnątrzgałkowych).

Pacjentów należy poinformować, że hamowanie krwawienia może trwać dłużej niż zazwyczaj, jeśli przyjmują produkt Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan, i że należy informować lekarza o każdym nietypowym krwawieniu (miejsce lub czas trwania krwawienia).

Zakrzepowa plamica małopłytkowa (ang. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura, TTP)

Bardzo rzadko po podaniu klopidogrelu opisywano przypadki zakrzepowej plamicy małopłytkowej (TTP), niekiedy po krótkim okresie stosowania. Choroba charakteryzuje się występowaniem małopłytkowości i mikroangiopatycznej niedokrwistości hemolitycznej, której towarzyszyć mogą zmiany neurologiczne, zaburzenia czynności nerek lub też gorączka. TTP jest schorzeniem mogącym potencjalnie prowadzić do zgonu i wymaga pilnego leczenia, w tym plazmaferezy.

Hemofilia nabyta (ang. Acquired Haemophilia, AH)

Zgłaszano przypadki nabytej hemofilii po leczeniu klopidogrelem. W przypadku potwierdzenia izolowanego przedłużenia czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (ang. Activated Partial Thromboplastin Time, APTT) z krwawieniem lub bez krwawienia należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia hemofilii nabytej. Pacjenci z potwierdzonym rozpoznaniem hemofilii nabytej powinni być poddani specjalistycznej opiece lekarskiej, a leczenie klopidogrelem należy przerwać.

Przebyty niedawno epizod przemijającego niedokrwienia mózgu lub udar

Jednoczesne stosowanie ASA i klopidogrelu zwiększało częstość występowania dużych krwawień u pacjentów, którzy przebyli niedawno epizod przemijającego niedokrwienia mózgu lub udar i byli obarczeni wysokim ryzykiem nawrotu epizodu niedokrwienia. Z tego względu należy zachować ostrożność, stosując razem obie substancje czynne, poza sytuacjami, w których potwierdzono korzyści kliniczne płynące z ich skojarzenia.

Cytochrom P450 2C19 (CYP2C19)

Farmakogenetyka: U pacjentów ze słabym metabolizmem przez CYP2C19 klopidogrel podawany w zalecanych dawkach tworzy mniej czynnego metabolitu klopidogrelu i wywiera słabsze działanie na czynność płytek. Dostępne są testy określające genotyp CYP2C19 pacjenta.

Ponieważ klopidogrel metabolizowany jest do czynnego metabolitu przy współdziałaniu CYP2C19, jednoczesne stosowanie leków hamujących aktywność tego enzymu może zmniejszać stężenie czynnego metabolitu klopidogrelu. Znaczenie kliniczne tej interakcji nie jest potwierdzone. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania silnych lub umiarkowanych inhibitorów CYP2C19 (patrz punkt 4.5 — wykaz inhibitorów CYP2C19, patrz również punkt 5.2).

Stosowanie produktów leczniczych, które indukują aktywność CYP2C19 może spowodować zwiększenie stężenia czynnego metabolitu klopidogrelu, co może nasilić ryzyko krwawień. Nie zaleca się jednoczesnego podawania silnych induktorów CYP2C19 (patrz punkt 4.5).

Substraty CYP2C8

Należy zachować ostrożność u pacjentów leczonych jednocześnie klopidogrelem i produktami leczniczymi będącymi substratami CYP2C8 (patrz punkt 4.5).

Reakcje krzyżowe wśród tienopirydyn

Należy zebrać wywiad w kierunku występowania nadwrażliwości na inne tienopirydyny (takie jak klopidogrel, tyklopidyna, prasugrel), gdyż zgłaszano występowanie alergicznych reakcji krzyżowych wśród tienopirydyn (patrz punkt 4.8). Tienopirydyny mogą powodować łagodne do ciężkich reakcje alergiczne, takie jak wysypka, obrzęk naczynioruchowy, lub hematologiczne reakcje krzyżowe, takie jak trombocytopenia lub neutropenia. Pacjenci, u których w przeszłości wystąpiła reakcja alergiczna i (lub) reakcja hematologiczna na jedną z tienopirydyn, mogą mieć podwyższone ryzyko wystąpienia takich samych lub innych reakcji na pozostałe tienopirydyny. Zaleca się monitorowanie objawów przedmiotowych nadwrażliwości u pacjentów ze stwierdzoną alergią na tienopirydyny.

Środki ostrożności wymagane w związku z ASA

- Pacjenci, u których rozpoznano astmę lub schorzenia alergiczne, obarczeni są zwiększonym ryzykiem reakcji nadwrażliwości.

- Pacjenci z dną, ponieważ małe dawki ASA zwiększają stężenia kwasu moczowego.
- U dzieci poniżej 18 lat istnieje prawdopodobny związek między ASA i zespołem Reye'a. Zespół Reye'a jest bardzo rzadką chorobą, która może prowadzić do zgonu.
- U pacjentów z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej (ang. *glucose-6-phosphate dehydrogenase, G6PD*) ten produkt leczniczy powinien być podawany pod ścisłą kontrolą lekarza ze względu na ryzyko hemolizy (patrz punkt 4.8).
- Alkohol spożywany podczas przyjmowania ASA może zwiększać ryzyko uszkodzenia błony śluzowej przewodu pokarmowego. Należy poinformować pacjentów o ryzyku uszkodzenia przewodu pokarmowego i możliwości wystąpienia krwawienia podczas przyjmowania kłopidogrelu z ASA oraz alkoholu, szczególnie gdy pacjent spożywa alkohol często lub w dużych ilościach. (patrz punkt 4.5).

Przewód pokarmowy (ang. Gastrointestinal, GI)

Należy zachować ostrożność, stosując produkt Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan u pacjentów, u których w wywiadzie stwierdzano owrzodzenie przewodu pokarmowego, krwawienie do żołądka lub dwunastnicy bądź objawy ze strony górnego odcinka przewodu pokarmowego o niewielkim nasileniu, ponieważ mogą być one związane z owrzodzeniem żołądka potencjalnie zagrażającym krwawieniem. Mogą występować działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego, w tym ból żołądka, zgaga, nudności, wymioty oraz krwawienie w obrębie przewodu pokarmowego. Objawy ze strony przewodu pokarmowego o niewielkim nasileniu, takie jak niestrawność, występują często i mogą pojawić się w dowolnym okresie leczenia. Lekarze powinni być wyczuleni na pojawienie się objawów owrzodzeń i krwawień w obrębie przewodu pokarmowego, nawet jeżeli wcześniej nie występowały objawy ze strony przewodu pokarmowego. Należy poinformować pacjentów o objawach podmiotowych i przedmiotowych działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego oraz postępowaniu, jakie należy wdrożyć w razie ich wystąpienia. (patrz punkt 4.8).

U pacjentów przyjmujących jednocześnie nikorandil i NLPZ, w tym ASA i LAS, istnieje zwiększone ryzyko ciężkich komplikacji, takich jak owrzodzenia przewodu pokarmowego, perforacja i krwotok (patrz punkt 4.5).

Substancje pomocnicze

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan zawiera laktozę. Pacjenci z rzadkimi chorobami dziedzicznymi związanymi z nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy i galaktozy nie powinni stosować tego produktu leczniczego.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg tabletki powlekane zawierają czerwień allura AC, która może powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produkty lecznicze związane z ryzykiem krwawienia

Ryzyko krwawienia zwiększa się z powodu potencjalnego efektu addycyjnego. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania produktów leczniczych związanych z ryzykiem krwawienia (patrz punkt 4.4).

Doustne leki przeciwzakrzepowe

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan i doustnych leków przeciwzakrzepowych, ponieważ może to zwiększać intensywność krwawień (patrz punkt 4.4). Chociaż podawanie kłopidogrelu w dawce 75 mg/dobę nie wpłynęło na farmakokinetykę S-warfaryny ani na wartość Międzynarodowego Znormalizowanego Wskaźnika Protrombinowego (ang. *International Normalised Ratio, INR*) u pacjentów leczonych długookresowo warfaryną, jednoczesne podawanie kłopidogrelu i warfaryny zwiększa ryzyko krwawienia z uwagi na niezależny wpływ na hemostazę.

Inhibitory glikoprotein IIb/IIIa

Należy zachować ostrożność, stosując produkt Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan u pacjentów, którzy otrzymują jednocześnie inhibitory glikoprotein IIb/IIIa (patrz punkt 4.4).

Heparyna

W badaniu klinicznym przeprowadzonym u zdrowych ochotników stosowanie klopidogrelu nie wymagało modyfikacji dawki heparyny ani nie zmieniało wpływu heparyny na krzepnięcie. Jednoczesne podawanie heparyny nie miało wpływu na hamowanie agregacji płytek wywołane przez klopidogrel. Możliwe jest wystąpienie interakcji farmakodynamicznej między produktem Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan a heparyną, prowadzącej do zwiększenia ryzyka krwawienia. Dlatego jednoczesne ich stosowanie wymaga zachowania ostrożności (patrz punkt 4.4).

Leki trombolityczne

Bezpieczeństwo jednoczesnego podawania klopidogrelu, leków trombolitycznych swoistych lub nieswoistych dla fibryny oraz heparyn oceniano u pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego. Częstość występowania klinicznie znaczącego krwawienia była podobna do obserwowanej podczas jednoczesnego podawania leków trombolitycznych i heparyny z ASA (patrz punkt 4.8). Ponieważ nie określono jednoznacznie bezpieczeństwa jednoczesnego stosowania klopidogrelu/kwasu acetylosalicylowego z innymi lekami trombolitycznymi, należy zachować ostrożność w takich przypadkach (patrz punkt 4.4).

NLPZ

W badaniu klinicznym z udziałem zdrowych ochotników jednoczesne podawanie klopidogrelu i naproksenu zwiększało utajoną utratę krwi z przewodu pokarmowego. Z tego względu nie zaleca się jednoczesnego stosowania NLPZ, w tym inhibitorów Cox-2 (patrz punkt 4.4).

Dane doświadczalne sugerują możliwość hamowania przez ibuprofen wpływu małych dawek kwasu acetylosalicylowego na agregację płytek krwi w przypadku jednoczesnego podawania obu leków. Jednak z uwagi na ograniczenia wspomnianych badań oraz wątpliwości związane z ekstrapolacją danych uzyskanych *ex vivo* do warunków klinicznych sformułowanie jednoznacznych wniosków dotyczących regularnego stosowania ibuprofenu nie jest możliwe, a kliniczne następstwa interakcji w przypadku doraźnego podawania ibuprofenu są mało prawdopodobne (patrz punkt 5.1).

Metamizol

Metamizol stosowany jednocześnie z ASA może zmniejszać wpływ ASA na agregację płytek krwi. Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania metamizolu u pacjentów otrzymujących małe dawki ASA w celu ochrony mięśnia sercowego.

Selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI)

Ponieważ SSRI wpływają na aktywację płytek krwi i zwiększają ryzyko krwawienia, należy zachować ostrożność, stosując jednocześnie SSRI i klopidogrel.

Inne sposoby leczenia stosowane jednocześnie z klopidogrelem

Induktory CYP2C19

Ponieważ klopidogrel jest metabolizowany do czynnego metabolitu częściowo przez izoenzym CYP2C19, jednoczesne stosowanie produktów leczniczych zwiększających aktywność tego enzymu, może zwiększyć stężenie czynnego metabolitu klopidogrelu.

Ryfampicyna silnie indukuje CYP2C19, powodując równoczesne zwiększenie stężenia czynnego metabolitu klopidogrelu oraz zahamowanie agregacji płytek, co może w sposób szczególny nasilić ryzyko krwawień. Nie zaleca się jednoczesnego podawania silnych induktorów CYP2C19 (patrz punkt 4.4).

Inhibitory CYP2C19

Ponieważ klopidogrel metabolizowany jest do czynnego metabolitu przy współdziałaniu CYP2C19, jednoczesne stosowanie leków hamujących aktywność tego enzymu może zmniejszać stężenie

czynnego metabolitu klopidogrelu. Znaczenie kliniczne tej interakcji nie jest potwierdzone. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania silnych lub umiarkowanych inhibitorów CYP2C19 (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Do produktów leczniczych, które są silnymi bądź umiarkowanymi inhibitorami CYP2C19, zaliczane są na przykład: omeprazol i ezomeprazol, fluwoksamina, fluoksetyna, moklobemid, worykonazol, flukonazol, tyklopidyna, karbamazepina i efawirenz.

Inhibitory pompy protonowej (ang. *Proton Pump Inhibitors, PPI*)

Omeprazol podawany raz na dobę w dawce 80 mg o tej samej porze z klopidogrelem albo w odstępie 12 godzin prowadził do zmniejszenia ekspozycji na czynny metabolit klopidogrelu o 45% (dawka nasycająca) i 40% (dawka podtrzymująca). Spadek stężenia wiązał się ze zmniejszeniem o 39% (dawka nasycająca) i 21% (dawka podtrzymująca) działania hamującego agregację płytek krwi. Podobnych interakcji z klopidogrelem należy oczekiwać w przypadku ezomeprazolu.

W badaniach obserwacyjnych i badaniach klinicznych opisywano niejednoznaczne dane dotyczące klinicznych następstw opisanych interakcji farmakokinetycznych (PK) lub farmakodynamicznych (PD) w odniesieniu do poważnych powikłań ze strony układu krążenia. Nie zaleca się równoczesnego stosowania omeprazolu lub ezomeprazolu (patrz punkt 4.4).

Pantoprazol i lanzoprazol w mniejszym stopniu zmniejszały ekspozycję na metabolit klopidogrelu. Stężenie czynnego metabolitu w osoczu podczas równoczesnego stosowania pantoprazolu w dawce 80 mg raz na dobę w przypadku dawki nasycającej i dawki podtrzymującej klopidogrelu było mniejsze odpowiednio o 20% i 14%. Spadek stężenia wiązał się ze zmniejszeniem średniego zahamowania agregacji płytek krwi odpowiednio o 15% i 11%. Opisane wyniki wskazują na możliwość równoczesnego stosowania klopidogrelu i pantoprazolu.

Brak jest danych wskazujących na to, że inne produkty lecznicze zmniejszające wydzielanie soku żołądkowego, takie jak leki blokujące receptory H₂- lub leki zobojętniające sok żołądkowy, wpływają na przeciwpłytkowe działanie klopidogrelu.

Wzmocnione terapie przeciwretrowirusowe (ang. *Anti-retroviral therapies, ART*): Pacjenci z HIV leczeni wzmocnionymi terapiami przeciwretrowirusowymi (ART- ang. *antiretroviral therapy*) są w grupie wysokiego ryzyka zdarzeń naczyniowych.

U pacjentów zakażonych wirusem HIV poddawanych leczeniu rytonawirem lub kobicystatem - wzmocnione ART, wykazano znacznie zmniejszone hamowanie agregacji płytek krwi. Choć znaczenie kliniczne tych wyników nie jest potwierdzone, odnotowano spontaniczne doniesienia dotyczące pacjentów zakażonych wirusem HIV poddawanych leczeniu ART wzmocnioną rytonawirem, u których wystąpiły zdarzenia ponownego zamknięcia naczyń po ich udrożnieniu lub zdarzenia zakrzepowe w przypadku schematu leczenia z zastosowaniem dawki nasycającej klopidogrelu. Jednoczesne stosowanie klopidogrelu i rytonawiru może prowadzić do zmniejszenia średniego hamowania agregacji płytek krwi. Dlatego należy odradzać jednoczesne stosowanie klopidogrelu i wzmocnioną terapię przeciwretrowirusową (ART).

Inne produkty lecznicze

Przeprowadzono szereg innych badań klinicznych z klopidogrelem i innymi jednocześnie stosowanymi produktami leczniczymi w celu zbadania potencjalnych interakcji farmakodynamicznych i farmakokinetycznych. Nie obserwowano znaczących klinicznie interakcji farmakodynamicznych w przypadku jednoczesnego podawania klopidogrelu z atenololem, nifedypiną lub z oboma lekami: atenololem i nifedypiną. Ponadto na farmakodynamiczną aktywność klopidogrelu nie wpływało znacząco jednoczesne podawanie fenobarbitalu lub estrogeneru.

Farmakokinetyka digoksyny oraz teofiliny nie zmieniała się podczas jednoczesnego podawania klopidogrelu. Leki zobojętniające sok żołądkowy nie zmieniały stopnia wchłaniania klopidogrelu.

Dane z badania CAPRIE wskazują, że fenytoina i tolbutamid, które są metabolizowane przez CYP2C9, mogą być bezpiecznie podawane jednocześnie z kłopidogrelem.

Produkty lecznicze będące substratami CYP2C8: Wykazano, że kłopidogrel zwiększa narażenie na repaglinid u zdrowych ochotników. W badaniach *in vitro* wykazano, że wzrost ekspozycji na repaglinid związany jest z hamowaniem cytochromu CYP2C8 przez glukuronidowy metabolit kłopidogrelu. Ze względu na ryzyko zwiększenia stężenia w osoczu należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania kłopidogrelu i produktów leczniczych metabolizowanych głównie przez CYP2C8 (np.: repaglinid, paklitaksel) (patrz punkt 4.4).

Rozuwastatyna: Wykazano, że kłopidogrel zwiększa narażenie na rozuwastatynę u pacjentów 1,4-krotnie (AUC) bez wpływu na C_{max} po wielokrotnym podaniu dawki 75 mg kłopidogrelu.

Inne sposoby leczenia stosowane jednocześnie z ASA

Opisywano występowanie interakcji ASA z następującymi produktami leczniczymi:

Leki zwiększające wydalanie z moczem kwasu moczowego (benzbromaron, probenecyd, sulfipirazon)

Należy zachować ostrożność, ponieważ ASA może hamować działanie leków zwiększających wydalanie z moczem kwasu moczowego przez konkurencyjny wpływ na eliminację kwasu moczowego.

Metotreksat

Należy zachować ostrożność, stosując metotreksat w dawkach przekraczających 20 mg/tydzień, ponieważ ASA obecny w produkcie Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan może hamować klirens nerkowy metotreksatu, prowadząc do działania toksycznego na szpik kostny.

Tenofowir

Jednoczesne stosowanie fumaranu tenofowiru dizoproksylu z NLPZ może zwiększać ryzyko niewydolności nerek.

Kwas walproinowy

Jednoczesne stosowanie salicylanów i kwasu walproinowego może prowadzić do zmniejszonego wiązania kwasu walproinowego z białkami oraz zahamowania jego metabolizmu skutkującego zwiększonym stężeniem frakcji wolnej oraz całkowitej kwasu walproinowego w surowicy.

Szczepionka przeciwko wirusowi ospy wietrznej i półpaśca

Zaleca się, aby pacjenci nie przyjmowali salicylanów przez okres sześciu tygodni od otrzymania szczepionki przeciwko wirusowi ospy wietrznej i półpaśca. Obserwowano przypadki występowania zespołu Reye'a w następstwie zastosowania salicylanów podczas zakażeń wirusem ospy wietrznej i półpaśca (patrz punkt 4.4).

Acetazolamid

Zalecane jest zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego stosowania salicylanów z acetazolamidem z uwagi na podwyższone ryzyko wystąpienia kwasicy metabolicznej.

Nikorandil

U pacjentów przyjmujących jednocześnie nikorandil i NLPZ, w tym ASA i LAS, istnieje zwiększone ryzyko ciężkich powikłań, takich jak owrzodzenia przewodu pokarmowego, perforacja i krwotok (patrz punkt 4.4).

Inne interakcje z ASA

Zgłaszano również interakcje z następującymi produktami leczniczymi z wyższymi dawkami ASA (o działaniu przeciwzapalnym): inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ang. ACE), fenytoina, leki beta-adrenolityczne, diuretyki oraz doustne leki hipoglikemizujące.

Alkohol

Alkohol spożywany podczas przyjmowania ASA może zwiększać ryzyko uszkodzenia błony śluzowej przewodu pokarmowego. Należy poinformować pacjentów o ryzyku uszkodzenia przewodu pokarmowego i możliwości wystąpienia krwawienia podczas przyjmowania kłopidogrelu z ASA oraz alkoholu, szczególnie gdy pacjent spożywa alkohol często lub w dużych ilościach. (patrz punkt 4.4).

Inne interakcje kłopidogrelu i ASA

W badaniach klinicznych dotyczących jednoczesnego stosowania kłopidogrelu i ASA w dawkach podtrzymujących mniejszych lub równych 325 mg uczestniczyło ponad 30 000 pacjentów, którym podawano jednocześnie wiele innych produktów leczniczych, nie stwierdzając znaczących klinicznie niepożądanych interakcji, włączając leki moczopędne, beta-adrenolityczne, inhibitory ACE, antagonistów wapnia, leki obniżające stężenie cholesterolu, leki rozszerzające naczynia wieńcowe, leki przeciwcukrzycowe (w tym insulinę), leki przeciwpadaczkowe i antagonistów GPIIb/IIIa.

Poza informacjami dotyczącymi opisanych powyżej interakcji z określonymi produktami leczniczymi nie prowadzono badań interakcji produktu Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan z innymi produktami często stosowanymi u pacjentów z powikłaniami zakrzepowymi miażdżycy naczyń krwionośnych.

Podobnie jak w przypadku innych doustnych inhibitorów P2Y₁₂, jednoczesne podawanie agonistów opioidów może opóźniać i zmniejszać wchłanianie kłopidogrelu, prawdopodobnie z powodu spowolnionego opróżniania żołądka. Znaczenie kliniczne nie jest znane. U pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym, wymagających jednoczesnego podawania morfiny lub innych agonistów opioidowych należy rozważyć zastosowanie pozajelitowego leku przeciwplatekowego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania kłopidogrelu/kwasu acetylosalicylowego w czasie ciąży. Nie należy stosować produktu Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan w trakcie pierwszych dwóch trymestrów ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga leczenia kłopidogrelem/ASA.

Ze względu na zawartość ASA Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan jest przeciwwskazany w trzecim trymestrze ciąży.

Kłopidogrel:

Ponieważ dane kliniczne na temat ekspozycji na kłopidogrel podczas ciąży nie są dostępne, ze względów ostrożności lepiej jest nie stosować kłopidogrelu podczas ciąży.

Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka lub płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3).

ASA:

Małe dawki (do 100 mg/dobę):

Badania kliniczne wskazują na bezpieczeństwo dawek do 100 mg/dobę, o ile stosowane są w wybranych sytuacjach u kobiet w ciąży i wymagają specjalistycznego nadzoru.

Dawki 100–500 mg/dobę:

Brak wystarczających danych klinicznych dotyczących stosowania dawek od 100 mg/dobę do 500 mg/dobę. Z tego względu w przypadku wymienionego zakresu dawkowania należy stosować poniższe zalecenia odnoszące się do dawek 500 mg/dobę i większych.

Dawki 500 mg/dobę i większe:

Zahamowanie syntezy prostaglandyn może wywierać niekorzystny wpływ na przebieg ciąży i (lub) rozwój zarodka lub płodu. Dane z badań epidemiologicznych sugerują zwiększenie ryzyka poronienia

oraz wrodzonych wad serca i wytrzewienia wrodzonego po zastosowaniu inhibitora syntezy prostaglandyn we wczesnym okresie ciąży. Bezwzględne ryzyko wrodzonych wad układu sercowo-naczyniowego zwiększyło się z poziomu poniżej 1% do około 1,5%. Uważa się, że ryzyko wzrasta wraz z wielkością dawki i czasem trwania leczenia. U zwierząt wykazano, że podanie inhibitora syntezy prostaglandyn wywiera toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Kwasu acetylosalicylowego nie należy stosować do 24. tygodnia od ostatniej miesiączki (5. miesiąc ciąży), jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. W przypadku stosowania kwasu acetylosalicylowego u kobiet planujących ciążę lub w okresie do 24. tygodnia od ostatniej miesiączki (5. miesiąc ciąży) należy zastosować minimalną dawkę przez możliwie najkrótszy czas.

Od początku szóstego miesiąca ciąży wszystkie inhibitory syntezy prostaglandyn mogą powodować następujące działania:

- płód:
 - toksyczny wpływ na serce i płuca (z przedwczesnym zamknięciem przewodu tętniczego i nadciśnieniem płucnym);
 - zaburzenie czynności nerek, które może prowadzić do niewydolności nerek i małowodzia;
- matka i noworodek, pod koniec ciąży:
 - możliwość wydłużenia czasu krwawienia, działanie przeciwagregacyjne, nawet po bardzo niewielkich dawkach;
 - hamowanie aktywności skurczowej macicy prowadzące do opóźnienia lub wydłużenia porodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy klopidoogrel przenika do mleka kobiecego. Badania na zwierzętach wykazały, że klopidoogrel przenika do mleka. Niewielkie ilości ASA przenikają do mleka kobiecego karmiących piersią. Należy przerwać karmienie piersią podczas stosowania produktu Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu klopidoogrelu/kwasu acetylosalicylowego na płodność. Klopidoogrel nie wpływał na płodność zwierząt w badaniach doświadczalnych. Nie wiadomo, czy zawarta w produkcie leczniczym Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan dawka ASA wpływa na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo klopidoogrelu oceniano w populacji ponad 42 000 pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych, w tym ponad 30 000 pacjentów otrzymujących klopidoogrel w skojarzeniu z ASA, oraz ponad 9000 pacjentów leczonych przez 1 rok lub dłużej. Działania niepożądane istotne z klinicznego punktu widzenia w czterech głównych badaniach, tj. CAPRIE (porównanie klopidoogrelu w monoterapii do ASA) oraz CURE, CLARITY i COMMIT (porównanie klopidoogrelu w skojarzeniu z ASA do ASA w monoterapii), omówiono poniżej. Ogólna tolerancja klopidoogrelu 75 mg/dobę w badaniu CAPRIE była podobna do ASA 325 mg/dobę niezależnie od wieku, płci i rasy. W uzupełnieniu doświadczeń z badań klinicznych niepożądane reakcje były zgłaszane spontanicznie.

Krwawienie jest najczęstszym działaniem niepożądanym zgłaszanym zarówno w badaniach klinicznych, jak i po wprowadzeniu do obrotu, zgłaszanym przeważnie podczas pierwszego miesiąca leczenia.

W badaniu CAPRIE u pacjentów leczonych albo kłopidogrelem, albo ASA całkowita częstość występowania jakiegokolwiek krwawienia wynosiła 9,3%. Częstość występowania przypadków ciężkiego krwawienia była porównywalna dla kłopidogrelu i ASA.

W badaniu CURE nie stwierdzono zwiększenia liczby poważnych krwawień w ciągu 7 dni od pomostowania aortalno-wieńcowego u pacjentów, którzy przegrali stosowanie kłopidogrelu plus ASA ponad 5 dni przed zabiegiem. Częstość występowania krwawień u pacjentów, którzy stosowali leczenie w ciągu 5 dni od pomostowania aortalno-wieńcowego, wynosiła 9,6% w grupie otrzymującej kłopidogrel plus ASA oraz 6,3% w grupie otrzymującej placebo i ASA.

W badaniu CLARITY wystąpiło ogólne zwiększenie liczby krwawień w grupie otrzymującej kłopidogrel plus ASA w porównaniu do grupy otrzymującej ASA w monoterapii. Częstość występowania dużych krwawień była podobna w obu grupach. Podobne wyniki uzyskano, porównując częstość występowania w podgrupach pacjentów w zależności od charakterystyki wyjściowej oraz rodzaju stosowanych leków fibrynolitycznych lub heparyny.

W badaniu COMMIT ogólny odsetek dużych krwawień pozamózgowych oraz krwawień mózgowych był mały i zbliżony w obu grupach.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli poniżej przedstawiono działania niepożądane występujące w czasie stosowania tylko kłopidogrelu, tylko ASA lub kłopidogrelu w połączeniu z ASA podczas badań klinicznych lub zgłaszane spontanicznie. Częstość ich występowania zdefiniowano następująco: często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Działania niepożądane dla poszczególnych układów i narządów wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

| Klasyfikacja układów i narządów | Często | Niezbyt często | Rzadko | Bardzo rzadko, częstość nieznana |
|--|---------------|---|---------------------------------------|--|
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | | Małopłytkowość, leukopenia, eozynofilia | Neutropenia, w tym ciężka neutropenia | Zakrzepowa plamica małopłytkowa (ang. <i>Thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP</i>) (patrz punkt 4.4), niewydolność szpiku kostnego *, niedokrwistość aplastyczna, pancytopenia, cytopenia dwuliniowa *, agranulocytoza, ciężka małopłytkowość, hemofilia nabyta A, granulocytopenia, niedokrwistość, niedokrwistość hemolityczna u pacjentów z niedoborem dehydrogenazy glukozo-6-fosforanowej (G6PD) * (patrz punkt 4.4) |
| Zaburzenia serca | | | | Zespół Kounisa (alergiczna dławica piersiowa związana ze skurczem naczyń wieńcowych/alergiczny zawał mięśnia sercowego) jako reakcja nadwrażliwości na kwas acetylosalicylowy* lub klopidogrel** |

| Klasyfikacja układów i narządów | Często | Niezbyt często | Rzadko | Bardzo rzadko, częstość nieznana |
|-------------------------------------|--------|---|--|--|
| Zaburzenia układu immunologicznego | | | | Wstrząs anafilaktyczny [*] , choroba posurowicza, reakcje rzekomoanafilaktyczne, reakcje krzyżowe nadwrażliwości na lek wśród tienopirydyn (takich jak tyklopidyna, prasugrel) (patrz punkt 4.4) ^{**} , autoimmunologiczny zespół insulinowy, który może prowadzić do ciężkiej hipoglikemii, szczególnie u pacjentów z podtypem HLA DRA4 (występującym częściej w populacji japońskiej) ^{**} , nasilenie objawów alergicznych alergii pokarmowej [*] |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | | | | Hipoglikemia [*] , dna moczanowa [*] (patrz punkt 4.4) |
| Zaburzenia psychiczne | | | | Omamy, stan dezorientacji |
| Zaburzenia układu nerwowego | | Krwawienie wewnątrzczaszkowe (opisywano przypadki śmiertelne, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku), bóle głowy, parestezje, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego | | Zaburzenia smaku, utrata smaku |
| Zaburzenia oka | | Krwawienia do oka (dospójwkowe, wewnątrzgałkowe, dosiatkówkowe) | | |
| Zaburzenia ucha i błędnika | | | Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego | Utrata słuchu [*] lub szumy uszne [*] |

| Klasyfikacja układów i narządów | Często | Niezbyt często | Rzadko | Bardzo rzadko, częstość nieznana |
|--|-------------------|-----------------------|---------------|---|
| Zaburzenia naczyniowe | Krwiak | | | Ciężki krwotok, krwotok z rany operacyjnej, zapalenie naczyń (w tym płamica Schönleina Henocha*), niedociśnienie tętnicze |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | Krwawienia z nosa | | | Krwawienie z dróg oddechowych (krwioplucie, krwotok płucny), skurcz oskrzeli, śródmiąższowe zapalenie płuc, niekardiogeny obrzęk płuc w przypadku przewlekłego stosowania oraz w związku z reakcją nadwrażliwości na kwas acetylosalicylowy*, eozynofilowe zapalenie płuc |

| | | | | |
|-----------------------------------|---|---|----------------------------------|---|
| <p>Zaburzenia żołądka i jelit</p> | <p>Krwotok z przewodu pokarmowego, biegunka, bóle brzucha, niestrawność</p> | <p>Owrdzenie żołądka i dwunastnicy, zapalenie błony śluzowej żołądka, wymioty, nudności, zaparcia, wzdęcie z oddawaniem gazów</p> | <p>Krwawienie pozaotrzewnowe</p> | <p>Krwotok z przewodu pokarmowego i pozaotrzewnowy prowadzący do zgonu, zapalenie trzustki. Zaburzenia górnego odcinka przewodu pokarmowego (zapalenie przełyku, owrdzenie przełyku, perforacja, nadżerkowe zapalenie błony śluzowej żołądka, nadżerkowe zapalenie błony śluzowej dwunastnicy; wrzód i (lub) perforacje żołądka i (lub) dwunastnicy)*; zaburzenia dolnego odcinka przewodu pokarmowego (wrzody jelita cienkiego [czczego i krętego] oraz grubego [okrężnicy i odbytnicy], zapalenie jelita grubego oraz perforacje jelit)*; objawy ze strony górnego odcinka przewodu pokarmowego*, takie jak ból żołądka (patrz punkt 4.4); wspomniane działania ze strony przewodu pokarmowego związane ze stosowaniem ASA mogą (lub nie) wiązać się z występowaniem krwotoku oraz mogą występować u pacjentów stosujących kwas acetylosalicylowy w dowolnej dawce oraz u pacjentów z objawami ostrzegawczymi lub</p> |
|-----------------------------------|---|---|----------------------------------|---|

| Klasyfikacja układów i narządów | Często | Niezbyt często | Rzadko | Bardzo rzadko, częstość nieznana |
|--------------------------------------|--------|----------------|--------|--|
| | | | | występującymi wcześniej ciężkimi zaburzeniami przewodu pokarmowego lub bez*. Zapalenie jelita grubego (w tym wrzodziejące lub limfocytowe zapalenie jelita grubego), zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, ostre zapalenie trzustki jako reakcja nadwrażliwości na kwas acetylosalicylowy* |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | | | | Ostra niewydolność wątroby, uszkodzenie wątroby, głównie komórek wątrobowych*, zapalenie wątroby, podwyższenie aktywności enzymów wątrobowych*, nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby, przewlekłe zapalenie wątroby* |

| Klasyfikacja układów i narządów | Często | Niezbyt często | Rzadko | Bardzo rzadko, częstość nieznana |
|---|---------------|---|---------------|--|
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | Siniaki | Wysypka, świąd, krwawienie do skóry (plamica) | | Pęcherzowe zapalenie skóry (toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, ostra uogólniona osutka krostkowa (ang. <i>acute generalised exanthematous pustulosis, AGEP</i>)), obrzęk naczynioruchowy, zespół nadwrażliwości wywołany lekami, wysypka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (zespół DRESS), wysypka rumieniowa lub złuszczająca, pokrzywka, wyprysk, liszaj płaski, wysypka* |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi | | | Ginekomastia | |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | | | | Krwawienia w obrębie układu mięśniowo-szkieletowego (krwawienia dostawowe), zapalenie stawów, bóle stawów, bóle mięśniowe |

| Klasyfikacja układów i narządów | Często | Niezbyt często | Rzadko | Bardzo rzadko, częstość nieznana |
|---|------------------------------|---|--------|---|
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | | Krwiomocz | | Niewydolność nerek*, ostre zaburzenia czynności nerek (szczególnie u pacjentów z istniejącymi wcześniej zaburzeniami czynności nerek, dekompensacją serca, zespołem nerczycowym lub po równoczesnym stosowaniu diuretyków)*, kłębuszkowe zapalenie nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Krwawienie w miejscu wkłucia | | | Gorączka, obrzęk* |
| Badania diagnostyczne | | Wydłużenie czasu krwawienia, zmniejszenie liczby neutrofilii, zmniejszenie liczby płytek krwi | | |

* Informacje opisywane w doniesieniach dotyczących ASA z częstością występowania „nieznana”.

** Informacje odnoszące się do kłopidogrelu z częstością występowania „nieznana”.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Kłopidogrel

Przedawkowanie w następstwie podawania kłopidogrelu może prowadzić do wydłużenia czasu krwawienia i wynikających z tego powikłań w postaci krwawień. W przypadku zaobserwowania krwawień należy rozważyć zastosowanie odpowiedniego leczenia. Nie znaleziono antidotum na farmakologiczne działanie kłopidogrelu. Jeśli wymagana jest szybka korekcja wydłużonego czasu krwawienia, to przetoczenie masy płytkowej może odwrócić działanie kłopidogrelu.

ASA

Umiarkowane zatrucie prowadzi do pojawienia się następujących objawów: zawroty głowy, bóle głowy, szumy uszne, stan dezorientacji oraz objawy ze strony przewodu pokarmowego (nudności, wymioty i ból żołądka).

Ciężkie zatrucie prowadzi do powstania poważnych zaburzeń równowagi kwasowo-zasadowej. Hiperwentylacja w początkowym okresie prowadzi do kwasicy oddechowej. Następnie rozwija się kwasica oddechowa w wyniku zahamowania aktywności ośrodka oddechowego. Obecność salicylanów prowadzi również do kwasicy metabolicznej. Ponieważ dzieci i niemowlęta często zgłaszają się dopiero w późnej fazie zatrucia, zwykle stwierdza się u nich rozwiniętą kwasicę.

Mogą pojawić się również następujące objawy: hipertermia i pocenie się prowadzące do odwodnienia, niepokój psychoruchowy, drgawki, omamy i hipoglikemia. Depresyjny wpływ na układ nerwowy może prowadzić do śpiączki, zapaści sercowo-naczyniowej i zatrzymania oddychania. Śmiertelna dawka kwasu acetylosalicylowego wynosi 25–30 g. Stężenia salicylanu w osoczu przekraczające 300 mg/l (1,67 mmol/l) sugerują zatrucie.

Ze względu na aktywność farmakologiczną kłopidogrelu i ASA przedawkowanie skojarzonego produktu leczniczego, który zawiera ASA i kłopidogrel, może być związane z nasileniem krwawienia i w następstwie powikłaniami krwotocznymi.

Niekardiogeny obrzęk płuc może wystąpić w związku z ostrym lub przewlekłym przedawkowaniem kwasu acetylosalicylowego (patrz punkt 4.8).

W przypadku przyjęcia toksycznej dawki konieczna jest hospitalizacja. W razie zatrucia o umiarkowanym nasileniu można podjąć próbę wywołania wymiotów, a w razie jej niepowodzenia wskazane jest płukanie żołądka. Podaje się wówczas węgiel aktywowany (substancja adsorbująca) i siarczan sodu (środek przeczyszczający). Wskazana jest alkalizacja moczu (250 mmol wodorowęglanu sodu przez 3 godziny) przy jednoczesnym monitorowaniu pH moczu. Preferowanym sposobem leczenia ciężkiego zatrucia jest hemodializa. Pozostałe objawy działania toksycznego należy leczyć objawowo.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: grupa: kod ATC: leki przeciwzakrzepowe, leki hamujące agregację płytek z wyłączeniem heparyny, kod ATC: B01AC30.

Mechanizm działania

Kłopidogrel jest prolekiem, a jeden z jego metabolitów jest inhibitorem agregacji płytek. W celu powstania czynnego metabolitu hamującego agregację płytek krwi kłopidogrel musi ulec przemianom metabolicznym przy udziale enzymów CYP450. Powstały czynny metabolit wybiórczo hamuje wiązanie difosforanu adenozy (ADP) z jego receptorem płytkowym P2Y₁₂, dzięki czemu zahamowana jest dalsza aktywacja kompleksu glikoprotein GPIIb/IIIa za pośrednictwem ADP, co hamuje agregację płytek krwi. Opisane działanie jest nieodwracalne; w konsekwencji płytki poddane działaniu czynnego metabolitu kłopidogrelu pozostają unieczynnione przez resztę swojego życia (około 7–10 dni), a powrót prawidłowej czynności płytek krwi występuje z szybkością zgodną z obrotem płytek w ustroju. Kłopidogrel hamuje również agregację płytek indukowaną przez agonistów innych niż ADP, blokując wzmożenie aktywacji płytek przez uwolniony ADP.

Ponieważ czynny metabolit powstaje przy udziale enzymów CYP450, wykazujących polimorfizm lub ulegających zahamowaniu przez inne leki, nie u wszystkich pacjentów udaje się osiągnąć odpowiednie zahamowanie aktywności płytek krwi.

Działanie farmakodynamiczne

Klopidogrel podawany w powtarzanych dawkach 75 mg na dobę powoduje od pierwszego dnia znaczne zahamowanie indukowanej przez ADP agregacji płytek, które stopniowo narasta i osiąga stan równowagi między dniem 3. a dniem 7. W stanie równowagi średni poziom hamowania obserwowany po dawce 75 mg na dobę wynosił między 40% a 60%. Agregacja płytek i czas krwawienia stopniowo powracają do wartości początkowych, zazwyczaj w ciągu 5 dni po zaprzestaniu leczenia.

Kwas acetylosalicylowy hamuje agregację płytek krwi przez nieodwracalne zahamowanie cyklooksygenazy prostaglandyn, a w wyniku tego hamuje powstawanie tromboksanu A₂ indukującego agregację płytek i skurcz naczyń krwionośnych. Działanie to utrzymuje się przez cały okres życia płytki krwi.

Dane doświadczalne sugerują możliwość hamowania przez ibuprofen wpływu małych dawek kwasu acetylosalicylowego na agregację płytek krwi w przypadku jednoczesnego podawania obu leków. W jednym z badań po podaniu pojedynczej dawki ibuprofenu 400 mg w ciągu 8 godzin przed lub w ciągu 30 minut po podaniu ASA w postaci farmaceutycznej o natychmiastowym uwalnianiu (81 mg) odnotowano osłabienie wpływu ASA na powstawanie tromboksanu lub agregację płytek. Jednak z uwagi na ograniczenia wspomnianych badań oraz wątpliwości związane z ekstrapolacją danych uzyskanych *ex vivo* do warunków klinicznych sformułowanie jednoznacznych wniosków dotyczących regularnego stosowania ibuprofenu nie jest możliwe, a kliniczne następstwa interakcji w przypadku doraźnego podawania ibuprofenu są mało prawdopodobne.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność jednoczesnego podawania klopidogrelu i ASA oceniano w trzech badaniach prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z udziałem ponad 61 900 pacjentów, tj. badania CURE, CLARITY i COMMIT, porównujące klopidogrel w skojarzeniu z ASA do ASA w monoterapii. Oba rodzaje terapii podawano w skojarzeniu z innymi standardowymi rodzajami leczenia.

W badaniu CURE uczestniczyło 12 562 pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST (niestabilna dławica piersiowa lub zawał mięśnia sercowego bez załamka -Q-), którzy zgłosili się w ciągu 24 godzin od początku ostatniego epizodu bólu w klatce piersiowej lub objawów sugerujących niedokrwienie mięśnia sercowego. Wymaganym kryterium była obecność zmian w EKG odpowiadających świeżemu niedokrwieniu albo podwyższenie aktywności enzymów wskaźnikowych serca lub stężenia troponiny I bądź T przewyższające co najmniej dwa razy górną granicę normy. Pacjentów losowo przydzielano do grup otrzymujących klopidogrel (dawka nasycająca 300 mg, a następnie 75 mg/dobę, N = 6259) w skojarzeniu z ASA (75–325 mg raz na dobę) lub ASA w monoterapii (75–325 mg raz na dobę, N = 6303), w obu przypadkach w połączeniu z innymi standardowymi sposobami leczenia. Czas trwania leczenia wynosił do jednego roku. W badaniu CURE, 823 (6,6%) pacjentów otrzymywało równocześnie antagonistów receptora GPIIb/IIIa. Heparyny podawano u ponad 90% pacjentów, a jednoczesne stosowanie heparyn nie wpływało znacząco na względną częstość występowania krwawień między grupą otrzymującą klopidogrel z ASA a grupą otrzymującą ASA w monoterapii.

Liczba pacjentów, u których wystąpił pierwszorzędowy punkt końcowy [zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (ang. *Cardiovascular, CV*), zawał mięśnia sercowego (ang. *Myocardial Infarction, MI*) lub udar] wynosiła 582 (9,3%) w grupie otrzymującej klopidogrel z ASA i 719 (11,4%) w grupie leczonej ASA w monoterapii, co odpowiadało względnemu zmniejszeniu ryzyka (ang. *Relative Risk Reduction, RRR*) dla grupy leczonej klopidogrelem i ASA o 20% (95% CI: 10%–28%; p = 0,00009) [względne zmniejszenie ryzyka wynosiło 17% w przypadku pacjentów leczonych zachowawczo, 29% w przypadku pacjentów poddanych przezskórnej angioplastyce naczyń wieńcowych (ang. *Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty, PTCA*) z zastosowaniem stentu lub bez oraz 10% u pacjentów poddanych zabiegom pomostowania aortalno-wieńcowego (ang. *Coronary Artery Bypass Graft, CABG*)]. Leczenie zapobiegało występowaniu nowych zdarzeń sercowo-naczyniowych (pierwszorzędowy punkt końcowy), a względne zmniejszenie ryzyka wynosiło 22% (CI: 8,6, 33,4),

32% (CI: 12,8, 46,4), 4% (CI: -26,9, 26,7), 6% (CI: -33,5, 34,3) i 14% (CI: -31,6, 44,2) odpowiednio w przedziałach badania między miesiącami 0–1, 1–3, 3–6, 6–9 i 9–12. Z tego względu po 3 miesiącach leczenia nie obserwowano dalszego zwiększania się korzyści wynikających ze stosowania kłopidogrelu z ASA, podczas gdy utrzymywało się ryzyko krwawienia (patrz punkt 4.4).

Stosowanie kłopidogrelu w badaniu CURE wiązało się z mniejszą potrzebą zastosowania leczenia trombolitycznego (RRR = 43,3%, CI: 24,3%, 57,5%) i inhibitorów GPIIb/IIIa (RRR = 18,2%, CI: 6,5%, 28,3%).

Liczba pacjentów, u których wystąpił równorzędny pierwszorzędowy punkt końcowy (zgon z przyczyn CV, MI, udar lub niedokrwienie odporne na leczenie) wynosiła 1035 (16,5%) w grupie leczonej kłopidogrelem i ASA oraz 1187 (18,8%) w grupie ASA, co odpowiadało względnemu zmniejszeniu ryzyka dla grupy leczenia skojarzonego o 14% (95% CI: 6%–21%, $p = 0,0005$). Opisane korzystne działanie spowodowane było głównie statystycznie znamiennej zmniejszeniem częstości występowania MI [287 (4,6%) w grupie otrzymującej kłopidogrel w skojarzeniu z ASA i 363 (5,8%) w grupie ASA]. Nie obserwowano wpływu na częstość powtórnej hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej.

Wyniki uzyskane w populacjach o różnych charakterystykach (np. niestabilna dławica piersiowa lub zawał mięśnia sercowego bez załamka -Q-, poziomy ryzyka od niskiego do wysokiego, cukrzyca, potrzeba wykonania rewaskularyzacji, wiek, płeć itd.) były zgodne z wynikami pierwotnej analizy. Szczególnie w analizie post-hoc obejmującej 2172 pacjentów (17% uczestników badania CURE), u których wszczepiono stenty (badanie Stent-CURE), dane wskazywały na znamienne RRR o 26,2% na korzyść kłopidogrelu względem placebo w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego (zgon z przyczyn CV, MI, udar), a także stwierdzono znamienne RRR o 23,9% w odniesieniu do równorzędnego pierwszorzędowego punktu końcowego (zgon z przyczyn CV, MI, udar lub niedokrwienie odporne na leczenie). Ponadto profil bezpieczeństwa kłopidogrelu w tej podgrupie pacjentów nie budził szczególnych zastrzeżeń. Wyniki uzyskane w tej szczególnej grupie pacjentów były zgodne z obserwowanymi w całym badaniu.

U pacjentów z ostrym MI z uniesieniem odcinka ST bezpieczeństwo stosowania i skuteczność kłopidogrelu oceniano w 2 badaniach randomizowanych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z grupami kontrolnymi otrzymującymi placebo, tj. CLARITY i COMMIT.

W badaniu CLARITY uczestniczyło 3491 pacjentów, u których w ciągu ostatnich 12 godzin wystąpił MI z uniesieniem odcinka ST i zakwalifikowanych do leczenia trombolitycznego. Uczestnicy badania otrzymywali kłopidogrel (dawka nasycająca 300 mg, a następnie 75 mg/dobę, $n = 1752$) z ASA lub ASA w monoterapii ($n = 1739$) (dawka nasycająca 150 do 325 mg, a następnie 75 do 162 mg/dobę), lek fibrynolityczny i, jeżeli wskazane, heparynę. Pacjenci byli obserwowani przez 30 dni. Pierwszorzędowym punktem końcowym było wystąpienie łącznego zdarzenia w postaci zamknięcia światła tętnicy związanej z zawałem w angiogramie uzyskanym przed wypisem ze szpitala, zgonu lub powtórnego zawału mięśnia sercowego przed wykonaniem angiografii naczyń wieńcowych. U pacjentów, którzy nie mieli wykonanej angiografii, pierwszorzędowym punktem końcowym był zgon lub powtórny zawał mięśnia sercowego do 8 dni lub do wypisu ze szpitala. Badana populacja obejmowała 19,7% kobiet oraz 29,2% pacjentów w wieku ≥ 65 lat. Ogółem 99,7% pacjentów otrzymywało leki fibrynolityczne (swoiste dla fibryny: 68,7%, nieswoiste dla fibryny: 31,1%), 89,5% heparynę, 78,7% leki beta-adrenolityczne, 54,7% inhibitory ACE, a 63% statyny.

Pierwszorzędowy punkt końcowy badania osiągnęło piętnaście procent (15,0%) pacjentów w grupie otrzymującej kłopidogrel z ASA i 21,7% w grupie otrzymującej ASA w monoterapii, co odpowiadało bezwzględnej zmniejszeniu ryzyka o 6,7% i zmniejszeniu o 36% ilorazu szans wystąpienia punktu końcowego na korzyść kłopidogrelu (95% CI: 24, 47%; $p < 0,001$), wywołane głównie zmniejszeniem występowania zamkniętych tętnic związanych z zawałem. Korzyści te występowały zgodnie we wszystkich uprzednio wyszczególnionych podgrupach obejmujących wiek i płeć pacjentów, umiejscowienie zawału oraz typ stosowanego leku fibrynolitycznego lub heparyny.

W badaniu COMMIT o modelu czynnikowym 2×2 grupy uczestniczyło 45 852 pacjentów, u których w ciągu ostatnich 24 godzin wystąpiły objawy sugerujące MI z potwierdzającymi je zmianami w EKG (tzn. uniesienie odcinka ST, obniżenie odcinka ST lub blok lewej odnogi pęczka Hisa). Pacjenci otrzymywali kłopidogrel (75 mg/dobę, n = 22 961) w skojarzeniu z ASA (162 mg/dobę) lub ASA w monoterapii (162 mg/dobę, n = 22 891) przez 28 dni lub do wypisu ze szpitala. Równorzędnym punktem końcowym był zgon z jakiegokolwiek przyczyny oraz pierwsze wystąpienie ponownego zawału, udaru mózgu lub zgon. Badana populacja obejmowała 27,8% kobiet, 58,4% pacjentów w wieku ≥60 lat (26% ≥70 lat) i 54,5% pacjentów otrzymujących leki fibrynolityczne.

Kłopidogrel w skojarzeniu z ASA znamienne zmniejszał ryzyko względne zgonu z jakiegokolwiek przyczyny o 7% (p = 0,029) oraz łącznie względne ryzyko ponownego zawału, udaru mózgu i zgonu o 9% (p = 0,002), co odpowiadało bezwzględnemu zmniejszeniu odsetka odpowiednio o 0,5% i 0,9%. Korzyści te obserwowano już w ciągu 24 godzin i występowały one bez względu na wiek, płeć oraz stosowanie lub niestosowanie leków fibrynolitycznych.

Deeskalacja leczenia inhibitorami receptora P2Y₁₂ w ostrym zespole wieńcowym

Na podstawie danych klinicznych uzyskanych w dwóch randomizowanych badaniach sponsorowanych przez badaczy (ISS) — TOPIC i TROPICAL-ACS — oceniano przejście z silniejszego inhibitora receptora P2Y₁₂ na kłopidogrel w skojarzeniu z aspiryną po ostrej fazie ostrego zespołu wieńcowego (ang. *Acute Coronary Syndrome, ACS*).

W kluczowych badaniach klinicznych nad silniejszymi inhibitorami receptora P2Y₁₂ kliniczne korzyści tikagreloru i prasugrelu są związane ze znacznym zmniejszeniem nawracających incydentów niedokrwiennych (w tym ostrej i podostrej zakrzepicy w stencie, zawału mięśnia sercowego, pilnej rewaskularyzacji). Chociaż korzystne działanie związane z incydentami niedokrwiennymi było stałe przez cały pierwszy rok, większe zmniejszenie występowania nawrotu incydentu niedokrwiennego po ACS obserwowano w pierwszych dniach po rozpoczęciu leczenia. Z kolei analizy *post-hoc* wykazały statystycznie istotny wzrost ryzyka krwawienia związanego z przyjmowaniem silniejszych inhibitorów receptora P2Y₁₂, występującego głównie w fazie podtrzymującej, po pierwszym miesiącu stosowania po wystąpieniu ACS. Badania TOPIC i TROPICAL-ACS zostały zaprojektowane, aby zbadać, jak ograniczyć przypadki krwawienia przy zachowaniu skuteczności.

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

Randomizowane badanie otwarte obejmowało pacjentów po ostrym zespole wieńcowym wymagających przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI). Pacjenci przyjmujący aspirynę i silniejszy inhibitor receptora P2Y₁₂, u których nie wystąpiły działania niepożądane w ciągu miesiąca, zostali przydzieleni do przejścia na ustaloną dawkę aspiryny z kłopidogrelem (deeskalacja podwójnego leczenia przeciwplateletowego — DAPT, ang. *dual antiplatelet therapy*) lub kontynuowali dotychczasowy schemat dawkowania leków (niezmienione leczenie DAPT).

Łącznie 645 z 646 pacjentów z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI) lub bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI) lub niestabilną dławicą piersiową zostało poddanych analizie (deeskalacja DAPT (n = 322); niezmienione DAPT (n = 323)). 316 pacjentów (98,1%) w grupie stosującej deeskalację DAPT i 318 pacjentów (98,5%) w grupie stosującej niezmienione DAPT zostało objętych rocznym okresem obserwacji. Mediana okresu obserwacji dla obydwu grup wynosiła 359 dni. Charakterystyki badanych kohort były podobne w obydwu grupach.

U 43 pacjentów (13,4%) znajdujących się w grupie stosującej deeskalację leczenia DAPT i u 85 pacjentów (26,3%) w grupie stosującej niezmienione leczenie DAPT (p < 0,01) wystąpił pierwszorzędowy punkt końcowy, który obejmował wystąpienie łącznego zdarzenia w postaci zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, udaru, pilnej rewaskularyzacji i wystąpienia w ciągu roku po ACS krwawienia stopnia ≥2 według kryteriów BARC (Akademickie Konsorcjum Badawcze ds. krwawienia; ang. *Bleeding Academic Research Consortium*). Ta statystycznie istotna różnica wynikała głównie z mniejszej liczby przypadków krwawienia, przy czym nie stwierdzono różnic w punktach końcowych dotyczących niedokrwienia (p = 0,36), natomiast krwawienie stopnia ≥2 według kryteriów BARC występowało rzadziej w grupie stosującej deeskalację DAPT (4,0%) w porównaniu z 14,9%

w grupie niezmienionego DAPT ($p < 0,01$). Przypadki krwawienia zdefiniowane jako krwawienia wszystkich stopni według kryteriów BARC wystąpiły u 30 pacjentów (9,3%) w grupie stosującej deeskalację DAPT i u 76 pacjentów (23,5%) w grupie niezmienionego DAPT ($p < 0,01$).

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

Randomizowane badanie otwarte obejmowało 2610 pacjentów z obecnymi biomarkerami ostrych zespołów wieńcowych po przeprowadzonej skutecznej PCI. Pacjenci zostali losowo przydzieleni albo do grupy otrzymującej przez pierwsze 14 dni prasugrel w dawce 5 lub 10 mg na dobę ($n = 1306$), albo do grupy otrzymującej przez pierwsze 7 dni prasugrel w dawce 5 lub 10 mg na dobę, w której następnie zastosowano deeskalację leczenia, podając od 8 do 14 dnia kłopidogrel w dawce 75 mg na dobę ($n = 1306$) w skojarzeniu z ASA (<100 mg na dobę). W 14 dniu przeprowadzono badanie czynności płytek krwi (PFT). Pacjenci przyjmujący tylko prasugrel kontynuowali jego przyjmowanie przez 11,5 miesiąca.

Pacjenci, u których zastosowano deeskalację terapii, zostali poddani badaniu oceniającemu wysoką reaktywność płytek (ang. *high platelet reactivity testing*, HPR). Jeśli HPR wynosiło ≥ 46 jednostek, pacjentom podawano ponownie prasugrel w dawce 5 lub 10 mg/dobę przez 11,5 miesiąca; jeśli HPR wynosiło < 46 jednostek, pacjenci kontynuowali przyjmowanie kłopidogrelu w dawce 75 mg/dobę przez 11,5 miesiąca. W związku z tym w grupie z przeprowadzoną deeskalacją leczenia znajdowali się pacjenci przyjmujący albo prasugrel (40%), albo kłopidogrel (60%). Wszyscy pacjenci kontynuowali przyjmowanie aspiryny i byli obserwowani przez okres jednego roku.

Pierwszorzędowy punkt końcowy (łączna częstość występowania zgonu z powodu przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego, udaru i wystąpienia krwawienia stopnia ≥ 2 według kryteriów BARC w ciągu 12 miesięcy) został osiągnięty, co potwierdziło równoważność leczenia. U 95 pacjentów (7%) w grupie, w której przeprowadzono deeskalację leczenia, oraz u 118 pacjentów (9%) w grupie kontrolnej (p równoważności = 0,0004) wystąpił punkt końcowy. Przeprowadzona deeskalacja leczenia nie skutkowała zwiększonym całkowitym ryzykiem wystąpienia incydentów niedokrwienych (2,5% w grupie z deeskalacją leczenia w porównaniu z 3,2% w grupie kontrolnej; p równoważności = 0,0115) ani wystąpieniem kluczowego drugorzędowego punktu końcowego, którym było krwawienie stopnia ≥ 2 według kryteriów BARC (5% w grupie z deeskalacją leczenia w porównaniu z 6% w grupie kontrolnej; $p = 0,23$). Skumulowana częstość występowania wszystkich przypadków krwawienia (stopnia od 1 do 5 według kryteriów BARC) wynosiła 9% (114 przypadków) w grupie z deeskalacją leczenia w porównaniu z 11% (137 przypadków) w grupie kontrolnej ($p = 0,14$).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań referencyjnego produktu leczniczego zawierającego kłopidogrel/kwas acetylosalicylowy we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w przypadku leczenia miażdżycy tętnic wieńcowych (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Kłopidogrel:

Wchłanianie

Kłopidogrel jest szybko wchłaniany po doustnym podaniu pojedynczych i wielokrotnych dawek 75 mg na dobę. Maksymalne stężenie niezmienionego kłopidogrelu w osoczu, (wynoszące średnio około 2,2–2,5 ng/ml, po podaniu pojedynczej dawki doustnej 75 mg) osiągnięto około 45 minut po podaniu. Na podstawie wydalania z moczem metabolitów kłopidogrelu stwierdzono, że co najmniej 50% dawki ulega wchłonięciu.

Dystrybucja

Kłopidogrel oraz jego główny krążący (nieaktywny) metabolit wiążą się odwracalnie w warunkach *in vitro* z białkami osocza ludzkiego (odpowiednio 98% i 94%). Proces wiązania *in vitro* nie ulega wysyceniu w szerokim zakresie stężeń.

Metabolizm

Klopidogrel ulega nasilonym przemianom metabolicznym w wątrobie. W warunkach *in vitro* oraz *in vivo* klopidogrel jest metabolizowany zgodnie z dwoma głównymi szlakami metabolicznymi: w pierwszym udział biorą esterazy, hydrolizując klopidogrel do nieaktywnej pochodnej kwasu karboksylowego (85% metabolitów krążących we krwi), a w drugim szlaku przemian uczestniczą liczne cytochromy P450. W pierwszym etapie klopidogrel ulega przemianie do metabolitu przejściowego, tj. 2-okso-klopidogrelu. Dalsze przemiany metaboliczne polegają na przekształceniu 2-okso-klopidogrelu do czynnego metabolitu będącego pochodną tiolową klopidogrelu. Czynny metabolit jest tworzony głównie przez CYP2C19 przy udziale kilku innych enzymów CYP, takich jak: CYP1A2, CYP2B6 i CYP3A4. Czynny metabolit tiolowy, który wyizolowano w warunkach *in vitro*, szybko i nieodwracalnie wiąże się z receptorami płytek krwi, hamując w ten sposób agregację płytek.

Wartość C_{maks} czynnego metabolitu jest dwukrotnie większa po pojedynczej dawce nasycającej 300 mg klopidogrelu niż po 4 dniach leczenia podtrzymującego dawką 75 mg. Wartość C_{maks} występuje po około 30–60 minutach od przyjęcia dawki.

Eliminacja

Przez okres 120 godzin po doustnym podaniu klopidogrelu znakowanego izotopem węgla ^{14}C u ludzi, około 50% zostało wydalone z moczem, a około 46% z kałem. Okres półtrwania klopidogrelu po doustnym podaniu pojedynczej dawki 75 mg wynosi około 6 godzin. Okres półtrwania w fazie eliminacji dla głównego krążącego (nieaktywnego) metabolitu wynosił 8 godzin po podaniu pojedynczej dawki i dawek wielokrotnych.

Farmakogenetyka

CYP2C19 uczestniczy w powstawaniu zarówno czynnego metabolitu, jak i metabolitu pośredniego, tj. 2-okso-klopidogrelu. Farmakokinetyka i działanie przeciwplatekcyjne czynnego metabolitu klopidogrelu, oceniane na podstawie badań agregacji płytek *ex vivo*, wykazują zmienność uwarunkowaną genotypem CYP2C19.

Allel CYP2C19*1 odpowiada w pełni funkcjonującemu metabolizmowi, natomiast allele CYP2C19*2 i CYP2C19*3 są nieczynne. Allele CYP2C19*2 i CYP2C19*3 odpowiadają za większość przypadków słabego metabolizmu u osób rasy białej (85%) i osób rasy żółtej (99%). Inne allele związane z całkowitym lub częściowo zmniejszonym metabolizmem występują rzadziej i obejmują CYP2C19*4, *5, *6, *7 i *8. Pacjenci ze słabym metabolizmem posiadają dwa z wyżej wymienionych alleli związanych z utratą funkcji. Opublikowane dane dotyczące częstości występowania słabego metabolizmu CYP2C19 wskazują na około 2% w rasie białej, 4% w rasie czarnej i 14% w rasie żółtej. Dostępne są testy określające genotyp CYP2C19 pacjenta.

W badaniu przeprowadzonym metodą grup naprzemiennych, obejmującym 40 zdrowych ochotników, po 10 z każdej z czterech grup typu metabolizmu CYP2C19 (bardzo szybki, intensywny, pośredni i słaby), oceniano farmakokinetykę i działanie przeciwplatekcyjne przy użyciu schematu 300 mg, a następnie 75 mg/dobę oraz 600 mg, a następnie 150 mg/dobę, każdy podawany w sumie przez 5 dni (stan równowagi).

Nie stwierdzono istotnych różnic w ekspozycji na czynny metabolit i średniego zahamowania agregacji płytek (IPA) pomiędzy osobami z bardzo szybkim, intensywnym i pośrednim metabolizmem. U osób ze słabym metabolizmem ekspozycja na czynny metabolit była zmniejszona o 63–71% w porównaniu z osobami z intensywnym metabolizmem. Przy stosowaniu schematu 300 mg/75 mg działanie przeciwplatekcyjne było osłabione u osób ze słabym metabolizmem ze średnią IPA (5 μM ADP) wynoszącą 24% (24 godziny) i 37% (Dzień 5) w porównaniu do IPA 39% (24 godziny) i 58% (Dzień 5) u osób z intensywnym metabolizmem oraz 37% (24 godziny) i 60% (Dzień 5) u osób z pośrednim metabolizmem. Przy podawaniu osobom ze słabym metabolizmem schematu 600 mg/150 mg ekspozycja na czynny metabolit była większa niż przy schemacie 300 mg/75 mg. Dodatkowo wskaźnik IPA wynosił 32% (24 godziny) i 61% (Dzień 5), czyli więcej niż u osób ze słabym metabolizmem przyjmujących schemat 300 mg/75 mg i podobnie do innych grup metabolizmu CYP2C19 przyjmujących schemat 300 mg/75 mg. W badaniach klinicznych efektu leczenia nie ustalono optymalnego schematu dawkowania w tej populacji pacjentów.

Podobne do powyższych wyniki otrzymano w wyniku metaanalizy obejmującej 6 badań i 335 pacjentów leczonych kłopidogrelem w stanie równowagi, która wykazała, że ekspozycja na czynny metabolit była zmniejszona o 28% u pacjentów z pośrednim metabolizmem i o 72% u pacjentów ze słabym metabolizmem, natomiast hamowanie agregacji płytek (5 μ M ADP) było zmniejszone z różnicą w IPA wynoszącą, odpowiednio, 5,9% i 21,4%, w porównaniu do pacjentów z intensywnym metabolizmem.

Wpływ genotypu CYP2C19 na kliniczne wyniki leczenia kłopidogrelem nie był oceniany w prospektywnych randomizowanych i kontrolowanych badaniach. Przeprowadzono jednak liczne analizy retrospektywne w celu oceny tego wpływu u pacjentów leczonych kłopidogrelem, dla których znane były wyniki genotypowania: CURE (n = 2721), CHARISMA (n = 2428), CLARITY-TIMI 28 (n = 227), TRITON-TIMI 38 (n = 1477) oraz ACTIVE-A (n = 601), jak również liczne opublikowane badania kohortowe.

W badaniu TRITON-TIMI 38 oraz w trzech z badań kohortowych (Collet, Sibbing i Giusti) w połączonej grupie pacjentów ze średnim i słabym metabolizmem stwierdzono większy wskaźnik zdarzeń sercowo-naczyniowych (zgon, zawał mięśnia sercowego i udar) lub zakrzepicy w stencie w porównaniu do pacjentów z intensywnym metabolizmem.

W badaniu CHARISMA oraz w jednym z badań kohortowych (Simon) zwiększony wskaźnik zdarzeń zaobserwowano tylko u pacjentów ze słabym metabolizmem w porównaniu do pacjentów z intensywnym metabolizmem.

W badaniach CURE, CLARITY, ACTIVE-A oraz w jednym z badań kohortowych (Trenk) nie zaobserwowano zwiększenia częstości występowania zdarzeń względem statusu metabolizmu.

Żadna z tych analiz nie była odpowiednia, aby wykazać różnice w wynikach leczenia pacjentów ze słabym metabolizmem.

Szczególne grupy pacjentów

Farmakokinetyka czynnego metabolitu kłopidogrelu nie jest znana w tych szczególnych grupach pacjentów.

Zaburzenia czynności nerek

Stopień zahamowania agregacji płytek indukowanej ADP po wielokrotnym podaniu kłopidogrelu w dawce 75 mg na dobę był niższy (25%) u pacjentów z ciężką chorobą nerek (klirens kreatyniny 5–15 ml/min) niż u zdrowych ochotników, jednak wydłużenie czasu krwawienia było podobne do obserwowanego u zdrowych ochotników, którym podawano kłopidogrel w dawce 75 mg na dobę. Wszyscy pacjenci wykazywali ponadto dobrą tolerancję kliniczną.

Zaburzenia czynności wątroby

Stopień zahamowania agregacji płytek indukowanej ADP po 10 dniach doustnego stosowania kłopidogrelu w dawce 75 mg na dobę u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby był podobny do wyników obserwowanych u osób zdrowych. Także stopień wydłużenia czasu krwawienia był podobny w obu grupach.

Rasa

Częstość występowania alleli CYP2C19 wpływających na średni lub słaby metabolizm za pośrednictwem CYP2C19 wykazuje zmienność uwarunkowaną rasą/grupami etnicznymi (patrz Farmakogenetyka). Z uwagi na ograniczoną ilość danych dostępnych w piśmiennictwie niemożliwe jest określenie wpływu genotypów CYP na wyniki kliniczne leczenia kłopidogrelem w populacji azjatyckiej.

Kwas acetylosalicylowy (ASA):

Wchłanianie

ASA obecny w produkcie Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan ulega po wchłonięciu hydrolizie do kwasu salicylowego. Stężenie w osoczu kwasu salicylowego osiąga wartości maksymalne w ciągu 1 godziny od podania, a po 1,5–3 godzinach stężenia w osoczu są praktycznie nieoznaczalne.

Dystrybucja

ASA w niewielkim stopniu wiąże się z białkami osocza, a pozorna objętość dystrybucji przyjmuje niskie wartości (10 l). Kwas salicylowy, będący metabolitem ASA, wiąże się w dużym stopniu z białkami osocza, ale wiązanie zależne jest od stężenia metabolitu (nieliniowe). Przy małych stężeniach (<100 µg/ml) około 90% kwasu salicylowego związane jest z albuminami. Kwas salicylowy ulega dystrybucji do wszystkich tkanek i płynów ustrojowych, włączając ośrodkowy układ nerwowy, mleko kobiet karmiących piersią i tkanki płodu.

Metabolizm i eliminacja

ASA obecny w produkcie Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan ulega szybkiej hydrolizie w osoczu do kwasu salicylowego, a okres półtrwania dla ASA w dawkach od 75 do 100 mg wynosi 0,3–0,4 godziny. Kwas salicylowy ulega głównie sprzęganiu w wątrobie z wytworzeniem kwasu salicylurowego, fenolowej i acylowej pochodnej kwasu glukuronowego oraz wielu innych metabolitów o mniejszym znaczeniu. Okres półtrwania kwasu salicylowego obecnego w produkcie Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan wynosi około 2 godzin. Metabolizm kwasu salicylowego ma charakter wysycalny, a całkowity klirens zmniejsza się w dużych stężeniach w surowicy w wyniku ograniczonej zdolności wątroby do wytwarzania kwasu salicylurowego i fenylosalicylanu glukuronidu. Okres półtrwania w osoczu może zwiększyć się do 20 godzin po przyjęciu dawek toksycznych (10–20 g). Po podaniu dużych dawek ASA proces eliminacji kwasu salicylowego przyjmuje kinetykę reakcji zerowego rzędu (tzn. szybkość eliminacji przyjmuje wartości stałe w odniesieniu do stężeń w osoczu), a wartość pozornego okresu półtrwania wynosi 6 godzin lub więcej. Wydalanie niezmienionej substancji czynnej przez nerki zależy od pH moczu. W przypadku wzrostu pH powyżej 6,5 klirens nerkowy wolnego kwasu salicylowego zwiększa się z <5% do >80%. Po podaniu dawek terapeutycznych około 10% dawki wydalane jest z moczem w postaci kwasu salicylowego, 75% jako kwas salicylurowy, a odpowiednio 10% jako fenologlukuronid i 5% jako acyloglukuronid kwasu salicylowego.

Uwzględniając właściwości farmakokinetyczne i metabolizm obu substancji czynnych, istnienie interakcji farmakokinetycznych istotnych z klinicznego punktu widzenia jest mało prawdopodobne.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Klopidogrel

Podczas badań nieklinicznych u szczura i pawiana najczęściej obserwowanymi objawami były zmiany w wątrobie. Występowały one po dawkach odpowiadających co najmniej 25-krotnej ekspozycji spotykanej u ludzi otrzymujących dawkę kliniczną 75 mg/dobę i były konsekwencją oddziaływania na wątrobowe enzymy metabolizujące. Nie obserwowano wpływu na wątrobowe enzymy metabolizujące u ludzi otrzymujących klopidogrel w dawce terapeutycznej.

Po bardzo dużych dawkach odnotowano także u szczura i pawiana złą tolerancję klopidogrelu (zapalenie błony śluzowej żołądka, nadżerki błony śluzowej żołądka i (lub) wymioty).

Nie stwierdzono działania rakotwórczego klopidogrelu podawanego przez 78 tygodni myszom i przez 104 tygodni szczurom w dawkach do 77 mg/kg na dobę (co odpowiadało ekspozycji przekraczającej co najmniej 25-krotnie stopień ekspozycji u ludzi otrzymujących dawkę kliniczną 75 mg/dobę).

Klopidogrel poddany licznym badaniom genotoksyczności w warunkach *in vitro* oraz *in vivo* nie wykazywał działania genotoksycznego.

Klopidogrel nie wywierał wpływu na płodność samców i samic szczurów i nie wykazywał działania teratogennego u szczurów i królików. Klopidogrel podawany szczurom w okresie laktacji powodował niewielkie opóźnienie w rozwoju potomstwa. Specjalne badania farmakokinetyczne przeprowadzone przy użyciu znakowanego radioaktywnie klopidogrelu wykazały, że związek macierzysty lub jego metabolity są wydzielane do mleka. Nie można zatem wykluczyć działania bezpośredniego (niewielkiej toksyczności) lub pośredniego (pogorszenie smaku).

Kwas acetylosalicylowy

Badania toksyczności po podaniu pojedynczej dawki wykazały małą toksyczność ASA stosowanego doustnie. W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym stwierdzono dobrą tolerancję dawek dobowych do 200 mg/kg u szczurów. Psy wykazują większą podatność na działanie toksyczne ASA, prawdopodobnie ze względu na dużą podatność psowatych na indukcję owrzodzeń pod wpływem NLPZ. Nie stwierdzono danych wskazujących na działanie genotoksyczne lub klastogenne ASA. Jakkolwiek nie przeprowadzono formalnych badań rakotwórczości ASA, wykazano jednak, że nie indukuje on rozwoju nowotworów.

Badania toksycznego wpływu na reprodukcję wykazały działanie teratogenne ASA u kilku gatunków zwierząt laboratoryjnych.

W badaniach na zwierzętach podanie inhibitora syntezy prostaglandyn prowadziło do zwiększenia odsetka śmiertelności przed- i poimplantacyjnej oraz śmiertelności zarodków (płodów). U zwierząt, którym podawano inhibitor syntezy prostaglandyn w okresie organogenezy, opisywano także wzrost częstości występowania różnych wad rozwojowych, w tym wad układu sercowo-naczyniowego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna
Laktoza
Kroskarmeloza sodowa
Hydroksypropyloceluloza
Krzemionka koloidalna bezwodna
Talk
Olej rycynowy uwodorniony
Skrobia żelowana
Kwas stearynowy
Żelaza tlenek żółty (E172)

Otoczka

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/75 mg tabletki powlekane

Hypromeloza
Triacetyna
Talk
Poli(alkohol winylowy) (częściowo zhydrolizowany)
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Glicerolu monokaprylokaprynian (E422)
Sodu laurylosiarczan

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg tabletki powlekane

Hypromeloza

Triacetyna

Talk

Poli(alkohol winylowy) (częściowo zhydrolizowany)

Tytanu dwutlenek (E171)

Czerwień allura AC (E129)

Glicerolu monokaprylokaprynian (E422)

Sodu laurylosiarczan

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Pęcherze: 2 lata

Butelki: 15 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry aluminiowe z warstwą pochłaniającą wilgoć zawierające 28 lub 30 tabletek powlekanych.

Perforowane, podzielne na dawki pojedyncze blistry aluminiowe z warstwą pochłaniającą wilgoć zawierające 28 lub 30 tabletek powlekanych.

Butelki z HDPE z białą, nieprzezroczystą zakrętką polipropylenową oraz uszczelnieniem indukcyjnym z aluminium i środkiem pochłaniającym wilgoć zawierające 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Mylan Pharmaceuticals Limited

Damastown Industrial Park,

Mulhuddart, Dublin 15,

DUBLIN

Irlandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/75 mg tabletki powlekane

EU/1/19/1395/001 – Pudełka tekturowe zawierające 28 tabletek powlekanych w blistrach z aluminium

EU/1/19/1395/002 – Pudełka tekturowe zawierające 30 tabletek powlekanych w blistrach z aluminium
EU/1/19/1395/003 – Pudełka tekturowe zawierające 28 x 1 tabletek powlekanych w blistrach z aluminium podzielnych na dawki pojedyncze
EU/1/19/1395/004 – Pudełka tekturowe zawierające 30 x 1 tabletek powlekanych w blistrach z aluminium podzielnych na dawki pojedyncze
EU/1/19/1395/005 – Pudełka tekturowe zawierające 100 tabletek powlekanych w butelkach z HDPE

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg tabletki powlekane

EU/1/19/1395/006 - Pudełka tekturowe zawierające 28 tabletek powlekanych w blistrach z aluminium
EU/1/19/1395/007 - Pudełka tekturowe zawierające 30 tabletek powlekanych w blistrach z aluminium
EU/1/19/1395/008 - Pudełka tekturowe zawierające 28 x 1 tabletek powlekanych w blistrach z aluminium podzielnych na dawki pojedyncze
EU/1/19/1395/009 - Pudełka tekturowe zawierające 30 x 1 tabletek powlekanych w blistrach z aluminium podzielnych na dawki pojedyncze
EU/1/19/1395/010 - Pudełka tekturowe zawierające 100 tabletek powlekanych w butelkach z HDPE

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 09 styczeń 2020

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/75 mg tabletki powlekane
klopidogrel/kwas acetylosalicylowy

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletki powlekana zawiera 75 mg klopidogrelu (w postaci wodorosiarczanu) i 75 mg kwasu acetylosalicylowego.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę.
Szczegółowe informacje znajdują się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki powlekana

Blistry

28 tabletek powlekanych

30 tabletek powlekanych

Blistry z podziałem na dawki pojedyncze

28 × 1 tabletek powlekanych

30 × 1 tabletek powlekanych

Butelki

100 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne

Nie połykać środka pochłaniającego wilgoć.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/19/1395/001 - 28 tabletek powlekanych w blistrach z aluminium
EU/1/19/1395/002 - 30 tabletek powlekanych w blistrach z aluminium
EU/1/19/1395/003 - 28 x 1 tabletek powlekanych w blistrach z aluminium podzielnych na dawki pojedyncze
EU/1/19/1395/004 - 30 x 1 tabletek powlekanych w blistrach z aluminium podzielnych na dawki pojedyncze
EU/1/19/1395/005 - 100 tabletek powlekanych w butelkach z HDPE

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

clopidogrel/acetylsalicylic acid mylan 75 mg/75 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**ETYKIETA NA BUTELKĘ****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/75 mg tabletki powlekane
klopidogrel/kwas acetylosalicylowy

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletki powlekana zawiera 75 mg klopidogrelu (w postaci wodorosiarczanu) i 75 mg kwasu acetylosalicylowego.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę.
Szczegółowe informacje znajdują się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

100 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne
Nie połykać środka pochłaniającego wilgoć.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/19/1395/005

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/75 mg tabletki

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg tabletki powlekane
klopidogrel/kwas acetylosalicylowy

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletki powlekana zawiera 75 mg klopidogrelu (w postaci wodorosiarczanu) i 100 mg kwasu acetylosalicylowego.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę i czerwień allura AC.
Szczegółowe informacje znajdują się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki powlekana

Blistry

28 tabletek powlekanych

30 tabletek powlekanych

Blistry z podziałem na dawki pojedyncze

28 × 1 tabletek powlekanych

30 × 1 tabletek powlekanych

Butelki

100 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne

Nie połykać środka pochłaniającego wilgoć.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/19/1395/006 - 28 tabletek powlekanych w blistrach z aluminium
EU/1/19/1395/007 - 30 tabletek powlekanych w blistrach z aluminium
EU/1/19/1395/008 - 28 x 1 tabletek powlekanych w blistrach z aluminium podzielnych na dawki pojedyncze
EU/1/19/1395/009 - 30 x 1 tabletek powlekanych w blistrach z aluminium podzielnych na dawki pojedyncze
EU/1/19/1395/010 - 100 tabletek powlekanych w butelkach z HDPE

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

clopidogrel/acetylsalicylic acid mylan 75 mg/100 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**ETYKIETA NA BUTELKĘ****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg tabletki powlekane
klopidogrel/kwas acetylosalicylowy

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletki powlekana zawiera 75 mg klopidogrelu (w postaci wodorosiarczanu) i 100 mg kwasu acetylosalicylowego.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę i czerwień allura AC.
Szczegółowe informacje znajdują się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

100 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne
Nie połykać środka pochłaniającego wilgoć.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/19/1395/010

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg tabletki

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/75 mg tabletki powlekane Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg tabletki powlekane klopidogrel/kwas acetylosalicylowy

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan
3. Jak przyjmować lek Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan i w jakim celu się go stosuje

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan zawiera klopidogrel i kwas acetylosalicylowy (ASA) i należy do grupy leków zwanych lekami przeciwplatek. Płytki krwi są bardzo małymi komórkami krwi, które zlepiają się ze sobą podczas krzepnięcia krwi. Zapobiegając zlepianiu płytek krwi w niektórych rodzajach naczyń krwionośnych (nazywanych tętnicami), leki przeciwplatekowe zmniejszają możliwość tworzenia się zakrzepów krwi (procesu, który nazywa się powikłaniami zakrzepowymi miażdżycy tętnic).

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan jest stosowany u dorosłych, aby zapobiec tworzeniu się w zmienionych miażdżycowo tętnicach zakrzepów, które mogą prowadzić do wystąpienia powikłań zakrzepowych miażdżycy (takich jak udar mózgu, zawał serca lub zgon).

Ze względu na przebyty rodzaj ciężkiego bólu w klatce piersiowej nazywany „niestabilną dławicą piersiową” lub zawał serca (zawał mięśnia sercowego) lekarz przepisał Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan zamiast dwóch oddzielnych leków, tj. klopidogrelu i ASA, aby zapobiec powstawaniu zakrzepów krwi. Leczenie opisanych dolegliwości mogło wymagać wprowadzenia przez lekarza stentu do zatkanej lub zwężonej tętnicy, aby przywrócić skuteczny przepływ krwi.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan

Kiedy nie przyjmować leku Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan

- jeśli pacjent ma uczulenie na klopidogrel, kwas acetylosalicylowy (ASA) lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli pacjent ma uczulenie na inne produkty nazywane niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, stosowanymi zwykle w leczeniu dolegliwości bólowych i (lub) stanów zapalnych mięśni lub stawów.
- jeśli u pacjenta stwierdzono występowanie jednocześnie astmy oskrzelowej, wodnistej wydzieliny z nosa (katar) i polipów (rodzaj zmian chorobowych występujących w nosie).

- jeśli u pacjenta występuje stan chorobowy, który powoduje obecnie krwawienie, taki jak wrzód żołądka lub krwawienie wewnątrz mózgu.
- jeśli u pacjenta występuje ciężka choroba wątroby.
- jeśli u pacjenta występuje ciężka choroba nerek.
- u kobiet w ostatnim trymestrze ciąży.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Jeśli którakolwiek z sytuacji wymienionych poniżej dotyczy pacjenta, to przed zastosowaniem leku Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan należy poinformować o tym lekarza prowadzącego:

- jeśli występuje ryzyko krwawienia, takie jak:
 - stan chorobowy, który powoduje ryzyko wewnętrznego krwawienia (np. wrzód żołądka).
 - zaburzenie krwi usposabiające do wewnętrznego krwawienia (krwawienie wewnątrz tkanek, narządów lub stawów ciała).
 - ostatnio doznany ciężki uraz.
 - ostatnio przebyty zabieg chirurgiczny (w tym stomatologiczny).
 - planowany w następnych siedmiu dniach zabieg chirurgiczny (w tym stomatologiczny).
- jeśli u pacjenta stwierdzono zakrzep w tętnicy mózgowej (udar niedokrwieny), który wystąpił w ciągu ostatnich siedmiu dni.
- jeśli u pacjenta występuje choroba nerek lub wątroby.
- jeśli u pacjenta występowała wcześniej astma oskrzelowa lub reakcje uczuleniowe, w tym alergia na którykolwiek z leków stosowanych w leczeniu choroby.
- jeśli u pacjenta występuje dna moczanowa.
- jeśli pacjent spożywa alkohol, ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia lub uszkodzenia przewodu pokarmowego.
- jeśli u pacjenta występuje schorzenie znane jako niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej (G6PD), gdyż istnieje wówczas ryzyko szczególnych rodzajów anemii (mała liczba czerwonych krwinek).

Podczas przyjmowania leku Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan

- Należy poinformować lekarza
 - jeśli u pacjenta planowany jest zabieg chirurgiczny (w tym stomatologiczny).
 - jeśli u pacjenta występują dolegliwości bólowe żołądka lub brzucha albo krwawienie z żołądka lub jelit (czerwone lub czarne zabarwienie kału).
- Należy również niezwłocznie poinformować lekarza, jeśli u pacjenta wystąpi stan chorobowy noszący nazwę zakrzepowej plamicy małopłytkowej lub TTP, który obejmuje gorączkę i powstawanie siniaków pod skórą, pojawiających się w postaci czerwonych punktowych plamek, którym mogą towarzyszyć objawy takie jak niedające się wyjaśnić uczucie skrajnego zmęczenia, stan dezorientacji oraz zażółcenie skóry lub oczu (żółtaczka) (patrz punkt 4).
- W przypadku skaleczenia lub zranienia czas, jaki upłynie, zanim krwawienie ustanie, może być dłuższy niż zwykle. Jest to związane ze sposobem działania leku, ponieważ zapobiega on powstawaniu zakrzepów krwi. Nie sprawia to zwykle kłopotów w przypadku niewielkich skaleczeń i zranień, np. skaleczenia w czasie golenia. W przypadku pojawienia się niepokojącego krwawienia należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem prowadzącym (patrz punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”).
- Lekarz prowadzący może zlecić przeprowadzenie badań krwi.

Dzieci i młodzież

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan nie jest przeznaczony do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. U dzieci i młodzieży istnieje prawdopodobny związek między kwasem acetylosalicylowym (ASA) i zespołem Reye'a w przypadku podania leków zawierających ASA z powodu zakażenia wirusowego. Zespół Reye'a jest bardzo rzadką chorobą, która może być śmiertelna.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Niektóre inne leki mogą wpływać na stosowanie leku Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan lub odwrotnie.

W szczególności należy poinformować lekarza, jeśli pacjent stosuje:

- leki mogące zwiększać ryzyko krwawienia, takie jak:
 - doustne leki przeciwzakrzepowe, leki stosowane w celu hamowania procesu krzepnięcia krwi,
 - ASA lub inny niesteroidowy lek przeciwzapalny stosowany zwykle w leczeniu dolegliwości bólowych i (lub) stanów zapalnych mięśni lub stawów.
 - heparyna lub inne leki podawane w postaci zastrzyków w celu zmniejszenia krzepnięcia krwi.
 - tyklopidyna i inne leki przeciw płytkowe.
 - selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (w tym, lecz nie tylko, fluoksetyna lub fluwoksamina), leki stosowane zwykle w leczeniu depresji,
 - ryfampicyna (stosowana w leczeniu ciężkich zakażeń)
- omeprazol lub ezomeprazol, leki stosowane w leczeniu dolegliwości żołądkowych,
- metotreksat, lek stosowany w leczeniu ciężkich chorób stawów (reumatoidalne zapalenie stawów) lub choroby skóry (łuszczyca),
- acetazolamid, lek stosowany w leczeniu jaskry (podwyższonego ciśnienia wewnątrz oka) lub padaczki lub w celu zwiększenia przepływu moczu,
- probenecyd, benzbromaron lub sulfinpirazon, leki stosowane w dnie moczanowej,
- flukonazol lub worykonazol, leki stosowane w zakażeniach grzybiczych,
- efawirenz lub tenofowir, lub inne leki antyretrowirusowe (leki stosowane w leczeniu zakażeń wirusem HIV),
- kwas walproinowy, walproinian lub karbamazepinę, leki stosowane w niektórych rodzajach padaczki,
- szczepionkę przeciw wirusowi ospy wietrznej i półpaśca (lek stosowany w celu zapobiegania ospie wietrznej lub półpaścowi) w ciągu 6 tygodni poprzedzających rozpoczęcie przyjmowania leku Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan lub w trakcie jej stosowania lub jeśli u pacjenta obecnie występuje ospa wietrzna lub półpasiec (patrz punkt 2, podpunkt „Dzieci i młodzież”),
- moklobemid, lek stosowany w leczeniu depresji,
- repaglinid, lek stosowany w leczeniu cukrzycy,
- paklitaksel, lek stosowany w leczeniu raka,
- nikorandil, lek stosowany w leczeniu bólu w klatce piersiowej spowodowanego chorobą serca,
- opioidy: jeżeli pacjent przyjmuje klopidogrel, należy poinformować lekarza przed przepisaniem jakichkolwiek opioidów (leki stosowane w leczeniu silnego bólu),
- rozuwastatyna (lek stosowany w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu).

Należy przerwać stosowanie innych leków zawierających klopidogrel podczas przyjmowania leku Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan .

Doraźne stosowanie ASA (nie więcej niż 1000 mg w ciągu 24 godzin) nie powinno generalnie stwarzać problemów, ale długotrwałe stosowanie ASA w innych warunkach należy omówić z lekarzem lub farmaceutą.

Metamizol (substancja o działaniu przeciwbólowym i przeciwgorączkowym) może zmniejszać wpływ kwasu acetylosalicylowego na agregację płytek krwi (zlepianie się komórek krwi i powstawanie skrzepu), jeżeli te leki stosuje się jednocześnie. Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania metamizolu u pacjentów otrzymujących kwas acetylosalicylowy.

Ciąża i karmienie piersią

Nie należy przyjmować leku Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan podczas trzeciego trymestru ciąży.

Nie zaleca się stosowania leku podczas pierwszego i drugiego trymestru ciąży.

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub podejrzewa, że jest w ciąży, powinna powiedzieć o tym lekarzowi prowadzącemu lub farmaceucie przed zastosowaniem leku Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan. Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas stosowania leku Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan, powinna niezwłocznie skonsultować się z lekarzem prowadzącym, ponieważ stosowanie leku Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan podczas ciąży nie jest zalecane.

Nie zaleca się stosowania leku podczas karmienia piersią.

Jeśli pacjentka karmi piersią lub planuje karmienie piersią, powinna powiedzieć o tym lekarzowi prowadzącemu przed zastosowaniem tego leku.

Przed zastosowaniem każdego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan nie powinien wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan zawiera laktozę

Jeżeli u pacjenta stwierdzono wcześniej nietolerancję niektórych cukrów (np. laktozy), pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan zawiera sól

Lek ten zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg tabletki powlekane zawierają czerwień allura AC

Czerwień allura AC może powodować reakcje alergiczne.

3. Jak przyjmować lek Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka to jedna tabletkę leku Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan na dobę, którą należy przyjąć doustnie, popijając szklanką wody, z posiłkiem lub bez posiłku.

Lek należy przyjmować codziennie o tej samej porze.

W zależności od rodzaju choroby lekarz określi niezbędny czas trwania leczenia lekiem Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan. Jeżeli pacjent przeżył zawał serca, lek powinien być stosowany przez co najmniej cztery tygodnie. Lek należy stosować tak długo, jak zaleca go lekarz prowadzący.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan

Należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub najbliższym szpitalnym oddziałem ratunkowym ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia.

Pominięcie przyjęcia leku Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan

Jeśli pacjent zapomni przyjąć dawkę leku Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan, ale przypomni sobie o tym w ciągu 12 godzin od czasu, kiedy zwykle ją stosuje, powinien niezwłocznie przyjąć tabletkę, a potem następną tabletkę przyjąć o zwykłej porze.

Jeśli pacjent zapomni o tym na dłużej niż 12 godzin, powinien po prostu przyjąć następną pojedynczą dawkę o zwykłej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej tabletki.

Przerwanie przyjmowania leku Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan

Nie należy przerywać leczenia bez zalecenia lekarza. Przed zaprzestaniem lub ponownym rozpoczęciem stosowania leku należy skonsultować się z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem prowadzącym, jeśli u pacjenta wystąpią:

- gorączka, objawy zakażenia lub uczucie skrajnego zmęczenia. Może to być spowodowane rzadko występującym zmniejszeniem liczby niektórych krwinek.
- objawy zaburzenia czynności wątroby, takie jak zażółcenie skóry i (lub) oczu (żółtaczka), związane lub niezwiązane z krwawieniem, które pojawia się pod skórą w postaci czerwonych punktowych plamek i (lub) stanu dezorientacji (patrz punkt 2 „Ostrzeżenia i środki ostrożności”).
- obrzęk ust lub zaburzenia skóry, takie jak wysypki i świąd, pęcherze skórne. Mogą to być objawy reakcji alergicznej.

Najczęstszym działaniem niepożądanym obserwowanym podczas stosowania leku

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan jest krwawienie. Krwawienie może występować w postaci krwawienia w obrębie żołądka lub jelit, siniaków, krwiaków (nietyczne krwawienie lub zasinienie pod skórą), krwawienia z nosa, krwi w moczu. Opisywano także nieliczne przypadki krwawienia w obrębie oka, do wnętrza głowy (zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku), płuc lub stawów.

Jeśli wystąpi przedłużone krwawienie podczas stosowania leku Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan

W przypadku skaleczenia lub zranienia, czas jaki upłynie zanim krwawienie ustanie, może być dłuższy niż zwykle. Jest to związane ze sposobem działania leku, ponieważ zapobiega on powstawaniu zakrzepów krwi. Nie sprawia to zwykle kłopotów w przypadku niewielkich skaleczeń i zranień, np. skaleczenia w czasie golenia. W przypadku pojawienia się niepokojącego krwawienia należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem prowadzącym (patrz punkt 2 „Ostrzeżenia i środki ostrożności”).

Inne działania niepożądane obejmują:

Częste działania niepożądane (mogą dotyczyć 1 na 10 pacjentów):

Biegunka, bóle brzucha, niestrawność lub zgaga.

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą dotyczyć 1 na 100 pacjentów):

Ból głowy, wrzód żołądka, wymioty, nudności, zaparcie, nadmiar gazów w żołądku lub jelitach, wysypki, świąd, zawroty głowy, uczucie ścierpięcia lub zdrętwienia.

Rzadkie działania niepożądane (mogą dotyczyć 1 na 1000 pacjentów):

Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, powiększenie piersi u mężczyzn.

Bardzo rzadkie działania niepożądane (mogą dotyczyć 1 na 10 000 pacjentów):

Żółtaczka (zażółcenie skóry i (lub) oczu); uczucie pieczenia w żołądku i (lub) przełyku; silne bóle brzucha z bólem pleców lub bez; gorączka, trudności w oddychaniu, czasami połączone z kaszlem; uogólnione reakcje alergiczne (na przykład, ogólne uczucie gorąca z nagłym ogólnym złym samopoczuciem aż do omdlenia); obrzęk ust; pęcherze skórne; alergia skórna; owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej (zapalenie jamy ustnej); obniżenie ciśnienia krwi; stan dezorientacji; omamy; bóle stawów; bóle mięśniowe; zaburzenia smaku lub utrata smaku, zapalenie niewielkich naczyń krwionośnych.

Działania niepożądane o nieznanym częstości występowania (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

Perforacja wrzodu, uczucie dzwonięcia w uszach, utrata słuchu, nagłe, zagrażające życiu reakcje alergiczne lub reakcje nadwrażliwości z bólem klatki piersiowej lub brzucha, choroby nerek, obniżenie ilości cukru we krwi, dna moczanowa (choroba związana z bolesnym obrzękiem stawów, wywołana kryształami kwasu moczowego) oraz nasilenie alergii pokarmowych, szczególnie rodzaje anemii (mała liczba czerwonych krwinek) (patrz punkt 2 „Ostrzeżenia i środki ostrożności”), obrzęk.

Ponadto lekarz prowadzący może wykryć zmiany w wynikach badań krwi lub moczu.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku, blistrze oraz na butelce po: „Termin ważności (EXP)” lub „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się widoczne oznaki zepsucia.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/75 mg tabletka powlekana

Substancjami czynnymi leku są klopidogrel i kwas acetylosalicylowy. Każda tabletka zawiera 75 mg klopidogrelu (w postaci wodorosiarczynu) i 75 mg kwasu acetylosalicylowego.

Pozostałe składniki to:

Rdzeń tabletki: celuloza mikrokrystaliczna, laktoza (patrz punkt 2 „Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan zawiera laktozę”), kroskarmeloza sodowa, hydroksypropyloceluloza, krzemionka koloidalna bezwodna, talk, olej rycynowy uwodorniony, skrobia żelowana, kwas stearynowy, żelaza tlenek żółty (E 172).

Otoczka tabletki: hypromeloza, triacetyna, talk, poli(alkohol winylowy) (częściowo zhydrolizowany), tytanu dwutlenek (E 171), glicerolu monokaprylokaprynian (E 422), sodu laurylosiarczan, żelaza tlenek żółty (E 172).

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg tabletka powlekana

Substancjami czynnymi leku są klopidogrel i kwas acetylosalicylowy. Każda tabletka zawiera 75 mg klopidogrelu (w postaci wodorosiarczynu) i 100 mg kwasu acetylosalicylowego.

Pozostałe składniki to:

Rdzeń tabletki: celuloza mikrokrystaliczna, laktoza (patrz punkt 2 „Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan zawiera laktozę”), kroskarmeloza sodowa, hydroksypropyloceluloza, krzemionka koloidalna bezwodna, talk, olej rycynowy uwodorniony, skrobia żelowana, kwas stearynowy, żelaza tlenek żółty (E172).

Otoczka tabletki: hypromeloza, triacetyna, talk, poli(alkohol winylowy) (częściowo zhydrolizowany), tytanu dwutlenek (E 171), glicerolu monokaprylokaprynian (E 422), sodu laurylosiarczan, czerwień allura AC (E 129) (patrz punkt 2 „Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan zawiera czerwień allura AC”).

Jak wygląda lek Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan i co zawiera opakowanie

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/75 mg tabletki powlekane mają postać żółtych, owalnych, obustronnie wypukłych tabletek z nadrukiem CA2 po jednej stronie i M po drugiej stronie.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg tabletki powlekane mają postać różowych, owalnych, obustronnie wypukłych tabletek z nadrukiem CA3 po jednej stronie i M po drugiej stronie.

Tabletki są dostarczane w opakowaniach blistrowych zawierających 28 lub 30 tabletek albo w perforowanych, podzielnych na dawki pojedyncze blistrach zawierających 28 lub 30 tabletek albo w plastikowych butelkach zawierających 100 tabletek. Butelki zawierają środek pochłaniający wilgoć. Środka pochłaniającego wilgoć nie należy spożywać.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatriis ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland

Viatriis Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti

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

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas EΠE
Τηλ: +30 210 993 6410

España

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

France

Viatriis 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

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Viatriis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

Polska

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

Portugal

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

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viatriis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<http://www.ema.europa.eu>.