

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Mylan 75 mg/75 mg filmsko obložene tablete
Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Mylan 75 mg/100 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Mylan 75 mg/75 mg filmsko obložene tablete
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 75 mg klopidogrela (v obliki hidrogensulfata) in 75 mg acetilsalicilne kisline (ASA).

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 48 mg laktoze.

Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Mylan 75 mg/100 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 75 mg klopidogrela (v obliki hidrogensulfata) in 100 mg acetilsalicilne kisline (ASA).

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 48 mg laktoze in 0,81 mg barvila rdeče AC.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Mylan 75 mg/75 mg filmsko obložene tablete

Rumene, bikonveksne filmsko obložene tablete ovalne oblike in velikosti približno 14,5 mm × 7,4 mm z vtisnjeno oznako »CA2« na eni in »M« na drugi strani tablete.

Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Mylan 75 mg/100 mg filmsko obložene tablete

Rožnate, bikonveksne filmsko obložene tablete ovalne oblike in velikosti približno 14,8 mm × 7,8 mm z vtisnjeno oznako »CA3« na eni in »M« na drugi strani tablete.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Mylan je indicirano za sekundarno preprečevanje aterotrombotičnih dogodkov pri odraslih bolnikih, ki že jemljejo klopidogrel in acetilsalicilno kislino (ASA). Zdravilo Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Mylan je kombinirano zdravilo s stalnim odmerkom za nadaljevalno zdravljenje pri:

- akutnem koronarnem sindromu brez elevacije ST spojnice (nestabilna angina ali miokardni infarkt brez Q-zobca), vključno z bolniki, katerim je bila vstavljena opornica po perkutani koronarni intervenciji,
- akutnem miokardnem infarktu z elevacijo ST spojnice pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravili in so primerni za trombolitično zdravljenje.

Za dodatne informacije glejte poglavje 5.1.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli in starejši

Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Mylan 75 mg/75 mg filmsko obložene tablete

Zdravilo Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Mylan se mora dajati kot enkratni dnevni odmerek 75 mg/75 mg.

Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Mylan 75 mg/100 mg filmsko obložene tablete

Zdravilo Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Mylan se mora dajati kot enkratni dnevni odmerek 75 mg/100 mg.

Kombinirano zdravilo Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Mylan se uporablja po začetni ločeni terapiji s klopidogrelom in ASA, namesto posameznega zdravila s klopidogrelom ali ASA:

- *Pri bolnikih z akutnim koronarnim sindromom brez elevacije ST spojnice* (nestabilna angina ali miokardni infarkt brez Q-zobca): optimalno trajanje zdravljenja ni bilo formalno ugotovljeno. Podatki iz kliničnih preskušanj podpirajo uporabo do 12 mesecev, največjo korist pa so opazili po 3 mesecih (glejte poglavje 5.1). V primeru prenehanja uporabe zdravila Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Mylan lahko bolniku koristi nadaljevanje uporabe enega antiagregacijskega zdravila.
- *Pri bolnikih z akutnim miokardnim infarktom z elevacijo ST spojnice*: zdravljenje je potrebno začeti čim prej po nastopu simptomov in z njim nadaljevati vsaj štiri tedne. Koristnosti zdravljenja s kombinacijo klopidogrela in ASA, ki bi bilo daljše od štirih tednov, v tem okviru niso preučevali (glejte poglavje 5.1). V primeru prenehanja uporabe zdravila Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Mylan lahko bolniku koristi nadaljevanje uporabe enega antiagregacijskega zdravila.

Če bolnik izpusti odmerek:

- če je zamuda manj kot 12 ur po pravem času za odmerek: bolnik naj odmerek vzame takoj, potem pa naslednji odmerek ob pravem času.
- če je zamuda več kot 12 ur: bolnik naj naslednji odmerek vzame ob pravem času; odmerka ne sme podvojiti.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost klopidogrela/acetilsalicilne kisline pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista ugotovljeni. Uporaba zdravila Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Mylan se v tej populaciji ne priporoča.

Okvara ledvic

Zdravilo Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Mylan se ne sme uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (glejte poglavje 4.3). Terapevtskih izkušenj pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic je malo (glejte poglavje 4.4). Zato je pri uporabi zdravila Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Mylan pri teh bolnikih potrebna previdnost.

Okvara jeter

Zdravilo Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Mylan se ne sme uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavje 4.3). Terapevtskih izkušenj pri bolnikih z zmerno boleznijo jeter, ki imajo lahko hemoragično diatezo, je malo (glejte poglavje 4.4). Zato je pri uporabi zdravila Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Mylan pri teh bolnikih potrebna previdnost.

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

Bolnik lahko zdravilo vzame s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

Zaradi vsebnosti obeh učinkovin v zdravilu je zdravilo Klopido[®]grel/acetilsalicilna kislina Mylan kontraindicirano v primeru:

- preobčutljivosti na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- hude jetrne okvare,
- aktivne patološke krvavitve, kot je peptična razjeda ali intrakranialna krvavitev.

Dodatno je zaradi vsebnosti ASA uporaba kontraindicirana tudi:

- pri bolnikih, preobčutljivih za nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID), in bolnikih s sindromom astme, rinitisa in nosnih polipov. Bolniki z (že) obstoječo mastocitozo, pri katerih lahko uporaba acetilsalicilne kisline povzroči resne preobčutljivostne reakcije (vključno s cirkulacijskim šokom z zardevanjem, hipotenzijo, tahikardijo in bruhanjem).
- pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min),
- tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Krvavitve in hematološke motnje

Zaradi tveganja za krvavitve in hematološke neželene učinke je potrebno v primeru kliničnih simptomov, ki nakazujejo krvavitev med zdravljenjem, takoj pregledati krvno sliko in/ali narediti druge ustrezne preiskave (glejte poglavje 4.8). Zdravilo Klopido[®]grel/acetilsalicilna kislina Mylan kot dvojno antiagregacijsko sredstvo je treba previdno uporabljati pri bolnikih s povečanim tveganjem krvavitve zaradi poškodbe, kirurškega posega ali drugih patoloških stanj in pri bolnikih, ki so na zdravljenju z drugimi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili vključno z zaviralci COX2, heparinom, zaviralci glikoproteina IIb/IIIa, s selektivnimi zaviralci privzema serotonina (SSRI), ali z močnimi induktorji CYP2C19 ali trombolitiki ali z drugimi zdravili, ki so povezana s tveganjem za krvavitve, kot je pentoksifilin (glejte poglavje 4.5). Bolnike je potrebno skrbno spremljati zaradi znakov krvavitve, vključno z okultno krvavitvijo, zlasti prve tedne zdravljenja in/ali po invazivnih kardioloških postopkih ali kirurških posegih. Sočasna uporaba zdravila Klopido[®]grel/acetilsalicilna kislina Mylan in peroralnih antikoagulantov ni priporočljiva, ker lahko poveča jakost krvavitve (glejte poglavje 4.5).

Bolniki morajo obvestiti zdravnika in zobozdravnika, da jemljejo Klopido[®]grel/acetilsalicilna kislina Mylan, pred vsakim načrtovanjem kirurškega posega in preden vzamejo katero koli novo zdravilo. Če je predvidena elektivna operacija, je treba potrebo po dvotirnem antiagregacijskem zdravljenju ponovno pretehtati in v poštev pride uporaba enega samega antiagregacijskega zdravila. Če mora bolnik začasno prekiniti antiagregacijsko terapijo, morate zdravilo Klopido[®]grel/acetilsalicilna kislina Mylan ukiniti 7 dni pred kirurškim posegom.

Zdravilo Klopido[®]grel/acetilsalicilna kislina Mylan podaljša čas krvavitve in ga je treba previdno uporabljati pri bolnikih z lezijami, ki so nagnjene h krvavitvi (zlasti gastrointestinalne in intraokularne).

Bolnikom morate povedati, da se jim lahko med jemanjem zdravila Klopido[®]grel/acetilsalicilna kislina Mylan krvavitve ustavijo počasneje kot ponavadi. Naročiti

jim morate, naj o vsaki krvavitvi, ki je neobičajna (glede na mesto ali trajanje), obvestijo svojega zdravnika.

Trombotična trombocitopenična purpura (TTP)

Zelo redko so po uporabi klopidozola poročali o trombotični trombocitopenični purpuri (TTP), ki se je včasih pojavila že po kratki izpostavljenosti. Zanj je značilna trombocitopenija in mikroangiopatična hemolitična anemija povezana bodisi z nevrološkimi spremembami, motnjo v delovanju ledvic ali zvišano telesno temperaturo. TTP je lahko smrtno nevarna in zahteva takojšnje zdravljenje vključno s plazmaferezo.

Pridobljena hemofilija

Po uporabi klopidozola je bila opisana pridobljena hemofilija. V primeru potrjenega izoliranega podaljšanja aktiviranega parcialnega tromboplastičnega časa (aPTČ) s krvavitvami ali brez njih, je treba pomisliti na pridobljeno hemofilijo. Bolnike s potrjeno diagnozo pridobljene hemofilije morajo obravnavati in zdraviti zdravniki specialisti, zdravljenje s klopidozolem pa je treba prekiniti.

Nedavne tranzitorne ishemične atake (TIA)

Pri bolnikih z nedavnimi tranzitornimi ishemičnimi atakami (TIA) ali možgansko kapjo, pri katerih obstaja nevarnost ponavljajočih se ishemij, je kombinacija ASA in klopidozola povečala hudo krvavitev. To kombinacijo je zato izven kliničnih stanj, pri katerih se je izkazala za učinkovito, potrebno uporabiti s previdnostjo.

Citokrom P450 2C19 (CYP2C19)

Farmakogenetika: Pri bolnikih, ki so slabi metabolizatorji s CYP2C19, med uporabo priporočenih odmerkov klopidozola nastane manj aktivnega presnovka klopidozola in ima manjši učinek na delovanje trombocitov. Na voljo so testi za ugotavljanje bolnikovega CYP2C19-genotipa.

Klopidozol se v aktivni presnovek deloma presnovi s CYP2C19. Zato je mogoče pričakovati, da uporaba zdravil, ki zavrejo delovanje tega encima, zmanjša koncentracijo aktivnega presnovka klopidozola. Klinični pomen te interakcije ni znan. Iz previdnosti naj sočasno ne bi uporabljali močnih ali srednje močnih zaviralcev CYP2C19 (za seznam zaviralcev CYP2C19 glejte poglavje 4.5; glejte tudi poglavje 5.2).

Pričakuje se, da uporaba zdravil, ki inducirajo CYP2C19 aktivnost, vodi v zvišanje vrednosti aktivnega metabolita klopidozola in s tem v potenciranje nevarnosti krvavitve. Iz previdnosti se zato sočasna uporaba močnih CYP2C19 induktorjev odsvetuje (glejte poglavje 4.5).

Substrati CYP2C8

Previdnost je potrebna pri bolnikih, ki sočasno jemljejo klopidozol in zdravila, ki so substrati CYP2C8 (glejte poglavje 4.5).

Navzkrižne reakcije med tienopiridini

Bolnike je treba oceniti glede na anamnezo preobčutljivosti na tienopiridine (na primer na klopidozol, tiklopidin in prasugrel), ker so poročali o navzkrižnih alergijah med tienopiridini (glejte poglavje 4.8). Tienopiridini lahko povzročijo blage do hude alergijske reakcije, na primer izpuščaj, angioedem ali hematološke navzkrižne reakcije, na primer trombocitopenijo in nevtropenijo. Bolniki, ki so kdaj imeli alergijsko in/ali hematološko reakcijo na enega od tienopiridinov, imajo lahko večje tveganje za pojav enake ali druge reakcije na drug tienopiridin. Bolnike z znano alergijo na tienopiridine je priporočljivo kontrolirati glede znakov preobčutljivosti.

Previdnost, potrebna zaradi ASA

- Pri bolnikih z anamnezo astme ali alergijskih boleznih, ker imajo večje tveganje preobčutljivostnih reakcij.
- Pri bolnikih s protinom, ker majhni odmerki ASA povečujejo koncentracijo urata.
- Pri otrocih, mlajših od 18 let, obstaja možna povezanost med ASA in Reyevim sindromom. Reyev sindrom je zelo redka bolezen, ki pa je lahko smrtna.
- Pri bolnikih s pomanjkanjem glukoza-6-fosfat-dehidrogenaze (G6PD) je treba to zdravilo uporabljati pod natančnim zdravniškim nadzorom, ker pri njih obstaja tveganje za hemolizo (glejte poglavje 4.8).
- Alkohol lahko ob sočasnem zaužitju ASA poveča nevarnost za gastrointestinalno poškodbo. Bolnike je treba opozoriti o povečani nevarnosti gastrointestinalnih poškodb in krvavitev pri sočasnem zaužitju klopidogrela in ASA z alkoholom, še posebej, če gre za veliko ali kronično rabo alkohola (glejte poglavje 4.5.).

Gastrointestinalni (GI)

Zdravilo Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Mylan morate previdno uporabljati pri bolnikih z anamnezo peptične razjede, gastroduodenalne krvavitve ali manj izrazitih gastrointestinalnih simptomov zgornjega trakta, saj so ti simptomi lahko posledica želodčne razjede, ki lahko povzroči krvavitev v želodcu. Pojavijo se lahko gastrointestinalni (GI) neželeni učinki, vključno z bolečino v želodcu, zgago, navzeo, bruhanjem in krvavitvijo v prebavila. Manj izraziti gastrointestinalni simptomi npr. dispepsija, so sicer pogosti in se lahko pojavijo kadar koli med zdravljenjem. Zdravniki morajo ostati pozorni na gastrointestinalne znake razjede in krvavitve, tudi če bolnik pred tem ni imel takšnih simptomov. Bolnike je treba seznaniti z znaki in simptomi neželenih gastrointestinalnih učinkov in jim povedati, kako naj ukrepajo, če bi se ti pojavili (glejte poglavje 4.8.).

Pri bolnikih, ki sočasno jemljejo nikorandil in nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID), vključno z ASA in lizin acetilsalicilat (LAS), obstaja povečano tveganje za hude zaplete, kot so gastrointestinalne razjede, perforacija in krvavitve (glejte poglavje 4.5).

Pomožne snovi

Zdravilo Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Mylan vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Mylan 75 mg/100 mg filmsko obložene tablete vsebujejo barvilo rdeče AC, ki lahko povzroči alergijske reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravila, povezana s tveganjem za krvavitve:

Obstaja večje tveganje za krvavitve zaradi možnega aditivnega učinka. V primeru sočasne uporabe zdravil, ki so povezana s tveganjem za krvavitve, je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

Peroralni antikoagulantni

Sočasna uporaba zdravila Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Mylan s peroralnimi antikoagulantni ni priporočljiva, ker lahko poveča intenzivnost krvavitev (glejte poglavje 4.4). Uporaba 75 mg klopidogrela na dan ni spremenila farmakokinetike S-varfarina ali internacionalnega normaliziranega razmerja (INR) pri bolnikih, ki so dolgotrajno prejeli varfarin. Vendar pa sočasna uporaba klopidogrela in varfarina poveča tveganje krvavitev zaradi neodvisnih vplivov na hemostazo.

Zaviralci glikoproteina IIb/IIIa

Zdravilo Klopido[®]grel/acetilsalicilna kislina Mylan morate uporabljati previdno pri bolnikih, ki prejemajo sočasno zaviralce glikoproteina IIb/IIIa (glejte poglavje 4.4).

Heparin

V klinični študiji, izvedeni pri zdravih osebah, klopido[®]grel ni zahteval spremembe odmerka heparina ali spremenil učinka heparina na koagulacijo. Sočasna uporaba heparina ni imela nobenega učinka na inhibicijo agregacije trombocitov, sprožene s klopido[®]grelom. Farmakodinamična interakcija med zdravilom Klopido[®]grel/acetilsalicilna kislina Mylan in heparinom je možna in vodi do povečanega tveganja za krvavitev. Zato moramo k sočasni uporabi pristopiti previdno (glejte poglavje 4.4).

Trombolitiki

Varnost sočasne uporabe klopido[®]grela, fibrinsko specifičnih ali fibrinsko nespecifičnih trombolitikov in heparinov je bila vrednotena pri bolnikih z akutnim miokardnim infarktom. Incidenca klinično pomembnih krvavitev je bila podobna tisti, ki so jo opazili pri uporabi trombolitikov in heparina sočasno z ASA (glejte poglavje 4.8). Varnost sočasne uporabe klopido[®]grela in acetilsalicilne kisline z drugimi trombolitiki ni formalno ugotovljena. Zato je pri njihovi sočasni uporabi potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID-Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs)

V klinični študiji pri zdravih prostovoljcih je sočasna uporaba klopido[®]grela in naproksena povečala okultno izgubo krvi iz prebavil. Zato sočasna uporaba NSAID vključno z zaviralci COX-2 ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Eksperimentalni podatki kažejo, da lahko ibuprofen med sočasno uporabo majhnih odmerkov acetilsalicilne kisline zavre njen učinek na agregacijo trombocitov. Toda zaradi nezadostnih podatkov in zaradi negotovosti glede ekstrapolacije podatkov *ex vivo* na klinično uporabo ni mogoče narediti nobenih trdnih sklepov, ki bi se nanašali na redno uporabo ibuprofena; klinično pomemben učinek v primeru občasne uporabe ibuprofena ni verjeten (glejte poglavje 5.1).

Metamizol

Ob sočasnem jemanju lahko metamizol zmanjša učinek acetilsalicilne kisline na agregacijo trombocitov. Zato je treba to kombinacijo uporabljati previdno pri bolnikih, ki jemljejo acetilsalicilno kislino v majhnih odmerkih za preprečevanje bolezni srca.

Selektivni zaviralci privzema serotonina (SSRI-Selective serotonin re-uptake inhibitors)

Selektivni zaviralci privzema serotonina vplivajo na aktivacijo trombocitov in povečajo nevarnost krvavitve, zato je ob sočasnem jemanju selektivnih zaviralcev privzema serotonina in klopido[®]grela potrebna previdnost.

Drugo sočasno zdravljenje s klopido[®]grelom

Induktorji CYP2C19

Klopido[®]grel se s CYP2C19 delno metabolizira v aktiven metabolit, zato je pričakovati, da uporaba zdravil, ki inducirajo aktivnost tega encima, vodi v zvišanje vrednosti aktivnega metabolita klopido[®]grela.

Rifampicin je močan induktor CYP2C19, kar vodi tako v zvišanje vrednosti aktivnega metabolita klopido[®]grela, kot v inhibicijo agregacije trombocitov, to pa lahko potencira nevarnost krvavitve. Iz previdnosti se zato sočasna uporaba močnih CYP2C19 induktorjev odsvetuje (glejte poglavje 4.4).

Inhibitorji CYP2C19

Klopidogrel se presnovi v aktivni presnovek deloma s CYP2C19. Zato je mogoče pričakovati, da zdravila, ki zavrejo delovanje tega encima, zmanjšajo koncentracijo aktivnega presnovka klopidogrela. Klinični pomen te interakcije ni znan. Iz previdnosti naj sočasno ne bi uporabljali močnih ali srednje močnih zaviralcev CYP2C19 (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Med zdravila, ki so močni ali zmerni zaviralci CYP2C19, spadajo, na primer; omeprazol in esomeprazol, fluvoksamin, fluoksetin, moklobemid, vorikonazol, flukonazol, tiklopidin, karbamazepin, efavirenz.

Zaviralci protonske črpalke (PPI)

Če sta bila klopidogrel in omeprazol 80 mg uporabljena istočasno ali v presledku 12 ur, se je izpostavljenost aktivnemu presnovku klopidogrela zmanjšala za 45 % (začetni odmerek) oz. 40 % (vzdrževalni odmerek). Povprečno zavrtje agregacije trombocitov se je zmanjšalo za 39 % (začetni odmerek) oz. 21 % (vzdrževalni odmerek). Pričakovati je mogoče, da ima podobno medsebojno delovanje s klopidogrelom tudi esomeprazol.

Opazovalne in klinične študije so dale razhajajoče se podatke o kliničnih posledicah tega farmakokinetičnega/farmakodinamskega medsebojnega delovanja, kar zadeva večje kardiovaskularne dogodke. Zaradi previdnosti se je treba izogniti sočasni uporabi omeprazola ali esomeprazola (glejte poglavje 4.4).

Manj izrazita zmanjšana izpostavljenost presnovkov je bila opažena pri pantoprazolu ali lansoprazolu.

Pri sočasni uporabi 80 mg pantoprazola enkrat dnevno, so se zmanjšale plazemske koncentracije aktivnega presnovka za 20 % (začetni odmerek) in 14 % (vzdrževalni odmerek), z zmanjšanjem zavrtja agregacije trombocitov za 15% in 11%. Ti rezultati kažejo, da se klopidogrel lahko uporablja skupaj s pantoprazolom.

Ni dokazov, da druga zdravila za zmanjševanje želodčne kisline, npr. antagonisti histaminskih receptorjev H₂ ali antacidi, ovirajo antitrombotično delovanje klopidogrela.

Okrepljeno protiretrovirusno zdravljenje (ART– *anti-retroviral therapies*): Bolniki s HIV, zdravljeni z okrepljenimi ART, imajo veliko tveganja za žilne dogodke.

Pri bolnikih, okuženih z virusom HIV, ki se zdravijo s protiretrovirusnim zdravljenjem, okrepljenim z ritonavirjem ali kobicistatom, so ugotavljali pomembno zmanjšano zaviranje trombocitov. Čeprav je klinični pomen teh opažanj negotov, obstajajo spontana poročila o bolnikih, okuženih z virusom HIV, zdravljenih z okrepljenim protiretrovirusnim zdravljenjem z ritonavirjem, ki so doživeli ponovne okluzivne dogodke po odpravi obstrukcije ali so doživeli trombotične dogodke med zdravljenjem s polnilnim odmerkom klopidogrela. Povprečno zaviranje trombocitov se lahko ob sočasni uporabi klopidogrela in ritonavirja zmanjšata.

Zato se sočasna uporaba klopidogrela in okrepljenega protiretrovirusnega zdravljenja odsvetuje.

Druga zdravila

Številne druge klinične študije so izvedli s klopidogrelom in drugimi sočasno danimi zdravili, da bi proučili potencial za farmakodinamične in farmakokinetične interakcije. Pri sočasni uporabi klopidogrela z atenololom, nifedipinom, ali z obema – atenololom in nifedipinom – niso opazili nobenih klinično pomembnih farmakodinamičnih interakcij. Poleg tega na farmakodinamično aktivnost klopidogrela ni pomembno vplivala sočasna uporaba fenobarbitala ali estrogena.

Farmakokinetika digoksina ali teofilina nista bili spremenjeni ob sočasni uporabi klopidogrela. Antacidi niso spremenili obsega absorpcije klopidogrela.

Podatki študije CAPRIE kažejo, da se lahko fenitoin in tolbutamid, ki se presnavljata s CYP2C9, sočasno s klopidogrelom varno uporabljata.

Zdravila, ki so substrati CYP2C8: Klopidogrel pri zdravih prostovoljcih poveča izpostavljenost repaglinidu. Študije *in vitro* so pokazale, da se izpostavljenost repaglinidu poveča zaradi zavrtja CYP2C8, ki ga povzroči glukuronidni presnovek klopidogrela. Zaradi tveganja za povečanje koncentracije v plazmi je potrebna previdnost med sočasno uporabo klopidogrela z zdravili, ki se odstranijo predvsem s presnovo s CYP2C8 (npr. repaglinid, paklitaksel) (glejte poglavje 4.4).

Rosuvastatin: Ugotovljeno je, da ponavljajoča se uporaba 75-mg odmerka klopidogrela poveča izpostavljenost bolnikov rosuvastatinu za 1,4-krat (glede na AUC) in brez vpliva na C_{max} .

Drugo sočasno zdravljenje z ASA

Opisane so interakcije med ASA in naslednjimi zdravili:

Urikozuriki (benzbromaron, probenecid, sulfinpirazon)

Potrebna je previdnost, kajti ASA lahko zavre učinek urikozuričnih zdravil s kompetitivno eliminacijo sečne kisline.

Metotreksat

Zaradi vsebnosti ASA je med sočasno uporabo metotreksata, ki se uporablja v odmerku višjem od 20 mg/teden, z zdravilom Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Mylan potrebna previdnost, ker lahko zavre ledvični očistek metotreksata in tako povzroči toksične učinke na kostni mozeg.

Tenofovir

Sočasna uporaba dizoproksiltenofovirijevega fumarata in NSAID lahko poveča nevarnost ledvične okvare.

Valprojska kislina

Sočasna uporaba salicilatov in valprojske kisline lahko vodi v zmanjšano vezavo valprojske kisline na proteine in v inhibicijo presnove valprojske kisline, kar se kaže v porastu serumskih koncentracij skupne in proste valprojske kisline.

Cepivo proti noricam

Priporočljivo je, da bolniki šest tednov po prejemu cepiva proti noricam ne jemljejo salicilatov. Po uporabi salicilatov med okužbo z noricami so poročali o pojavu Reyevega sindroma (glejte poglavje 4.4)

Acetazolamid

Previdnost se priporoča pri sočasni uporabi salicilatov in acetazolamida, saj obstaja povečano tveganje za metabolično acidozo.

Nikorandil

Pri bolnikih, ki sočasno jemljejo nikorandil in nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID), vključno z ASA in lizin acetilsalicilat (LAS), obstaja povečano tveganje za hude zaplete, kot so gastrointestinalne razjede, perforacija in krvavitve (glejte poglavje 4.4).

Druge interakcije z ASA

Med uporabo večjih (protivnetnih) odmerkov ASA so opisane interakcije z naslednjimi zdravili: zaviralci angiotenzin konvertaze (ACE), fenitoin, zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, diuretiki in peroralni antidiabetiki.

Alkohol

Alkohol lahko ob sočasnem zaužitju ASA poveča nevarnost za gastrointestinalno poškodbo. Bolnike je treba opozoriti o povečani nevarnosti gastrointestinalnih poškodb in krvavitev pri sočasnem zaužitju klopidozola in ASA z alkoholom, še posebej, če gre za veliko ali kronično rabo alkohola (glejte poglavje 4.4.).

Druge interakcije s klopidozola in ASA

Več kot 30.000 bolnikov je bilo vključenih v klinična preskušanja kombinacije klopidozola in ASA v vzdrževalnih odmerkih, manjših ali enakih 325 mg. Bolniki so ob tem dobivali različna zdravila, med drugim diuretike, zaviralce adrenergičnih receptorjev beta, zaviralce ACE, kalcijeve antagoniste, zdravila za zniževanje holesterola, koronarne vazodilatatorje, antidiabetike (tudi insulin), antiepileptike in antagoniste GP IIb/IIIa, ne da bi se pojavile klinično pomembne neželene interakcije.

Razen navedenih informacij o specifičnih interakcijah z zdravili, študij o interakcijah zdravila Klopidozol/acetilsalicilna kislina Mylan in nekaterih zdravil, ki jih pogosto uporabljajo bolniki z aterosklobovno boleznijo, ni bilo.

Tako kot to velja za druge peroralne zaviralce P2Y₁₂, lahko sočasna uporaba opioidnih agonistov upočasni in zmanjša absorpcijo klopidozola, verjetno zaradi upočasnitve praznjenja želodca. Klinični pomen tega ni znan. Pri bolnikih z akutnim koronarnim sindromom, ki potrebujejo sočasno uporabo morfina ali drugih opioidnih agonistov, razmislite o uporabi parenteralnega antiagregacijskega zdravila.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Kliničnih podatkov o izpostavljenosti klopidozolu/acetilsalicilni kislini v nosečnosti ni na voljo. Zdravilo Klopidozol/acetilsalicilna kislina Mylan se ne sme uporabljati v prvih dveh trimesečjih nosečnosti, razen če klinično stanje nosečnice ne zahteva terapije s klopidozola/ASA.

Zaradi vsebnosti ASA je zdravilo Klopidozol/acetilsalicilna kislina Mylan kontraindicirano v tretjem trimesečju nosečnosti.

Klopidozol:

Ker kliničnih podatkov o izpostavljenosti klopidozolu med nosečnostjo ni, je kot previdnostni ukrep zaželeno, da klopidozola med nosečnostjo ne uporabljate.

Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih vplivov na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3).

ASA:

Nizki odmerki (do 100 mg/dan):

Klinične študije kažejo, da so odmerki do 100 mg/dan pri restriktivni obstetrični rabi, ki zahteva poseben nadzor, varni.

Odmerki od 100 do 500 mg/dan:

Z uporabo odmerkov nad 100 mg/dan in do 500 mg/dan ni dovolj kliničnih izkušenj. Zato spodnja priporočila za odmerke 500 mg/dan in več veljajo tudi za to odmerno območje.

Odmerki 500 mg/dan in več:

Zavrtje sinteze prostaglandinov lahko neugodno vpliva na nosečnost in/ali razvoj zarodka oz. ploda. Podatki epidemioloških študij kažejo večje tveganje spontanih splavov, malformacij srca in gastroshize po uporabi zaviralcev sinteze prostaglandinov v zgodnji nosečnosti.

Absolutno tveganje za kardiovaskularne malformacije se je povečalo iz manj kot 1 % na približno 1,5 %. Tveganje se verjetno povečuje z odmerkom in trajanjem zdravljenja. Pri živalih uporaba zaviralca sinteze prostaglandinov povzroči reproduktivne toksične učinke (glejte poglavje 5.3). Do 24. tedna amenoreje (5. meseca nosečnosti) se acetilsalicilne kisline ne sme uporabljati, če ni nujno potrebno. Če acetilsalicilno kislino uporablja ženska, ki poskuša zanositi, ali do 24. tedna amenoreje (5. meseca nosečnosti), mora biti odmerek čim manjši, zdravljenje pa čim kratkotrajnejše.

Od začetka šestega meseca nosečnosti lahko vsi zaviralci sinteze prostaglandinov izpostavijo:

- plod:
 - kardiopulmonalnim toksičnim učinkom (s prezgodnjim zaprtjem arterioznega duktusa in pljučno hipertenzijo),
 - motenemu delovanju ledvic, ki lahko napreduje v odpoved ledvic in oligohidramnij;
- mater in novorojenčka na koncu nosečnosti:
 - možnemu podaljšanju časa krvavitve, antiagregacijskemu učinku, ki se lahko pojavi celo po zelo majhnih odmerkih,
 - zavrtju krčenja maternice in zaradi tega odloženemu ali podaljšanemu porodu.

Dojenje

Ni znano, ali se klopidogetrel izloča v materinem mleku pri človeku. Študije na živalih so pokazale, da se klopidogetrel izloča v materinem mleku. Znano pa je, da se pri človeku v materinem mleku izloča ASA. Dojenje je med zdravljenjem z zdravilom Klopidogetrel/acetilsalicilna kislina Mylan potrebno prekiniti.

Plodnost

Podatkov o plodnosti za klopidogetrel/acetilsalicilno kislino ni. Študije na živalih niso pokazale, da bi klopidogetrel vplival na plodnost. Ni znano, ali ASA v zdravilu Klopidogetrel/acetilsalicilna kislina Mylan vpliva na plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Klopidogetrel/acetilsalicilna kislina Mylan nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Varnost klopidogetrela so ocenili pri več kot 42.000 bolnikih, ki so sodelovali v kliničnih študijah; več kot 30.000 teh bolnikov je dobivalo kombinacijo klopidogetrela in ASA, pri več kot 9.000 pa je zdravljenje trajalo 1 leto ali več. Spodaj so prikazani klinično pomembni neželeni učinki, ugotovljeni v štirih študijah: študiji CAPRIE (ki je primerjala klopidogetrel sam z ASA) in študijah CURE, CLARITY in COMMIT (ki so primerjale kombinacijo klopidogetrela in ASA z ASA samo). V celoti je bil klopidogetrel v odmerku 75 mg/dan v študiji CAPRIE podoben ASA v odmerku 325 mg/dan, ne glede na starost, spol ali raso. Poleg kliničnih študij so vir ocen varnosti klopidogetrela in ASA tudi pomarketinške izkušnje.

Najpogostejši učinek obeh zdravil v kliničnih študijah so bile krvavitve. Opisane so tudi v obdobju pomarketingne uporabe.

V CAPRIE je bila pri bolnikih, zdravljenih bodisi s klopidogrelom ali ASA, celokupna incidenca kakršnihkoli krvavitev 9,3 %. Incidenca hujših primerov je bila podobna za klopidogrel in za ASA.

V CURE pri bolnikih, ki so imeli narejeno koronarno premostitev in so pred tem uporabljali klopidogrel in ASA, v 7 dneh po operaciji niso ugotovili čezmernega števila hujših krvavitev, če so to zdravljenje prekinili pet dni pred operacijo. Pri bolnikih, ki so zdravljenje dobivali v petih dneh pred premostitveno operacijo, je bil delež dogodkov 9,6 % med uporabo kombinacije klopidogrel in ASA ter 6,3 % med uporabo same ASA.

V študiji CLARITY je v skupini s klopidogrelom in ASA prišlo do splošnega povečanja krvavitev v primerjavi s skupino s placebom in ASA. Incidenca večjih krvavitev je bila v obeh skupinah podobna. To je veljalo tudi za podskupine bolnikov, opredeljene z določenimi izhodiščnimi značilnostmi in tipom fibrinolitičnega ali heparinskega zdravljenja.

V študiji COMMIT je bil skupni delež večjih necerebralnih krvavitev ali cerebralne krvavitve nizek in podoben v obeh skupinah.

Seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki, zabeleženi samo s klopidogrelom, samo z ASA ali s klopidogrelom v kombinaciji z ASA, v kliničnih študijah ali opisani spontano, so naštet v spodnji preglednici. Njihova pogostnost je navedena upoštevaje naslednji dogovor: pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) ali ni znano (ni mogoče oceniti na podlagi podatkov, ki so na voljo). Pri vsakem organskem sistemu so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki ali ni znano
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		trombocitopenija, levkopenija, eozinofilija	nevtropenija, vključno s hudo nevtropenijo	trombotična trombocitopenična purpura (TTP) (glejte poglavje 4.4), odpoved kostnega mozga*, aplastična anemija, pancitopenija, bicitopenija*, agranulocitoza, huda trombocitopenija, pridobljena hemofilija A, granulocitopenija, anemija, hemolitična anemija pri bolnikih s pomanjkanjem glukoza-6-fosfat-dehidrogenaze (G6PD)* (glejte poglavje 4.4)

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki ali ni znano
Srčne bolezni				Kounisov sindrom (vazospastična alergijska angina/alergijski miokardni infarkt) v okviru preobčutljivostne reakcije zaradi acetilsalicilne kisline* ali klopidogrela**
Bolezni imunskega sistema				anafilaktični šok*, serumska bolezen, anafilaktoidne reakcije, navzkrižna preobčutljivost med tienopiridini (kot sta tiklopidin in prasugrel) (glejte poglavje 4.4)** , avtoimuni inzulinski sindrom, ki lahko vodi v resno hipoglikemijo, še posebej pri bolnikih s HLA DRA4 podtipom (pogostejši v japonski populaciji)* , poslabšanje alergijskih simptomov alergije na hrano*
Presnovne in prehranske motnje				hipoglikemija* , protin* (glejte poglavje 4.4)
Psihiatrične motnje				halucinacije, zmedenost
Bolezni živčevja		intrakranialna krvavitev (opisani so primeri s smrtnim izidom, zlasti pri starejših), glavobol, parestezije, omotica		motnje okusa, agevzija
Očesne bolezni		krvavitve v očesu (veznica, oko, mrežnica)		
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			vertoglavica	poslabšanje sluha* ali tinitus*

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki ali ni znano
Žilne bolezni	hematom			resne krvavitve, krvavitev operacijske rane, vaskulitis (vključno s Henoch-Schönleinovo purpuro*), hipotenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	epistaksa			krvavitve v dihalih (hemoptiza, pljučna krvavitve), bronhospazem, intersticijski pnevmonitis, nekardiogeni pljučni edem zaradi kronične uporabe in v zvezi s preobčutljivostno reakcijo zaradi acetilsalicilne kisline*, eozinofilna pljučnica.

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki ali ni znano
Bolezni prebavil	krvavitev v prebavila, driska, bolečine v trebuhu, dispepsija	želodčna razjeda in razjeda na dvanajstniku, gastritis, bruhanje, navzea, zaprtje, flatulenca	retroperitonealna krvavitev	krvavitev v prebavila in retroperitonealna krvavitev (opisani so primeri s smrtnim izidom), pankreatitis. Bolezni zgornjih prebavil (ezophagitis (vnetje sluznice požiralnika), ulkus požiralnika (razjede v požiralniku), perforacija (predrtje), erozivni gastritis, erozivni duodenitis; razjede/perforacije na želodcu/dvanajstniku)*, bolezni spodnjih prebavil (ulkusi (peptične razjede) tankega [jejunum in ileum] in debelega črevesa [kolon in rektum (danka)], kolitis in perforacije prebavil)*, simptomi zgornjih prebavil*, npr. gastralgija (glejte poglavje 4.4), te, z acetilsalicilno kislino (ASA) povezane gastrointestinalne (GI) reakcije, so lahko ali pa tudi ne povezane s krvavitvijo. Pojavijo se lahko pri katerem koli odmerku acetilsalicilne kisline in pri bolnikih z ali brez opozorilnih simptomov ali predhodne anamneze resnih GI dogodkov*. Kolitis (vključno z ulceroznim ali limfocitnim kolitisom), stomatitis, akutni pankreatitis v okviru preobčutljivostne reakcije zaradi acetilsalicilne kisline*

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki ali ni znano
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov				akutna odpoved jeter, poškodba jeter, predvsem hepatocelularna*, hepatitis, zvišane vrednosti jetrnih encimov*, nenormalni testi jetrne funkcije, kronični hepatitis*
Bolezni kože in podkožja	modrice	izpuščaj, srbenje, kožne krvavitve (purpura)		bulozen dermatitis (toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem, akutna generalizirana eksantemska pustuloza (AGEP)), angioedem, z zdravili povzročen sindrom preobčutljivosti (sindrom DIHS, Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome), kožni izpuščaj z eozinofilijo in sistemskimi simptomi, kot posledica zdravljenja z zdravilom (sindrom DRESS, Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms), eritematozen ali eksfoliativen izpuščaj, urtikarija, ekcem, lihen planus, fiksen izpuščaj*
Motnje reprodukcije in dojk			ginekomastija	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva				mišično-skeletne krvavitve (hemartroza), artritis, artralgiya, mialgiya

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki ali ni znano
Bolezni sečil		hematurija		odpoved ledvic*, akutna okvara ledvic (zlasti pri bolnikih z obstoječo okvaro ledvic, srčnim popuščanjem, nefritičnim sindromom ali sočasnim zdravljenjem z diuretiki)*, glomerulonefritis, zvišanje kreatinina v krvi
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	krvavitve na mestu vboda			zvišana telesna temperatura, edem*
Preiskave		podaljšan čas krvavitve, zmanjšano število nevtrofilcev, zmanjšano število trombocitov		

* Informacije, v literaturi navedene za ASA s pogostnostjo »ni znana«.

** Informacije v povezavi s klopidogetrom s pogostnostjo »ni znana«.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Klopidogetrom

Preveliki odmerki klopidogetroma lahko podaljšajo čas krvavitve in posledično povzročijo zaplete s krvavitvijo. V primeru krvavitve je potrebno zagotoviti ustrezno terapijo. Antidot farmakološkemu delovanju klopidogetroma ni znan. Če je potrebna takojšnja korekcija podaljšane časa ASA krvavitve, lahko učinke klopidogetroma odpravi transfuzija trombocitov.

ASA

Preveliko odmerjanje se kaže z naslednjimi simptomi: omotico, glavobolom, tinitusom, zmedenostjo in prebavnimi simptomi (navzea, bruhanje in želodčna bolečina).

Pri hudi zastrupitvi se lahko pojavijo resne motnje acido-baznega ravnotežja. Začetna hiperventilacija povzroči respiratorno alkalozo. Potem se zaradi supresivnega učinka na dihalni center pojavi respiratorna acidoza. Zaradi prisotnosti salicilatov se pojavi tudi metabolična acidoza. Ker otroci, dojenčki in mali otroci pogosto pridejo do zdravnika šele v pozni fazi zastrupitve, so po navadi že v fazi acidoze.

Pojavijo se lahko tudi naslednji simptomi: hipertermija in znojenje, ki povzroči dehidracijo, nemir, konvulzije, halucinacije in hipoglikemija. Depresija živčevja lahko povzroči komo, kardiovaskularni kolaps in zastoj dihanja. Smrtni odmerek acetilsalicilne kisline je od 25 do 30 g. Koncentracija salicilata v plazmi nad 300 mg/l (1,67 mmol/l) nakazuje zastrupitev.

Preveliko odmerjanje fiksne kombinacije acetilsalicilne kisline/klopidogrela lahko spremljajo večja nagnjenost h krvavitvam in posledični krvavitveni zapleti; to je posledica farmakološkega delovanja klopidogrela in acetilsalicilne kisline.

Nekardiogeni pljučni edem se lahko pojavi zaradi akutnega ali kroničnega prevelikega odmerjanja acetilsalicilne kisline (glejte poglavje 4.8).

V primeru zaužitja toksičnega odmerka je potreben sprejem v bolnišnico. V primeru zmerne zastrupitve je mogoče poskusiti izzvati bruhanje; če to ne uspe, je indicirano izpiranje želodca. Potem je treba uporabiti aktivno oglje (adsorbens) in natrijev sulfat (odvajalo). Indicirana je alkalizacija urina (250 mmol natrijevega bikarbonata 3 ure) ob kontroliranju pH urina. Hemodializa je prednosten način zdravljenja hude zastrupitve. Druge znake zastrupitve je treba zdraviti simptomatsko.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: oznaka ATC: Zaviralci agregacije trombocitov brez heparina. Oznaka ATC: B01AC30.

Mehanizem delovanja

Klopidogrel je predzdravilo in eden njegovih presnovkov zavira agregacijo trombocitov. Encimi CYP450 morajo presnoviti klopidogrel, da nastane aktivni presnovek, ki zavira agregacijo trombocitov. Aktivni presnovek klopidogrela selektivno zavira vezavo adenosin-difosfata (ADP) na njegov trombocitni receptor P2Y₁₂ in nadaljnjo aktivacijo glikoproteinskega kompleksa GP IIb/IIIa z ADP, s čimer zavre agregacijo trombocitov. Zaradi ireverzibilne vezave se učinek na izpostavljene trombocite ohrani vso njihovo preostalo življenjsko dobo (približno 7 – 10 dni) in normalno delovanje trombocitov se obnovi s hitrostjo, ki je v skladu s spremembo trombocitov. Zavrtja je tudi agregacija trombocitov, ki jo izzovejo drugi agonisti kot ADP, ker pride do blokade ojačenja trombocitne aktivacije s sproščenim ADP.

Ker aktivni presnovek nastane z delovanjem encimov CYP450, od katerih so nekateri polimorfni ali podvrženi zavrtju z drugimi zdravili, se ustrezno zavrtje trombocitov ne pojavi pri vseh bolnikih.

Farmakodinamični učinki

Večkratni odmerki po 75 mg na dan tvorijo pomembno zaviranje z ADP sprožene agregacije trombocitov od prvega dne. To se progresivno povečuje in doseže stanje dinamičnega ravnovesja (»steady state«) med 3. in 7. dnem. V stanju dinamičnega ravnovesja je bila povprečno opažena raven zaviranja z odmerkom 75 mg na dan med 40 % in 60 %. Agregacija trombocitov in čas krvavitve sta se postopoma vrnila na izhodiščno vrednost, na splošno v 5 dneh po ukinitvi zdravljenja.

Acetilsalicilna kislina zavira agregacijo trombocitov z ireverzibilnim zavrtjem prostaglandinske ciklooksigenaze. Tako zavira nastajanje tromboksana A₂, ki inducira agregacijo trombocitov in vazokonstrikcijo. Učinek traja celotno življenjsko dobo trombocitov.

Ekperimentalni podatki kažejo, da lahko ibuprofen med sočasno uporabo majhnih odmerkov acetilsalicilne kisline zavre njen učinek na agregacijo trombocitov. V eni študiji, v kateri je bil en enkratni odmerek 400 mg ibuprofena uporabljen v 8 urah pred ali v 30 minutah po zaužitju acetilsalicilne kisline s takojšnjim sproščanjem (81 mg), se je zmanjšal učinek acetilsalicilne kisline na nastajanje tromboksana in agregacijo trombocitov. Toda zaradi nezadostnih podatkov in zaradi negotovosti glede ekstrapolacije podatkov *ex vivo* na klinično uporabo ni mogoče narediti nobenih trdnih sklepov, ki bi se nanašali na redno uporabo ibuprofena; klinično pomemben učinek v primeru občasne uporabe ibuprofena ni verjeten.

Klinična učinkovitost in varnost

Varnost in učinkovitost kombinacije klopidozela in ASA sta bili vrednoteni v treh dvojno slepih raziskavah, v katere je bilo vključenih več kot 61.900 bolnikov: študije CURE, CLARITY in COMMIT, ki so primerjale kombinacijo klopidozela in ASA s samo ASA; oboje so bolniki dobivali v kombinaciji z drugo standardno terapijo.

Študija CURE je vključevala 12.562 bolnikov z akutnim koronarnim sindromom brez elevacije ST spojnice (nestabilna angina ali miokardni infarkt brez Q zobca) do 24 ur po zadnji epizodi bolečine v prsih ali simptomih, konsistentnih z ishemijo. Bolniki so morali imeti bodisi spremembe elektrokardiograma (EKG), združljive z novo ishemijo, ali povišane srčne encime ali troponin I ali T na najmanj dvakratno zgornjo mejo normalnega. Bolniki so bili naključno razporejeni v skupino, ki je prejela klopidozel (začetni odmerek 300 mg, nato 75 mg/dan, N = 6.259) in ASA (75 – 325 mg enkrat dnevno) ali samo ASA (N = 6.303), (75 – 325 mg enkrat dnevno) in drugimi standardnimi terapijami. Bolniki so bili zdravljeni do enega leta. V raziskavi CURE je 823 (6,6 %) bolnikov sočasno prejelo terapijo z antagonisti receptorjev glikoproteinov IIb/IIIa. Heparine so uporabljali pri več kot 90 % bolnikov, sočasna uporaba heparinske terapije ni pomembno vplivala na relativni delež krvavitev med klopidozelo in ASA ter samo ASA.

Delež bolnikov s primarnim opazovanim dogodkom [srčnožilna (SŽ) smrt, miokardni infarkt (MI) ali kap] je bil 582 (9,3 %) v skupini, zdravljeni s klopidozelo in ASA, in 719 (11,4 %) v skupini, ki je prejela ASA, to je 20 % zmanjšanje relativnega tveganja (95 % IZ od 10 % – 28 %; p = 0,00009) v skupini, zdravljeni s klopidozelo in ASA (17 % zmanjšanje relativnega tveganja, če so bili bolniki zdravljeni konzervativno, 29 % kadar je bila izvedena perkutana transluminalna koronarna angioplastika z ali brez stenta in 10 %, če je bila izvedena premostitvena operacija koronarnih arterij CABG). Nove srčnožilne dogodke (primarni opazovani dogodek) so preprečili z zmanjšanjem relativnega tveganja: 22 % (IZ: 8,6; 33,4), 32 % (IZ: 12,8; 46,4), 4 % (IZ: -26,9; 26,7), 6 % (IZ: -33,5; 34,3), 14 % (IZ: -31,6; 44,2), tekom 0–1, 1–3, 3–6, 6–9 oziroma 9 – 12 mesečnimi intervali študije. Tako se pri zdravljenju več kot 3 mesece opažena korist v skupini, ki je prejela klopidozel in ASA, ni nadalje povečevala, medtem ko je tveganje za krvavitev ostalo (glejte poglavje 4.4).

Uporaba klopidozela v CURE je bila povezana z zmanjšano potrebo po zdravljenju s trombolitiki (zmanjšanje RT= 43,3 %; IZ: 24,3 %, 57,5 %) in inhibitorji glikoproteinov IIb/IIIa (zmanjšanje RT = 18,2 %; IZ: 6,5 %, 28,3 %).

Število bolnikov s primarnim opazovanim dogodkom (SŽ smrt, MI, kap ali neodzivna ishemija) je bilo 1.035 (16,5 %) v skupini zdravljeni s klopidozelo in ASA in 1.187 (18,8 %) v skupini z ASA, to je 14 % zmanjšanje relativnega tveganja (95 % IZ od 6 % –

21 %, $p = 0,0005$) za skupino, zdravljeno s klopidogrelom in ASA. Ta korist je bila v glavnem zaradi statistično pomembnega zmanjšanja incidence MI [287 (4,6 %) v skupini, zdravljeni s klopidogrelom in ASA, in 363 (5,8 %) v skupini z ASA]. Učinka na delež ponovnih hospitalizacij zaradi nestabilne angine niso opazili.

Rezultati, pridobljeni pri populacijah z različnimi karakteristikami (npr. nestabilna angina, MI brez Q zobca, visoka do nizka raven tveganja, diabetes, potreba po revaskularizaciji, spol, starost, itd), so skladni z rezultati primarne analize. Pri 2.172 bolnikih (17 % vseh bolnikov, vključenih v študijo CURE) katerim je bil vstavljen stent (Stent-CURE) so podatki post-hoc analize še posebej pokazali, da je klopidogrel v primerjavi s placebom pri sestavljenem primarnem opazovanem dogodku (SŽ smrt, MI, kap) pomembno zmanjšal RT za 26,2 %. Pomembno zmanjšanje RT (za 23,9 %) je bilo ugotovljeno tudi pri drugem sestavljenem primarnem opazovanem dogodku (SŽ smrt, MI, kap ali refraktorna ishemija). Pri tej podskupini bolnikov tudi niso ugotovili nobenih posebnih težav z varnostjo klopidogrela. Pri tej podskupini bolnikov so rezultati v skladu s celotnimi rezultati preskušanj.

Pri bolnikih z akutnim miokardnim infarktom z elevacijo ST spojnice sta bili varnost in učinkovitost klopidogrela vrednoteni v dveh randomiziranih, s placebom kontroliranih, dvojno slepih raziskavah, CLARITY in COMMIT.

V raziskavo CLARITY je bilo vključenih 3.491 bolnikov v 12 urah po nastopu akutnega miokardnega infarkta z elevacijo ST spojnice, ki so bili predvideni za trombolitično terapijo. Bolniki so dobivali klopidogrel (300 mg udarni odmerek, nato pa 75 mg dnevno, $n = 1.752$) in ASA ali samo ASA ($n = 1.739$), (150 mg do 325 mg kot udarni odmerek, nato 75 mg do 162 mg dnevno), fibrinolitičnim sredstvom in po potrebi heparinom. Bolnike so spremljali 30 dni. Primarni opazovani dogodki so bili navzočnost zamašene arterije (povezane z infarktom) na angiogramu pred odpustom ali smrt ali ponovni miokardni infarkt pred koronarno angiografijo. Pri bolnikih, pri katerih ni bila opravljena angiografija, sta bila primarna opazovana dogodka smrt ali ponovni miokardni infarkt do 8. dneva oziroma do odpusta. Populacijo bolnikov je sestavljalo 19,7 % žensk in 29,2 % bolnikov v starosti ≥ 65 let. Skupno 99,7 % bolnikov je dobivalo fibrinolitike (fibrinsko specifične: 68,7 %, nefibrinsko specifične: 31,1 %), 89,5 % heparin, 78,7 % zaviralce adrenergičnih receptorjev beta, 54,7 % zaviralce ACE in 63 % statine.

Primarni opazovani dogodek je bil opažen pri 15,0 % bolnikov v skupini s klopidogrelom in ASA in 21,7 % bolnikov v skupini s samo ASA, kar predstavlja absolutno zmanjšanje za 6,7 % in 36 % zmanjšanje verjetnosti v prid klopidogrela (95 % IZ od 24 % do 47 %; $p < 0,001$) v glavnem zaradi zmanjšanja zaradi infarkta zamašenih arterij. Ta koristni učinek se je pojavljal v vseh prehodno opredeljenih podskupinah glede na bolnikovo starost ali spol, mesto infarkta in tip uporabljenega fibrinolitika ali heparina.

V raziskavo COMMIT z 2×2 faktorsko raziskovalno zasnovi je bilo vključenih 45.852 bolnikov v 24 urah po nastopu simptomov, ki bi lahko kazali na miokardni infarkt, z neustreznimi vrednostmi EKG, ki so to potrjevale (elevacija ST spojnice, depresija ST spojnice ali levokračni blok). Bolniki so 28 dni oziroma do odpusta dobivali klopidogrel (75 mg dnevno, $n = 22.961$) in ASA (162 mg dnevno), ali samo ASA (162 mg dnevno, $n = 22.891$). Sestavljeni opazovani dogodki so bili smrt zaradi kateregakoli vzroka ali prvi pojav ponovnega infarkta, kapi ali smrt. Populacijo bolnikov je sestavljalo 27,8 % žensk, 58,4 % bolnikov starost ≥ 60 let (26 % ≥ 70 let) in 54,5 % bolnikov, ki so dobivali fibrinolitike.

Klopidogrel in ASA sta pomembno zmanjšala relativno tveganje za smrt zaradi kateregakoli vzroka za 7 % ($p = 0,029$) in relativno tveganje za ponovni infarkt, kap ali smrt za 9 % ($p = 0,002$), kar je predstavljalo absolutno zmanjšanje za 0,5 % oziroma 0,9 %. Ta koristni

učinek se je pojavil pri vseh starostih, obeh spolih in ob jemanju fibrinolitikov ali brez njega, opažen pa je bil že po 24 urah.

Deeskalacija zaviralcev P2Y₁₂ pri AKS

Prehod z močnejšega zaviralca receptorjev P2Y₁₂ na klopidogrel v kombinaciji z acetilsalicilno kislino po akutni fazi AKS so ocenili v dveh randomiziranih, s strani raziskovalcev sponzoriranih študij (ISS – investigator-sponsored studies) – TROPIC in TROPICAL-ACS – s podatki o kliničnih izidih.

Klinična korist močnejših zaviralcev P2Y₁₂, tikagrelorja in prasugrela, v njihovih ključnih študijah je bila povezana z značilnim zmanjšanjem ponovnih ishemičnih dogodkov (vključno z akutno in subakutno trombozo žilne opornice (ST – stent thrombosis), miokardnim infarktom (MI) in nujno revaskularizacijo). Čeprav je bila korist glede ishemije stalna v celotnem prvem letu, so večje zmanjšanje ishemičnih ponovitev po AKS opažali v prvih dneh po začetku zdravljenja. Nasprotno pa so *post hoc* analize pokazale, da je z močnejšimi zaviralci P2Y₁₂ statistično značilno večje tveganje za krvavitve; krvavitve se pojavijo pretežno med fazo vzdrževalnega zdravljenja, po prvem mesecu po AKS. Študiji TOPIC in TROPICAL-ACS sta bili načrtovani za proučitev, kako ublažiti krvavitve in ohraniti učinkovitost.

Študija **TOPIC** (*Tempiranje zavrtja trombocitov po akutnem koronarnem sindromu*)

To randomizirano, odprto preskušanje je vključilo bolnike z AKS, ki so potrebovali PKI. Bolnike, ki so prejeli acetilsalicilno kislino in močnejši blokator P2Y₁₂ ter so bili po enem mesecu brez neželenih dogodkov, so razvrstili ali na prehod na kombinacijo fiksnih odmerkov acetilsalicilne kisline in klopidogrela (deeskalirano dvotirno antiagregacijsko zdravljenje (DAPT – de-escalated dual antiplatelet therapy) ali na nadaljevanje dotodanjske sheme zdravljenja (nespremenjeno DAPT).

V celoti so analizirali 645 od 646 bolnikov s STEMI, NSTEMI ali nestabilno angino pectoris (deeskalirano DAPT (n = 322), nespremenjeno DAPT (n = 323)). Enoletno spremljanje je bilo opravljeno pri 316 bolnikih (98,1 %) v skupini z deeskaliranim DAPT in pri 318 bolnikih (98,5 %) v skupini z nespremenjenim DAPT. Mediano spremljanje je v obeh skupinah trajalo 359 dni. Značilnosti proučevane kohorte so bile v obeh skupinah podobne.

Primarni izid, sestavljeni dogodek srčno-žilne smrti, možganske kapi, nujne revaskularizacije in krvavitve ≥ 2 po BARC (Bleeding Academic Research Consortium), se je 1 leto po AKS pojavil pri 43 bolnikih (13,4 %) v skupini z deeskaliranim DAPT in pri 85 bolnikih (26,3 %) v skupini z nespremenjenim DAPT ($p < 0,01$). Ta statistično značilna razlika je bila predvsem posledica manjšega števila krvavitev, medtem ko razlik v ishemičnih opazovanih dogodkih ni bilo ($p = 0,36$); krvavitve BARC ≥ 2 so bile manj pogoste v skupini z deeskaliranim DAPT (4,0 %) kot v skupini z nespremenjenim DAPT (14,9 %) ($p < 0,01$). Krvavitve, opredeljene kot vsi BARC, so se pojavile pri 30 bolnikih (9,3 %) v skupini z deeskaliranim DAPT in pri 76 bolnikih (23,5 %) v skupini z nespremenjenim DAPT ($p < 0,01$).

TROPICAL-ACS (*Preverjanje odzivnosti na zavrtje trombocitov ob kroničnem antiagregacijskem zdravljenju akutnih koronarnih sindromov*)

To randomizirano, odprto preskušanje je vključilo 2.610 bolnikov z AKS in pozitivnimi biološkimi označevalci po uspešni PKI. Bolnike so randomizirali bodisi na prejemanje prasugrela 5 ali 10 mg/dan (od 0. do 14. dne) (n = 1309) bodisi na prejemanje prasugrela 5 ali 10 mg/dan (od 0. do 7. dne) s poznejšim deeskaliranjem na 75 mg klopidogrela na dan (od 8. do 14. dne) (n = 1309) v kombinaciji z ASA (< 100 mg/dan). Štirinajsti dan so opravili preskušanje funkcije trombocitov (PFT – platelet function testing). Bolniki, ki so prejeli le prasugrel, so nadaljevali jemanje prasugrela v obdobju 11,5 meseca.

Bolniki z deeskaliranjem so opravili preskušanje visoke reaktivnosti trombocitov (HPR – high platelet reactivity). Če je bil rezultat HPR ≥ 46 enot, je bila izvedena ponovna eskalacija na prasugrel 5 mg ali 10 mg/dan za 11,5 meseca; če je bil rezultat HPR < 46 enot, so bolniki nadaljevali zdravljenje s klopidogrelom 75 mg/dan v obdobju 11,5 meseca. Zato so bili v skupini z vodeno deeskalacijo tako prejemniki prasugrela (40 %) kot prejemniki klopidogrela (60 %). Vsi bolniki so še naprej jemali acetilsalicilno kislino in spremljali so jih eno leto.

Primarni opazovani dogodek (kombinirana pojavnost SŽ smrti, MI, možganske kapi in krvavitev ≥ 2 po BARC po 12 mesecih) je bil dosežen in to dokazuje neinferiornost. Enega od dogodkov je imelo 95 bolnikov (7 %) v skupini z vodeno deeskalacijo in 118 bolnikov (9 %) v kontrolni skupini (p za neinferiornost = 0,0004). Vodena deeskalacija ni povečala ne kombiniranega tveganja za ishemične dogodke (2,5 % v skupini z deeskalacijo in 3,2 % v kontrolni skupini, p za neinferiornost = 0,0115) ne ključnega sekundarnega opazovanega dogodka, krvavitve ≥ 2 po BARC (5 % v skupini z deeskalacijo in 6 % v kontrolni skupini, p = 0,23). Kumulativna pojavnost vseh krvavitev (razredi od 1 do 5 po BARC) je bila 9 % (114 dogodkov) v skupini z vodeno deeskalacijo in 11 % (137 dogodkov) v kontrolni skupini (p = 0,14).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od obveznosti po predložitvi rezultatov študij z referenčnim zdravilom, ki vsebuje klopidogrel/acetilsalicilno kislino, pri vseh podskupinah pediatrične populacije za zdravljenje koronarne ateroskleroze (glejte poglavje 4.2 za informacije o pediatrični uporabi).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Klopidogrel:

Absorpcija

Po enkratnem in večkratnih peroralnih odmerkih 75 mg na dan se klopidogrel hitro absorbira. Povprečna največja koncentracija nespremenjenega klopidogrela v plazmi (približno 2,2 – 2,5 ng/ml po enem 75mg peroralnem odmerku) se je pojavila približno 45 minut po odmerjanju. Absorpcija je najmanj 50 %, na podlagi metabolitov klopidogrela, izločenih z urinom.

Porazdelitev

Klopidogrel in glavni krožeči (neaktivni) metabolit se *in vitro* reverzibilno vežeta na humane plazemske proteine (98 % oziroma 94 %). Pri vezavi *in vitro* ni nasičenja v širokem koncentracijskem razponu.

Biotransformacija

Klopidogrel se v jetrih izdatno presnovi. Klopidogrel se *in vitro* in *in vivo* presnovi po dveh glavnih presnovnih poteh: ena poteka z esterazami in povzroči hidrolizo v neaktiven karboksilnokislinski derivat (85 % presnovkov v obtoku), druga pa z več encimi citokroma P450. Klopidogrel se najprej presnovi v 2-oksoklopidogrel, ki je vmesen presnovek. Nadaljnja presnova vmesnega presnovka 2-oksoklopidogrela povzroči nastanek aktivnega presnovka, ki je tiolski derivat klopidogrela. Aktivni presnovek nastane predvsem z delovanjem CYP2C19, k nastanku pa pripomorejo tudi drugi encimi CYP, vključno s CYP1A2, CYP2B6 in CYP3A4. *In vitro* izolirani aktivni tiolski presnovek se hitro in ireverzibilno veže na trombocitne receptorje in tako zavre agregacijo trombocitov.

C_{max} aktivnega presnovka je po enem 300-mg polnilnem odmerku klopidogrela dvakrat večja kot po štirih dneh uporabe vzdrževalnega odmerka 75 mg. C_{max} je dosežena približno 30 do 60 minut po uporabi zdravila.

Izločanje

Po peroralnem odmerku ^{14}C -označenega klopidogrela pri človeku, se ga je približno 50 % izločilo z urinom in približno 46 % z blatom v 120 urnem intervalu po odmerjanju. Po enem peroralnem odmerku 75 mg je razpolovni čas klopidogrela približno 6 ur. Razpolovni čas izločanja glavnega (neaktivnega) krožečega metabolita je bil 8 ur po enkratnem in večkratnem dajanju.

Farmakogenetika

CYP2C19 je vključen tako v nastajanje aktivnega presnovka kot vmesnega presnovka, 2-oksoklopidogrela. Farmakokinetika aktivnega presnovka klopidogrela in njegovo antitrombotično delovanje, merjeno s preskusi agregacije trombocitov *ex vivo*, se razlikuje glede na genotip CYP2C19.

Alel CYP2C19*1 ustreza polno funkcionalni presnovi, medtem ko alela CYP2C19*2 in CYP2C19*3 ustrezata nefunkcionalni presnovi. Na račun alelov CYP2C19*2 in CYP2C19*3 gre večina alelov z zmanjšanim delovanjem pri Kavkazijcih (85 %) in pri Azijcih (99 %), ki so slabi metabolizatorji. Drugi aleli, povezani z odsotno ali zmanjšano presnovo, so redkejši in vključujejo CYP2C19*4, *5, *6, *7 in *8. Bolnik, ki je slab metabolizator, ima dva hipofunkcijska alela, kot je pojasnjeno zgoraj. Objavljene pogostnosti genotipa slabega metabolizatorja s CYP2C19 so približno 2 % pri Kavkazijcih, 4 % pri črncih in 14 % pri Kitajcih. Na voljo so testi za določitev bolnikovega CYP2C19-genotipa.

Opravljen je bil navzkrižna študija 40 zdravih preiskovancev, po 10 v vsaki od štirih metabolizatorskih skupin s CYP2C19 (ultrahitri, dobri, srednji, slabi). Študija je ocenila farmakokinetiko in antiagregacijski odziv po uporabi odmerka 300 mg in potem 75 mg/dan ter 600 mg in potem 150 mg/dan, vsako od obeh shem skupaj 5 dni (stanje dinamičnega ravnovesja).

Med ultrahitrimi, dobrimi in srednjimi metabolizatorji niso ugotovili bistvenih razlik v izpostavljenosti aktivnemu presnovku in povprečnem zavrtju agregacije trombocitov (IPA). Pri slabih metabolizatorjih je bila izpostavljenost aktivnemu presnovku za 63 do 71 % manjša kot pri dobrih metabolizatorjih. Po odmerni shemi 300 mg/75 mg se je antiagregacijski odziv pri slabih metabolizatorjih zmanjšal: povprečno IPA (5 μ M ADP) je bilo 24 % (24 ur) in 37 % (5. dan) v primerjavi z 39 % (24 ur) in 58 % (5. dan) pri dobrih metabolizatorjih ter 37 % (24 ur) in 60 % (5. dan) pri srednjih metabolizatorjih. Ko so slabi metabolizatorji prejeli shemo 600 mg/150 mg, je bila izpostavljenost aktivnemu presnovku večja kot s shemo 300 mg/75 mg. Poleg tega je bilo IPA 32 % (24 ur) in 61 % (5. dan), kar je več kot pri slabih metabolizatorjih, ki so prejeli shemo 300 mg/75 mg, in podobno kot pri drugih metabolizatorskih skupinah s CYP2C19, ki so prejemale shemo 300 mg/75 mg. Ustrezna odmerna shema za to populacijo bolnikov v kliničnih preskušanjih ni bila ugotovljena.

V skladu z zgornjimi rezultati so izsledki metaanalize, ki je zajela 6 študij, 335 bolnikov, zdravljenih s klopidogrelom in v stanju dinamičnega ravnovesja. Pokazala je, da se je v primerjavi z dobrimi metabolizatorji izpostavljenost aktivnemu presnovku pri srednjih metabolizatorjih za 28 % zmanjšala, pri slabih metabolizatorjih se je zmanjšala za 72 %, zavrtje agregacije trombocitov (5 μ M ADP) pa se je zmanjšalo tako, da je bila razlika IPA v primerjavi z dobrimi metabolizatorji pri prvih 5,9 % in pri drugih 21,4 %.

Vpliv CYP2C19-genotipa na klinične izide pri bolnikih, zdravljenih s klopidogrelom, ni bil ocenjen v prospektivnih, randomiziranih, kontroliranih preskušanjih. Opravljene pa so bile številne retrospektivne analize za oceno tega učinka pri bolnikih, zdravljenih

s klopidogetrelom, za katere so na voljo rezultati genotipizacije: CURE (n = 2721), CHARISMA (n = 2428), CLARITY-TIMI 28 (n = 227), TRITON-TIMI 38 (n = 1477) in ACTIVE-A (n = 601), poleg tega pa tudi številne objavljene kohortne študije.

V TRITON-TIMI 38 in 3 kohortnih študijah (Collet, Sibbing, Giusti) je imela kombinirana skupina bolnikov, ki so bili ali srednji ali slabi metabolizatorji, večji delež kardiovaskularnih dogodkov (smrt, miokardni infarkt, možganska kap) ali trombozo na žilni opornici kot dobri metabolizatorji.

V študiji CHARISMA in eni kohortni študiji (Simon) so večji delež dogodkov ugotovili samo pri slabih metabolizatorjih v primerjavi z dobrimi.

V študijah CURE, CLARITY, ACTIVE-A in eni od kohortnih študij (Trenk) niso odkrili večjega deleža dogodkov glede na metabolizatorsko stanje.

Nobena teh analiz ni imela zadostne velikosti za odkritje razlik v izidu pri slabih metabolizatorjih.

Posebne skupine bolnikov

Farmakokinetika aktivnega presnovka klopidogetrela v teh posebnih skupinah bolnikov ni znana.

Okvara ledvic

Po večkratnih odmerkih 75 mg klopidogetrela na dan, je bila pri osebah s hudo ledvično boleznijo (očistek kreatinina 5 do 15 ml/min) inhibicija z ADP sprožene agregacije trombocitov manjša (25 %) od tiste, opažene pri zdravih osebah. Vendar je bilo podaljšanje časa krvavitve podobno tistemu, ki so ga opazili pri zdravih osebah, ki so prejemale 75 mg klopidogetrela na dan. Dodatno je bilo klinično prenašanje dobro pri vseh bolnikih.

Okvara jeter

Po večkratnem odmerjanju 75 mg klopidogetrela na dan 10 dni pri bolnikih s hudo okvaro jeter je bilo zavrtje z ADP izzvane agregacije trombocitov podobno kot pri zdravih preiskovancih. Tudi povprečno podaljšanje časa krvavitve je bilo v obeh skupinah podobno.

Rasa

Prevalenca alelov CYP2C19, ki povzročijo srednjo ali slabo presnovo s CYP2C19, se razlikuje glede na raso/etnično pripadnost (glejte Farmakogenetika). V literaturi je za azijske populacije na voljo malo podatkov za oceno kliničnih posledic genotipizacije tega CYP na dogodke kliničnega izida.

Acetilsalicilna kislina (ASA):

Absorpcija

Po absorpciji se ASA iz zdravila Klopidogetrel/acetilsalicilna kislina Mylan hidrolizira v salicilno kislino. Salicilna kislina doseže največjo koncentracijo v plazmi v 1 uri po uporabi zdravila, tako da je koncentracija ASA v plazmi po 1,5 do 3 urah po uporabi praktično nezaznavna.

Porazdelitev

ASA je le malo vezana na beljakovine v plazmi in njen navidezni volumen porazdelitve je majhen (10 l). Njen presnovek, salicilna kislina, je v veliki meri vezana na beljakovine v plazmi, vendar je njena vezava odvisna od koncentracije (nelinearna). Pri nizkih koncentracijah (< 100 µg/ml) je približno 90 % salicilne kisline vezane na albumin. Salicilna

kislina se v veliki meri porazdeli po vseh telesnih tkivih in tekočinah, tudi v osrednjem živčevju, materinem mleku in plodovih tkivih.

Biotransformacija in izločanje:

ASA iz zdravila Klopido[®]grel/acetilsalicilna kislina Mylan v plazmi hitro hidrolizira v salicilno kislino z razpolovnim časom 0,3 do 0,4 ur pri odmerkih od 75 mg do 100 mg ASA. Salicilna kislina se konjugira predvsem v jetrih za tvorbo salicilurične kisline, fenolnega glukuronida, acilglukuronida in več manj pomembnih presnovkov. Salicilna kislina iz zdravila Klopido[®]grel/acetilsalicilna kislina Mylan ima plazemski razpolovni čas približno 2 uri. Presnova salicilatov je saturabilna. Celotni telesni očistek se pri velikih koncentracijah v serumu zmanjša zaradi omejene zmoglosti jeter za tvorbo salicilurične kisline in fenolnega glukuronida. Po toksičnih odmerkih (10 – 20 g) se lahko razpolovni čas v plazmi podaljša na več kot 20 ur. Pri velikih odmerkih ASA poteka odstranjevanje salicilne kisline s kinetiko ničelnega reda (tj. delež odstranjevanja je stalen glede na koncentracijo v plazmi); navidezni razpolovni čas je 6 ur ali več. Izločanje nespremenjene učinkovine skozi ledvice je odvisno od pH urina. Ko se pH poveča nad 6,5, se ledvični očistek prostega salicilata poveča z < 5 % na > 80 %. Po terapevtskih odmerkih se približno 10 % izloči v urinu kot salicilna kislina, 75 % kot salicilurična kislina, 10 % kot fenolni glukuronid in 5 % kot acilglukuronid salicilne kisline.

Glede na farmakokinetične in presnovne značilnosti obeh snovi klinično pomembne farmakokinetične interakcije niso verjetne.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Klopido[®]grel

V predkliničnih študijah na podganah in pavijanih so bile jetrne spremembe najpogosteje opaženi učinek. Pojavile so se pri odmerkih, ki predstavljajo najmanj 25-kratno izpostavljenost kot pri človeku ob prejemanju kliničnega odmerka 75 mg/dan in so bile posledica učinka na jetrne presnovne encime. Nobenega učinka na presnovne encime niso opazili pri ljudeh ob prejemanju terapevtskih odmerkov.

Pri zelo visokih odmerkih so pri podganah in pavijanih poročali tudi o slabem želodčnem prenašanju (gastritis, želodčne erozije in/ali bruhanje).

Ni bilo dokazov o kancerogenem učinku pri dajanju klopido[®]grela mišim 78 tednov in podganam 104 tedne v odmerkih do 77 mg/kg na dan (kar predstavlja najmanj 25-krat višjo izpostavljenost kot pri človeku ob prejemanju kliničnega odmerka 75 mg/dan).

Klopido[®]grel so preizkušali v številnih *in vitro* ter *in vivo* študijah genotoksičnosti in ni pokazal nobenega genotoksičnega učinka.

Ugotovili so, da klopido[®]grel nima vpliva na plodnost podganjih samcev in samic in ni teratogen niti za podgane ali kunce. Ko so ga dajali doječim podganam, je klopido[®]grel povzročil blago zakasnitev razvoja mladičkov. Specifične farmakokinetične študije, izvedene z radioaktivno označenim klopido[®]grelom, so pokazale, da se matična spojina ali njeni metaboliti izločajo v mleko. Posledično ni mogoče izključiti neposrednega učinka (blaga toksičnost) ali posrednega učinka (neprijetnost).

Acetilsalicilna kislina

Študije posamičnih odmerkov so pokazale, da je peroralna toksičnost ASA majhna. Študije toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih so pokazale, da podgane dobro prenesejo količino do 200 mg/kg/dan. Psi so bolj občutljivi, verjetno zaradi velike občutljivosti za ulcerogene učinke NSPVZ. Z ASA niso ugotovili skrb zbujajočih genotoksičnih ali klastogenih učinkov.

Formalnih študij kancerogenosti z ASA ni bilo, vendar je dokazano, da snov ni promotor tumorjev.

Podatki o vplivu na sposobnost razmnoževanja kažejo teratogenost ASA pri več laboratorijskih živalih.

Pri živalih uporaba zaviralca sinteze prostaglandinov poveča pred- in postimplantacijske izgube in embrio-fetalno smrtnost. Poleg tega so med uporabo zaviralcev sinteze prostaglandinov v obdobju organogeneze ugotovili večjo incidenco različnih malformacij, vključno z malformacijami srca in ožilja.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro

mikrokristalna celuloza
laktoza
premreženi natrijev karmelozat
hidroksipropilceluloza
brezvodni koloidni silicijev dioksid
smukec
hidrogenirano ricinusovo olje
predgelirani škrob
stearinska kislina
rumeni železov oksid (E172)

Obloga

Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Mylan 75 mg/75 mg filmsko obložene tablete

hipromeloza
triacetin
smukec
polivinilalkohol (delno hidroliziran)
titanov dioksid (E171)
rumeni železov oksid (E172)
gliceril monokaprilokapat (E422)
natrijev lavrilsulfat

Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Mylan 75 mg/100 mg filmsko obložene tablete

hipromeloza
triacetin
smukec
poli(vinilalkohol) (delno hidroliziran)
titanov dioksid (E171)
barvilo rdeče AC (E129)
glicerilmonokaprilokapat (E422)
natrijev lavrilsulfat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Pretisni omoti: 2 leti
Steklenice: 15 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Aluminijasti pretisni omoti s sušilno plastjo, ki vsebujejo 28 ali 30 filmsko obloženih tablet.

Aluminijasti perforirani deljivi pretisni omoti s posameznimi odmerki s sušilno plastjo, ki vsebujejo 28 ali 30 filmsko obloženih tablet.

Plastenke (HDPE) z belim, neprozornim polipropilenskim zamaškom z navojem, indukcijsko zapečatene z aluminijasto zaporko in s sušilnim sredstvom, ki vsebujejo 100 filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Mylan 75 mg/75 mg filmsko obložene tablete

EU/1/19/1395/001 – škatle z 28 filmsko obloženimi tabletami v aluminijastih pretisnih ometih

EU/1/19/1395/002 – škatle s 30 filmsko obloženimi tabletami v aluminijastih pretisnih ometih

EU/1/19/1395/003 – škatle z 28 x 1 (pakiranje s posameznimi odmerki) filmsko obloženo tableto v aluminijastih pretisnih ometih

EU/1/19/1395/004 - škatle s 30 x 1 (pakiranje s posameznimi odmerki) filmsko obloženo tableto v aluminijastih pretisnih ometih

EU/1/19/1395/005 – škatle s 100 filmsko obloženimi tabletami v HDPE platenki

Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Mylan 75 mg/100 mg filmsko obložene tablete

EU/1/19/1395/006 – škatle z 28 filmsko obloženimi tabletami v aluminijastih pretisnih ometih

EU/1/19/1395/007 - škatle s 30 filmsko obloženimi tabletami v aluminijastih pretisnih omotih

EU/1/19/1395/008 - škatle z 28 x 1 (pakiranje s posameznimi odmerki) filmsko obloženo tableto v aluminijastih pretisnih omotih

EU/1/19/1395/009 - škatle s 30 x 1 (pakiranje s posameznimi odmerki) filmsko obloženo tableto v aluminijastih pretisnih omotih

EU/1/19/1395/010 - škatle s 100 filmsko obloženimi tabletami v HDPE plastenki

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 9. januar 2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila: <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVORNEN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalcev, odgovornih za sproščanje serij

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

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

Natisnjeno navodilo za uporabo za zdravilo mora vsebovati ime in naslov proizvajalca, ki je odgovoren za sprostitev določene serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v Modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Mylan 75 mg/75 mg filmsko obložene tablete
klopidogrel/acetilsalicilna kislina

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 75 mg klopidogrela (v obliki hidrogensulfata) in 75 mg acetilsalicilne kisline.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.
Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta

Pretisni omot

28 filmsko obloženih tablet

30 filmsko obloženih tablet

Deljiv pretisni omot za posamezni odmerek

28 × 1 filmsko obložena tableta

30 × 1 filmsko obložena tableta

Plastenke

100 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Ne pogoltnite sušilnega sredstva.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/19/1395/001 – 28 filmsko obloženih tablet v aluminijastih pretisnih omotih
EU/1/19/1395/002 - 30 filmsko obloženih tablet v aluminijastih pretisnih omotih
EU/1/19/1395/003 – 28 x 1 (pakiranje s posameznimi odmerki) filmsko obložena tableta v aluminijastih pretisnih omotih
EU/1/19/1395/004 - 30 x 1 (pakiranje s posameznimi odmerki) filmsko obložena tableta v aluminijastih pretisnih omotih
EU/1/19/1395/005 – 100 filmsko obloženih tablet v HDPE platenki

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Mylan 75 mg/75 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA ZA PLASTENKO****1. IME ZDRAVILA**

Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Mylan 75 mg/75 mg filmsko obložene tablete
klopidogrel/acetilsalicilna kislina

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 75 mg klopidogrela (v obliki hidrogensulfata) in 75 mg acetilsalicilne kisline.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.
Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

100 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Ne pogoltnite sušilnega sredstva.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA
IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE
NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI,
KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

EU/1/19/1395/005

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU
ALI DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Mylan 75 mg/75 mg tablete

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Mylan 75 mg/100 mg filmsko obložene tablete
klopidogrel/acetilsalicilna kislina

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 75 mg klopidogrela (v obliki hidrogensulfata) in 100 mg acetilsalicilne kisline.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo in barvilo rdeče AC.
Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta

Pretisni omot

28 filmsko obloženih tablet

30 filmsko obloženih tablet

Deljivi pretisni omoti s posameznimi odmerki

28 × 1 filmsko obložena tableta

30 × 1 filmsko obložena tableta

Plastenke

100 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Ne pogoltnite sušilnega sredstva.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/19/1395/006 – 28 filmsko obloženih tablet v aluminijastih pretisnih omotih
EU/1/19/1395/007 - 30 filmsko obloženih tablet v aluminijastih pretisnih omotih
EU/1/19/1395/008 – 28 x 1 (pakiranja s posameznimi odmeki) filmsko obložena tableta v aluminijastih pretisnih omotih
EU/1/19/1395/009 - 30 x 1 (pakiranja s posameznimi odmerki) filmsko obložena tableta v aluminijastih pretisnih omotih
EU/1/19/1395/010 – 100 filmsko obloženih tablet v HDPE platenki

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Mylan 75 mg/100 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA ZA PLASTENKO****1. IME ZDRAVILA**

Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Mylan 75 mg/100 mg filmsko obložene tablete
klopidogrel/acetilsalicilna kislina

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 75 mg klopidogrela (v obliki hidrogensulfata) in 100 mg acetilsalicilne kisline.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo in barvilo rdeče AC.
Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

100 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Ne pogoltnite sušilnega sredstva.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE
NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI,
KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/19/1395/010

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU
ALI DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Mylan 75 mg/100 mg tablete

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Mylan 75 mg/75 mg filmsko obložene tablete Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Mylan 75 mg/100 mg filmsko obložene tablete klopidogrel/acetilsalicilna kislina

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Mylan in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Mylan
3. Kako jemati zdravilo Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Mylan
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Mylan
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Mylan in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Mylan vsebuje klopidogrel in acetilsalicilno kislino (ASA) in spada v skupino zdravil, ki se imenujejo zaviralci agregacije trombocitov. Trombociti so zelo majhne strukture v krvi, ki se zlepljajo pri strjevanju krvi. S preprečevanjem tega zlepljanja, zaviralci agregacije trombocitov zmanjšajo možnost nastanka krvnih strdkov (proces se imenuje tromboza).

Zdravilo Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Mylan jemljejo odrasli za preprečevanje nastanka krvnih strdkov v otrdelih krvnih žilah, ki lahko vodi do aterotrombotičnih dogodkov (kot so kap, srčni napad ali smrt).

Zdravnik vam je predpisal zdravilo Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Mylan namesto dveh posameznih zdravil klopidogrela in ASA, kot pomoč za preprečevanje nastanka krvnih strdkov, ker ste imeli hudo obliko bolečine v prsih, znano kot »nestabilna angina pectoris«, ali ker ste imeli srčni infarkt (miokardni infarkt). Morda vam je zdravnik za zdravljenje vaše bolezni v zamašeno ali zoženo arterijo namestil žilno opornico (»stent«), da bi obnovil ustrezen pretok krvi.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Mylan

Ne jemljite zdravila Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Mylan

- če ste alergični na klopidogrel, acetilsalicilno kislino (ASA) ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če ste alergični na druga zdravila, t. i. nesteroidna protivnetna zdravila, ki jih ponavadi uporabljamo za zdravljenje bolečin in/ali vnetja mišic ali sklepov,

- če imate kombinacijo astme, izcedka iz nosu in polipov (polipi so vrsta tkivne rače v nosu),
- če imate kakšno bolezen, ki trenutno povzroča krvavitev, npr. razjedo na želodcu ali krvavitev v možganih,
- če imate hudo bolezen jeter,
- če imate hudo bolezen ledvic,
- če ste v zadnjem trimesečju nosečnosti.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Če kar koli od spodaj naštetega velja za vas, morate o tem povedati svojemu zdravniku, preden vzamete zdravilo Klopido[®]grel/acetilsalicilna kislina Mylan:

- če imate tveganje za krvavitev, kot je:
 - bolezen, zaradi katere ste v nevarnosti za notranjo krvavitev (npr. razjeda na želodcu),
 - krvna motnja, zaradi katere ste bolj nagnjeni k notranji krvavitvi (krvavitvam v katerokoli tkivo, organ ali sklep v telesu),
 - nedavna huda poškodba,
 - nedaven kirurški poseg (vključno z zobozdravstvenimi posegi),
 - načrtovan kirurški poseg (vključno z zobozdravstvenimi posegi) v naslednjih sedmih dneh,
- če ste imeli strdek v možganski arteriji (ishemična kap), ki se je pojavil v zadnjih sedmih dneh,
- če imate ledvične ali jetrne bolezni,
- če imate anamnezo astme ali alergijskih reakcij, vključno z alergijo na katero koli zdravilo, ki ste ga jemali,
- če imate protin,
- če uživate alkohol, zaradi povečanega tveganja za krvavitev ali za gastrointestinalno poškodbo,
- če imate motnjo, imenovano pomanjkanje glukoza-6-fosfat-dehidrogenaze (G6PD), ker obstaja tveganje za določeno vrsto anemije (majhno število rdečih krvnih celic).

Ko jemljete zdravilo Klopido[®]grel/acetilsalicilna kislina Mylan:

- morate povedati zdravniku:
 - če imate predvideno kakšno operacijo (vključno z zobozdravstvenim posegom).
 - če imate bolečine v želodcu ali trebuhu ali krvavitev v želodec ali črevo (rdeče blato ali črno blato).
- morate povedati zdravniku, če razvijete bolezensko stanje znano kot trombotična trombocitopenična purpura ali TTP (Thrombotic Thrombocytopenic Purpura) z zvišano telesno temperaturo in modricami pod kožo, ki se lahko pojavijo kot drobne rdeče pike, z ali brez nerazločljive hude utrujenosti, zmedenosti, porumenele kože ali oči (zlatenica) (glejte poglavje 4).
- se lahko krvavitev ustavi počasneje kot ponavadi, če se urežete ali poškodujete. To je povezano z načinom delovanja zdravila, saj preprečuje strjevanje krvi. Pri manjših vrezninah ali poškodbah, npr. če se urežete pri britju, navadno ni razloga za skrb. Če pa vas glede krvavitve skrbi, se nemudoma posvetujte z zdravnikom (glejte poglavje 4 »Možni neželeni učinki«).
- lahko vaš zdravnik naroči preiskave krvi.

Otroci in mladostniki

Zdravilo Klopido[®]grel/acetilsalicilna kislina Mylan ni namenjeno uporabi pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let. Obstaja možna povezava med acetilsalicilno kislino (ASA) in Reyevim sindromom, če otroci ali mladostniki dobijo zdravila z ASA pri virusni okužbi. Reyev sindrom je zelo redka bolezen, ki je lahko smrtna.

Druga zdravila in zdravilo Klopido­grel/acetilsalicilna kislina Mylan

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Nekatera druga zdravila lahko vplivajo na uporabo zdravila Klopido­grel/acetilsalicilna kislina Mylan in obratno.

Zdravniku morate posebej povedati, če jemljete

- zdravila, ki lahko povečajo tveganje za krvavitve, kot so:
 - peroralne antikoagulanse, zdravila proti strjevanju krvi,
 - ASA ali kakšno drugo nesteroidno protivnetno zdravilo, ki jih ponavadi uporabljamo za zdravljenje bolečin in/ali vnetja mišic ali sklepov,
 - heparin ali drugo zdravilo v obliki injekcij proti strjevanju krvi,
 - tiklopidin, drugo antiagregacijsko zdravilo,
 - selektivni zaviralci privzema serotonina (vključno a ne omejeno na fluoksetin ali fluvoksamin), zdravila, ki se običajno uporabljajo za zdravljenje depresije,
 - rifampicin (ki se uporablja za zdravljenje hudih okužb).
- omeprazol ali esomeprazol, zdravila za zdravljenje težav z želodcem,
- metotreksat, zdravilo za zdravljenje hude bolezni sklepov (revmatoidnega artritisa) ali bolezni kože (luskavice),
- acetazolamid, zdravilo za zdravljenje glavkoma (povišanega očesnega tlaka) ali epilepsije ali za povečanje pretoka urina,
- probenecid, benzbromaron ali sulfipirazon, zdravila za zdravljenje protina,
- flukonazol ali vorikonazol, zdravila za zdravljenje glivičnih okužb,
- efavirenz ali tenofovir ali druga protiretrovirusna zdravila (zdravila za zdravljenje okužbe z virusom HIV),
- valprojska kislina, valproat ali karbamazepin, zdravila za zdravljenje nekaterih oblik epilepsije,
- cepivo proti noricam, ki preprečuje nastanek noric ali pasastega izpuščaja, 6 tednov po zaužitju zdravila Klopido­grel/acetilsalicilna kislina Mylan, ali med okužbo z noricami ali s pasastim izpuščajem (glejte poglavje 2 »Otroci in mladostniki«),
- moklobemid, zdravilo za zdravljenje depresije,
- repaglinid, zdravilo za zdravljenje sladkorne bolezni,
- paklitaksel, zdravilo za zdravljenje raka,
- nikorandil, zdravilo za zdravljenje bolečine v prsih srčnega izvora,
- opioidi: preden vam zdravnik predpiše zdravljenje z opioidi (uprabljajo se za zdravljenje hude bolečine) ga morate obvestiti, da se zdravite s klopido­grelom,
- rosuvastatin (uporablja se za znižanje ravni holesterola).

Če jemljete zdravilo Klopido­grel/acetilsalicilna kislina Mylan, prekinite drugo zdravljenje s klopido­grelom.

Občasna uporaba ASA (ne več kot 1.000 mg v 24 urah) praviloma ne bi smela povzročati težav. O dolgotrajnejši uporabi ASA v drugih okoliščinah pa se morate posvetovati z zdravnikom ali farmacevtom.

Ob sočasnem jemanju lahko metamizol (učinkovina za lajšanje bolečin in zniževanje povišane telesne temperature) zmanjša učinek acetilsalicilne kisline na agregacijo trombocitov (krvne celice se zlepijo in tvorijo krvni strdek). Zato je treba to kombinacijo uporabljati previdno pri bolnikih, ki jemljejo acetilsalicilno kislino v majhnih odmerkih za preprečevanje bolezni srca.

Nosečnost in dojenje

Zdravila Klopido­grel/acetilsalicilna kislina Mylan ne smete jemati v tretjem trimesečju nosečnosti.

Po možnosti tega zdravila ne jemljite v prvem in drugem trimesečju nosečnosti.

Če ste noseči ali mislite, da ste noseči, morate o tem obvestiti zdravnika ali farmacevta, preden vzamete zdravilo Klopido grel /acetilsalicilna kislina Mylan. Če med zdravljenjem z zdravilom Klopido grel /acetilsalicilna kislina Mylan zanosite, se takoj posvetujte z zdravnikom, kajti jemanje zdravila Klopido grel /acetilsalicilna kislina Mylan med nosečnostjo ni priporočljivo.

Tega zdravila po možnosti ne jemljite med obdobjem dojenja.
Če jemljete to zdravilo, se o dojenju posvetujte s svojim zdravnikom.

Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete katero koli zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Klopido grel /acetilsalicilna kislina Mylan ne bi smelo vplivati na vašo sposobnost za vožnjo ali upravljanje strojev.

Zdravilo Klopido grel /acetilsalicilna kislina Mylan vsebuje laktozo

Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

Zdravilo Klopido grel /acetilsalicilna kislina Mylan vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Klopido grel /acetilsalicilna kislina Mylan 75 mg/100 mg filmsko obložene tablete vsebujejo barvilo rdeče AC

Barvilo rdeče AC lahko povzroči alergijske reakcije.

3. Kako jemati zdravilo Klopido grel /acetilsalicilna kislina Mylan

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerek je ena tableta zdravila Klopido grel /acetilsalicilna kislina Mylan na dan. Tableto vzemite s kozarcem vode. Zaužijete jo lahko s hrano ali brez nje.

Zdravilo morate jemati redno in vsak dan ob istem času.

Zdravilo Klopido grel /acetilsalicilna kislina Mylan morate jemati toliko časa, kot vam je naročil zdravnik. Zdravnik bo glede na vaše stanje določil, koliko časa morate jemati zdravilo Klopido grel /acetilsalicilna kislina Mylan. Če ste imeli srčno kap, morate zdravilo jemati najmanj štiri tedne. Zdravilo morate jemati toliko časa, kot vam naroči zdravnik.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Klopido grel /acetilsalicilna kislina Mylan, kot bi smeli

Zaradi povečanega tveganja za krvavitve se posvetujte s svojim zdravnikom ali najbližjo ambulanto za nujno zdravniško pomoč.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Klopido grel /acetilsalicilna kislina Mylan

Če pozabite vzeti odmerek zdravila Klopido grel /acetilsalicilna kislina Mylan in se nanj spomnite v 12 urah od tedaj, ko bi ga morali vzeti, vzemite tableto takoj. Naslednjo tableto nato vzamete ob običajnem času.

Če tableto pozabite za več kot 12 ur, preprosto vzemite naslednjo tableto ob običajnem času. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnjo tableto.

Če ste prenehali jemati zdravilo Klopido[®]grel/acetilsalicilna kislina Mylan
Ne prekinite zdravljenja, razen če vam tega ne odredi zdravnik. Posvetujte se s svojim zdravnikom, preden prekinete zdravljenje ali preden ponovno začnete z zdravljenjem.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nemudoma se posvetujte s svojim zdravnikom, če se pri vas pojavijo:

- zvišana telesna temperatura, znaki okužbe ali huda utrujenost. To so lahko znaki redkega zmanjšanja števila določenih krvnih celic,
- znaki jetrnih težav, kot je porumenelost kože in/ali oči (zlatenica), ki so lahko, ali pa ne, povezani s krvavitvijo, ki se pojavi pod kožo kot drobne rdeče pike, in/ali zmedenostjo (glejte poglavje 2 »Opozorila in previdnostni ukrepi«).
- otekanje ust ali boleznj kože, kot so izpuščaji, srbenje in mehurji na koži. To so lahko znaki alergijske reakcije.

Najpogostejši neželeni učinek med zdravljenjem z zdravilom Klopido[®]grel/acetilsalicilna kislina Mylan so krvavitve. Krvavitve se lahko pojavijo kot krvavitve v želodcu ali črevesju, podplutbe, hematomi (neobičajne krvavitve ali podplutbe pod kožo), krvavitev iz nosu, kri v urinu. Opisani so maloštevilni primeri krvavitev v očesu, glavi (zlasti pri starejših), pljučih ali sklepih.

Če doživite podaljšanje krvavitve v času jemanja zdravila Klopido[®]grel/acetilsalicilna kislina Mylan

Če se urežete ali poškodujete, lahko traja dlje kot običajno, da se vam krvavitev ustavi. To je povezano z načinom delovanja zdravila, saj preprečuje strjevanje krvi. Pri manjših vrezninah ali poškodbah, npr. če se urežete ali brijete, to navadno ni zaskrbljujoče. Vendar pa se morate takoj posvetovati s svojim zdravnikom, če ste glede krvavitve v kakršnihkoli dvomih (glejte poglavje 2 »Opozorila in previdnostni ukrepi«).

Drugi neželeni učinki so:

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

Driska, bolečine v trebuhu, težave z želodcem ali zgaga.

Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

Glavobol, želodčna razjeda, bruhanje, slabost v želodcu, zaprtje, napihnjenost v želodcu ali črevesju, izpuščaji, srbenje, omotica, nenormalen občutek za dotik.

Redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov):

Vrtoglavica, povečanje prsi pri moških.

Zelo redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov):

Zlatenica (porumenelost kože in/ali oči), pekoč občutek v želodcu in/ali požiralniku (grlu), huda bolečina v trebuhu z ali brez bolečine v hrbtu, zvišana telesna temperatura, težave pri

dihanju, ki so včasih povezane s kašljem, splošne alergijske reakcije (na primer, splošni občutek toplote z nenadnim nelagodjem do nezavesti), oteklina v ustih, mehurji na koži, kožna alergija, vnetje v ustih (stomatitis), znižanje krvnega tlaka, zmedenost, halucinacije, bolečine v sklepih, bolečine v mišicah, motnje okusa ali izguba okusa, vnetje malih žil.

Možni neželeni učinki, katerih pogostnost ni znana (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti):

Predrtje razjede, zvonjenje v ušesih, poslabšanje sluha, nenadne smrtno nevarne alergijske ali preobčutljivostne reakcije z bolečinami v prsih ali trebuhu, bolezen ledvic, nizek krvni sladkor, protin (stanje z bolečinami, oteklimi sklepi, ki ga povzročijo kristali sečne kisline) in poslabšanje alergij na hrano, posebna oblika anemije (nizko število rdečih krvnih celic) (glejte poglavje 2 »Opozorila in previdnostni ukrepi«).

Poleg tega lahko zdravnik ugotovi spremenjene izvide preiskav krvi ali urina.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Mylan

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli, pretisnem omotu in plastenki poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite vidne znake kvarjenja.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Mylan

Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Mylan 75 mg/75 mg filmsko obložene tablete

Učinkovini sta klopidogrel in acetilsalicilna kislina (ASA). Ena tableta vsebuje 75 mg klopidogrela (v obliki hidrogensulfata) in 75 mg acetilsalicilne kisline.

Pomožne snovi so:

- **Jedro tablete:** mikrokristalna celuloza, laktoza (glejte poglavje 2 »Zdravilo Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Mylan vsebuje laktozo«), premreženi natrijev karmelozat, hidrokspilceluloza, brezvodni koloidni silicijev dioksid, smukec, hidrogenerano ricinusovo olje, predgelirani škrob, stearinska kislina, rumeni železov oksid (E172).

- Obloga tablete: hipromeloza, triacetin, smukec, polivinilalkohol (delno hidroliziran), titanov dioksid (E171), glicerilmonokaprilokaprat (E422), natrijev lavrilsulfat, rumeni železov oksid (E172)

Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Mylan 75 mg/100 mg filmsko obložene tablete

Učinkovini sta klopidogrel in acetilsalicilna kislina. Ena tableta vsebuje 75 mg klopidogrela (kot hidrogensulfata) in 100 mg acetilsalicilne kisline.

Pomožne snovi so:

- Jedro tablete: mikrokristalna celuloza, laktoza (glejte poglavje 2 »Zdravilo Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Mylan vsebuje laktozo«), premreženi natrijev karmelozat, hidrokspipropilceluloza, brezvodni koloidni silicijev dioksid, smukec, hidrogenerano ricinusovo olje, predgelirani škrob, stearinska kislina, rumeni železov oksid (E172).
- Obloga tablete: hipromeloza, triacetin, smukec, polivinilalkohol (delno hidroliziran), titanov dioksid (E171), glicerilmonokaprilokaprat (E422), natrijev lavrilsulfat, barvilo rdeče AC (E129) (glejte poglavje 2 »Zdravilo Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Mylan vsebuje barvilo rdeče AC«).

Izgled zdravila Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Mylan in vsebina pakiranja

Filmsko obložene tablete Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Mylan 75 mg/75 mg so rumene bikonveksne tablete ovalne oblike z vtisnjeno oznako »CA2« na eni in »M« na drugi strani tablete.

Filmsko obložene tablete Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Mylan 75 mg/100 mg so rožnate bikonveksne tablete ovalne oblike z vtisnjeno oznako »CA3« na eni in »M« na drugi strani tablete.

Tablete so na voljo v pretisnih omotih po 28 ali 30 tablet, perforiranih deljivih pretisnih omotih s posameznimi odmerki po 28 ali 30 tablet ali plastenkah po 100 tablet. Plastenke vsebujejo sušilno sredstvo. Sušilno sredstvo ni za zaužitje.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalca

McDermott Laboratories Limited posluje kot Gerard Laboratories posluje kot Mylan Dublin, 35/36 Baldoye Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13, Irska.
Mylan Hungary Kft, H-2900 Komárom, Mylan utca 1, Madžarska.

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Česká republika

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

Danmark

Viatrix ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH
Tel: + 49 800 0700 800

Eesti

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

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 993 6410

España

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

France

Viatrix Santé
Tél : +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

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

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf
Simi: +354 540 8000

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel: + 36 1 465 2100

Malta

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

Nederland

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

Norge

Viatrix AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

Polska

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

Portugal

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

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: +357 2220 7700

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

Suomi/Finland

Viatriis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne{MM/LLLL}

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<http://www.ema.europa.eu>.