

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

Varje filmdragerad tablett innehåller 75 mg klopidogrel (som vätesulfat) och 75 mg acetylsalicylsyra (ASA).

Hjälpämnen med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 48 mg laktos.

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

Varje filmdragerad tablett innehåller 75 mg klopidogrel (som vätesulfat) och 100 mg acetylsalicylsyra (ASA).

Hjälpämnen med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 48 mg laktos och 81 mg Allurarött AC.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

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

Gula, ovala, bikonvexa filmdragerade tabletter cirka 14,5 mm × 7,4 mm märkt med "CA2" på ena sidan av tablettens och "M" på den andra sidan.

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

Rosa, ovala, bikonvexa filmdragerade tabletter cirka 14,8 mm × 7,8 mm märkt med "CA3" på ena sidan av tablettens och "M" på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan är indicerat för sekundärprevention av aterotrombotiska händelser hos vuxna patienter som redan tar både klopidogrel och acetylsalicylsyra (ASA).

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan är en fast läkemedelskombination för fortsatt behandling i fall av:

- Akuta koronara syndrom utan ST-höjning (instabil angina eller icke -Q-vågsinfarkt) inklusive patienter som genomgår stentbehandling efter koronarangioplastik (PCI)
- Akut hjärtinfarkt med ST-höjning hos medicinskt behandlade patienter lämpliga för trombolytisk behandling

För ytterligare information hänvisas till avsnitt 5.1.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna och äldre

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

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan ska ges en gång dagligen i dosen 75 mg/75 mg.

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

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan ska ges en gång dagligen i dosen 75 mg/100 mg.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan fast läkemedelskombination används efter inledande behandling med klopidogrel och ASA givet separat och ersätter de individuella klopidogrel- och ASA-produkterna.

- *Hos patienter med akuta koronara syndrom utan ST-höjning* (instabil angina eller icke -Q-vågsinfarkt): Den optimala behandlingstiden har inte fastställts slutgiltigt. Data från kliniska prövningar stödjer användning upp till 12 månader och den maximala fördelen sågs vid 3 månader (se avsnitt 5.1). Om behandling med Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan avbryts, kan patienter ha nytta av fortsatt behandling med ett trombocythämmande läkemedel.
- *Akut hjärtinfarkt med ST-höjning*: Behandlingen bör påbörjas så snart symtomen uppträder och fortsätta i minst fyra veckor. Nyttan av kombinationen klopidogrel och ASA längre än fyra veckor har inte studerats för denna typ av patienter (se avsnitt 5.1). Om behandling med Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan avbryts, kan patienter ha nytta av fortsatt behandling med ett trombocythämmande läkemedel.

Om en dos glöms bort:

- Inom mindre än 12 timmar efter ordinarie doseringstillfälle: patienterna bör ta dosen omedelbart och sedan ta nästa dos på ordinarie doseringstillfälle.
- I mer än 12 timmar: patienterna bör ta nästa dos vid ordinarie doseringstillfälle och bör inte dubblera dosen.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt av clopidogrel/acetylsalicylsyra har inte fastställts för barn och ungdomar under 18 år. Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan rekommenderas inte till denna population.

Nedsatt njurfunktion

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan får inte användas till patienter med svårt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.3). Terapeutisk erfarenhet är begränsad för patienter med milt till måttligt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4). Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan bör därför användas med försiktighet hos dessa patienter.

Nedsatt leverfunktion

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan får inte användas till patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3). Terapeutisk erfarenhet är begränsad hos patienter med måttlig leversjukdom som kan ha ökad blödningsbenägenhet (se avsnitt 4.4). Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan bör därför användas med försiktighet hos dessa patienter.

Administreringsätt

Oral användning.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan kan ges med eller utan föda.

4.3 Kontraindikationer

På grund av förekomsten av båda substanserna av läkemedlet, är Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan kontraindicerat vid:

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Svårt nedsatt leverfunktion.
- Aktiv patologisk blödning som t.ex. peptiskt ulcus eller intrakraniell blödning.

På grund av förekomst av ASA är användning även kontraindicerat vid:

- Överkänslighet mot icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) och vid astma, rinit och näspolyp. Patienter med befintlig mastocytos, hos vilka användning av acetylsalicylsyra kan framkalla allvarliga överkänslighetsreaktioner (inklusive cirkulatorisk kollaps med blodvällning, hypotension, takykardi och kräkning).
- Svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min).
- Tredje trimestern av graviditeten (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Blödningar och hematologiska störningar

På grund av risken för blödningar och hematologiska biverkningar, bör bestämning av antalet blodkroppar och/eller annan lämplig undersökning övervägas omedelbart när kliniska symtom som tyder på blödning uppkommer under behandlingen (se avsnitt 4.8). Då Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan är ett trombocythämmande läkemedel med två verksamma substanser, bör Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan användas med försiktighet hos patienter som kan ha ökad blödningsrisk i samband med trauma, kirurgiska ingrepp eller andra sjukliga tillstånd och för patienter som behandlas med andra NSAID inklusive COX-2-hämmare, heparin, glykoprotein IIb/IIIa-hämmare, selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), trombolytika eller andra läkemedel associerade med blödningsrisk såsom pentoxifyllin (se avsnitt 4.5). Patienterna bör noggrant följas upp med avseende på tecken på blödning inkluderat ockult blödning, särskilt under de första behandlingsveckorna. På grund av risken för ökad blödning, rekommenderas inte samtidig behandling med Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan och orala trombocythämmande läkemedel (se avsnitt 4.5).

Patienter bör informera läkare och tandläkare om att de använder Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan inför planering av kirurgiska ingrepp och innan nya läkemedel tas i användning. Då elektiva kirurgiska ingrepp övervägs, bör behovet av trombocythämmande läkemedel med två verksamma substanser undersökas och användning av ett trombocythämmande läkemedel med en verksamma substans bör övervägas. Om patienterna tillfälligt måste avbryta behandlingen bör Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan sättas ut 7 dagar före operation.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan förlänger blödningstiden och bör användas med försiktighet till patienter med tillstånd som medför ökad blödningsrisk (särskilt gastrointestinala och intraokulära blödningar).

Patienterna bör även informeras att det kan ta längre tid än normalt att stoppa blödning när de använder Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan och att de bör informera sin egen läkare om varje ovanlig blödning (lokalisering eller varaktighet).

Trombotisk Trombocytopen Purpura (TTP)

I mycket sällsynta fall har Trombotisk Trombocytopen Purpura (TTP) rapporterats vid behandling med klopidogrel, ibland kort efter läkemedlets insättande. TTP karakteriseras av trombocytopeni och mikroangiopatisk hemolytisk anemi associerad antingen med neurologiska fynd, njursvikt eller feber. TTP är ett potentiellt dödligt tillstånd som kräver snabbt insättande av behandling inklusive plasmaferes.

Förvärvad hemofili

Förvärvad hemofili har rapporterats efter användning av klopidogrel. I fall av bekräftad isolerad förlängning av aktiverad partiell tromboplastintid (APTT) med eller utan blödning, bör förvärvad hemofili övervägas. Patienter med en bekräftad diagnos av förvärvad hemofili ska handläggas av specialist, och klopidogrelbehandlingen bör avbrytas.

Nyligen genomgången transitorisk ischemisk attack eller ischemisk stroke

Hos patienter med nyligen genomgången transitorisk ischemisk attack eller ischemisk stroke med stor risk att drabbas av återkommande ischemiska händelser, har kombinationen av ASA och klopidogrel visat sig öka risken för större blödningar. Kombinationsbehandling bör därför ges med försiktighet i kliniska situationer där kombinationen inte har visat sig vara fördelaktig.

Cytokrom P450 2C19 (CYP2C19)

Farmakogenetik: Hos långsamma CYP2C19-metaboliserare bildar klopidogrel, vid rekommenderade doser, mindre av den aktiva metaboliten av klopidogrel och har mindre effekt på trombocytfunktion. Det finns tester som identifierar patienters CYP2C19-genotyp.

Eftersom klopidogrel metaboliseras till sin aktiva metabolit delvis av CYP2C19, kan läkemedel som hämmar aktiviteten hos detta enzym förväntas resultera i minskade läkemedelsnivåer av klopidogrels aktiva metabolit. Den kliniska relevansen för denna interaktion är oklar. Som en försiktighetsåtgärd bör man avråda från samtidig användning av kraftiga eller måttliga hämmare av CYP2C19 (se avsnitt 4.5 för en lista på CYP2C19-hämmare, se även avsnitt 5.2).

CYP2C8-substrat

Försiktighet krävs hos patienter som samtidigt behandlas med klopidogrel och läkemedel som är CYP2C8-substrat (se avsnitt 4.5).

Korsreaktion hos tienopyridiner

Patienter bör utredas angående tidigare överkänslighet mot tienopyridiner (såsom klopidogrel, tiklopidin, prasugrel) eftersom korsreaktion hos tienopyridiner har rapporterats (se avsnitt 4.8). Tienopyridiner kan orsaka milda till allvarliga allergiska reaktioner såsom utslag, angioödem eller hematologiska korsreaktioner såsom trombocytopeni och neutropeni. Patienter som tidigare har utvecklat en allergisk reaktion och/eller hematologisk reaktion mot en tienopyridin kan ha en ökad risk att utveckla samma eller annan reaktion mot en annan tienopyridin. Det rekommenderas att följa symtom på överkänslighet hos patienter med känd allergi mot tienopyridiner.

På grund av förekomsten av ASA krävs försiktighet

- Hos patienter med astma eller allergiska reaktioner i anamnesen eftersom det finns risk för överkänslighetsreaktioner
- Hos patienter med gikt eftersom låga doser ASA ökar uratkoncentrationen.
- Hos barn under 18 år finns det ett troligt samband mellan ASA och Reyes syndrom. Reyes syndrom är en mycket sällsynt sjukdom som kan vara dödlig.
- Detta läkemedel måste ges under noggrann medicinsk övervakning hos patienter med glukos-6-fosfatdehydrogenasbrist (G6PD) p.g.a. risken för hemolys (se avsnitt 4.8).
- Alkohol kan öka risken för gastrointestinal skada när det tas med ASA. Patienterna skall informeras om risken för gastrointestinal skada och blödning när klopidogrel plus ASA tas med alkohol, särskilt om alkoholkonsumtionen är kronisk eller stor. (Se avsnitt 4.5).

Gastrointestinala biverkningar

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan bör användas med försiktighet hos patienter med anamnes på peptiskt ulcus eller gastroduodenal blödning eller lindriga övre gastrointestinala symtom, då sådana kan bero på magsår som kan leda till magblödning. Gastrointestinala biverkningar omfattande magsmärtor, halsbränna, illamående, kräkningar och gastrointestinal blödning kan förekomma. Lindriga övre gastrointestinala symtom såsom dyspepsi är vanliga och kan förekomma när som helst under behandlingen. Läkare bör vara uppmärksamma på tecken på gastrointestinal sårbildning och blödning, även vid frånvaro av tidigare gastrointestinala symtom. Patienterna bör informeras om

tecken och symtom på gastrointestinala biverkningar och vilka åtgärder som ska vidtagas om de uppkommer. (Se avsnitt 4.8).

Hos patienter som samtidigt behandlas med nikorandil och NSAID inklusive ASA och lysin-acetylsalicylat, finns det en ökad risk för svåra komplikationer såsom gastrointestinalt magsår, perforation och blödning (se avsnitt 4.5).

Hjälpämnen

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. det är näst intill ”natriumfritt”.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg filmdragerade tabletter innehåller Allurarött AC, som kan orsaka en allergisk reaktion.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedel associerade med blödningsrisk:

Det finns en ökad risk för blödning på grund av potentiell additiv effekt. Samtidig administrering av läkemedel associerade med blödningsrisk bör genomföras med försiktighet (se avsnitt 4.4).

Orala trombocythämmande läkemedel

På grund av risken för ökad blödning, rekommenderas inte samtidig behandling med Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan och orala antikoagulantia (se avsnitt 4.4). Även om administrering av klopidogrel 75 mg/dag inte ändrade S-warfarins eller INR (International Normalised Ratio) hos patienter som erhöll långtidsbehandling med warfarin, ökar samtidig administrering av klopidogrel och warfarin blödningsrisken på grund av oberoende effekter på hemostasen.

Glykoprotein IIb/IIIa-hämmare

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan bör användas med försiktighet hos patienter som samtidigt behandlas med glykoprotein IIb/IIIa-hämmare (se avsnitt 4.4).

Heparin

I en klinisk prövning på friska försökspersoner medförde klopidogrel inte att heparindosen behövde ändras eller att effekten av heparin på koagulationen påverkades. Samtidig administrering av heparin hade ingen effekt på hämning av trombocyttaggregation inducerad av klopidogrel. En farmakodynamisk interaktion mellan Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan och heparin är möjlig, med ökad blödningsrisk som följd. Försiktighet bör därför iakttagas vid samtidig behandling (se avsnitt 4.4).

Trombolytika

Säkerheten vid samtidig administrering av klopidogrel, fibrin eller icke-fibrin specifika trombolytiska medel och hepariner undersöktes hos patienter med akut hjärtinfarkt. Frekvensen av kliniskt signifikant blödning var jämförbar med vad som ses när trombolytiska medel och heparin ges samtidigt med ASA (se avsnitt 4.8). Säkerhet av samtidig behandling med clopidogrel/acetylsalicylsyra och andra trombolytika har inte fastställts formellt och försiktighet bör iakttagas vid samtidig behandling (se avsnitt 4.4).

NSAID

I en klinisk prövning på friska försökspersoner ökade ockult gastrointestinal blodförlust vid samtidig administrering av klopidogrel och naproxen. Samtidigt användning av NSAID inklusive Cox-2-hämmare rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.4).

Experimentella data antyder att ibuprofen kan hämma effekten av låg dos aspirin på trombocyttaggregation när de ges samtidigt. Begränsningen i dessa data samt osäkerheten när det gäller

extrapolering av *ex vivo* data till den kliniska situationen antyder dock att inga säkra slutsatser kan dras från regelbunden användning av ibuprofen och ingen kliniskt relevant effekt är trolig vid tillfällig användning av ibuprofen (se avsnitt 5.1).

Metamizol

Samtidigt intag av metamizol kan minska effekten av acetylsalicylsyra på trombocyttaggregation. Denna kombination bör därför användas med försiktighet hos patienter som tar en låg dos acetylsalicylsyra för hjärtskydd.

SSRI

Eftersom SSRI påverkar trombocytaktivering och ökar risken för blödning, så bör samtidigt intag av SSRI och klopidogrel därför ske med försiktighet.

Annan samtidig behandling med klopidogrel

Eftersom klopidogrel metaboliseras till sin aktiva metabolit delvis av CYP2C19, kan läkemedel som hämmar aktiviteten hos detta enzym förväntas leda till minskade läkemedelsnivåer av klopidogrels aktiva metabolit. Den kliniska relevansen för denna interaktion är oklar. Som en försiktighetsåtgärd bör man avråda från samtidig användning av kraftiga eller måttliga hämmare av CYP2C19 (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Läkemedel som är starka eller moderata CYP2C19-hämmare innefattar t.ex. omeprazol och esomeprazol, fluvoxamin, fluoxetin, moklobemid, vorikonazol, flukonazol, tiklopidin, karbamazepin och efavirenz.

Protonpumpshämmare

Omeprazol 80 mg en gång dagligen administrerat antingen samtidigt med klopidogrel eller med 12 timmars mellanrum minskade exponeringen av aktiv metabolit med 45 % (laddningsdos) och 40 % (underhållsdos). Minskningen var kopplad till 39 % (laddningsdos) och 21 % (underhållsdos) minskning i trombocyttaggregationshämning. Esomeprazol förväntas ge en liknande interaktion med klopidogrel.

Motsägelsefulla data angående den kliniska relevansen av denna farmakodynamiska och farmakokinetiska interaktion när det gäller större kardiovaskulära händelser har rapporterats både från observations och kliniska studier. Som en försiktighetsåtgärd bör man avråda från samtidig användning av omeprazol eller esomeprazol (se avsnitt 4.4).

Mindre uttalad minskning i metabolitexponering har observerats med pantoprazol eller lansoprazol. Plasmakoncentrationen av aktiv metabolit minskade med 20 % (laddningsdos) och 14 % (underhållsdos) vid samtidig behandling med pantoprazol 80 mg en gång dagligen. Detta var kopplat till en minskning av den genomsnittliga trombocyttaggregationshämningen med 15 % respektive 11 %. Dessa resultat tyder på att klopidogrel kan administreras med pantoprazol.

Det finns ingen evidens för att andra läkemedel som minskar magsyra såsom H₂-blockerare eller antacida skulle interferera med klopidogrels trombocyttaggregationshämmande aktivitet.

Antiretrovirala behandlingar (ART)

En signifikant lägre exponering för klopidogrels aktiva metabolit och minskad trombocytthämning har påvisats hos HIV-infekterade patienter som behandlats med ritonavir- eller cobicistatfrämjande antiretrovirala behandlingar. Även om den kliniska relevansen av dessa fynd är oklar har det förekommit spontana rapporter från HIV-infekterade patienter som behandlats med förstärkt ART som har upplevt ocklusiva händelser på nytt efter avblockering eller som har drabbats av trombotiska komplikationer vid ett klopidogrel belastningsbehandlingsschema. Exponering av klopidogrel och genomsnittlig trombocyttaggregation kan minskas vid samtidig användning av ritonavir. Därför bör samtidig användning av klopidogrel med förstärkt ART undvikas.

Andra läkemedel

Ett antal andra kliniska prövningar har genomförts med klopidogrel och andra läkemedel givna samtidigt för att undersöka risken för farmakodynamiska och farmakokinetiska interaktioner. Inga kliniskt signifikanta farmakodynamiska interaktioner observerades när klopidogrel användes samtidigt med atenolol, nifedipin eller både atenolol och nifedipin. Dessutom påverkades inte den farmakodynamiska aktiviteten av klopidogrel vid samtidigt intag av fenobarbital eller östrogen.

Farmakokinetiken hos digoxin eller teofyllin ändrades inte vid samtidig tillförsel av klopidogrel. Antacida påverkade inte absorptionen av klopidogrel.

Data från CAPRIE-studien visar att fenytoin och tolbutamid som metaboliseras av CYP2C9 kan ges tillsammans med klopidogrel utan säkerhetsproblem.

Läkemedel som är CYP2C8-substrat: Klopidogrel har visats öka exponeringen av repaglinid hos friska frivilliga. *In vitro*-studier har visat att den ökade exponeringen av repaglinid beror på hämning av CYP2C8 genom klopidogrels glukuronidmetabolit. På grund av risken för ökade plasmakoncentrationer bör samtidig behandling av klopidogrel och läkemedel som huvudsakligen metaboliseras av CYP2C8 (t.ex. repaglinid, paklitaxel) ske med försiktighet (se avsnitt 4.4).

Annan samtidig behandling med ASA:

Interaktioner med följande läkemedel har rapporterats med ASA:

Medel som ökar utsöndringen av urat (benzbromaron, probenacid, sulfinpyrazon)
Försiktighet krävs då ASA kan hämma effekten av uratutsöndringsökande medel genom kompetitiv eliminering av urinsyra.

Metotrexat

På grund av förekomst av ASA bör metotrexat (doser högre än 20 mg/vecka) användas med försiktighet med Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan då det kan hämma renalt clearance av metotrexat, vilket kan leda till benmärgstoxicitet.

Tenofovir

Samtidig administrering av tenofovirdisoproxilfumarat och NSAID kan öka risken för njursvikt.

Valproinsyra

Samtidig administrering av salicylater och valproinsyra kan resultera i minskad proteinbindning av valproinsyra och hämning av valproinsyrametabolism, vilket resulterar i ökade serumnivåer av total och fritt valproinsyra.

Varicellavaccin

Det rekommenderas att patienter inte ges salicylater i ett intervall på sex veckor efter att ha fått varicellavaccin. Fall av Reyes syndrom har inträffat efter användning av salicylater under varicellainfektioner (se avsnitt 4.4).

Acetazolamid

Försiktighet rekommenderas vid samtidig användning av salicylater och acetazolamid då det föreligger en ökad risk för metabolisk acidosis.

Nikorandil

Hos patienter som samtidigt behandlas med nikorandil och NSAID inklusive ASA och lysin-acetylsalicylat, finns det en ökad risk för svåra komplikationer såsom gastrointestinalt magsår, perforation och blödning (se avsnitt 4.4).

Andra interaktioner med ASA

Interaktioner med följande läkemedel med högre (antiinflammatoriska) doser av ASA har även rapporterats: angiotensin II-receptorantagonister (ACE)-hämmare, fenytoin, betablockerare, diuretika och orala antidiabetika.

Alkohol

Alkohol kan öka risken för gastrointestinal skada när det tas med ASA. Patienterna skall informeras om risken för gastrointestinal skada och blödning när klopidogrel plus ASA tas med alkohol, särskilt om alkoholkonsumtionen är kronisk eller stor (se avsnitt 4.4).

Andra interaktioner med klopidogrel och ASA

Över 30000 patienter har ingått i kliniska prövningar med klopidogrel plus ASA med underhållsdos lägre eller lika med 325 mg, och dessa patienter fick en mängd olika läkemedel samtidigt inklusive diuretika, betablockerare, ACE-hämmare, kalciumantagonister, kolesterolsänkare, kranskärlsutvidgande läkemedel, antidiabetika (inkluderat insulin), antiepileptika och GPIIb/IIIa-hämmare utan några tecken på kliniskt signifikanta ogynnsamma interaktioner.

Förutom den specifika informationen om läkemedelsinteraktioner beskrivna ovan, har interaktionsstudier inte utförts med Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan och en del läkemedel som vanligen ges till patienter med aterotrombotisk sjukdom.

Liksom andra orala P2Y₁₂-hämmare har samtidig administrering av opioidagonister potentialen att fördröja och reducera absorptionen av klopidogrel, antagligen på grund av fördröjd magtömning. Den kliniska relevansen är okänd. Överväg att använda ett parenteralt antitrombocytmedel hos patienter med akut koronarsyndrom som kräver samtidig administrering av morfin eller andra opioidagonister.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det saknas data från behandling av gravida kvinnor med klopidogrel/acetylsalicylsyra. Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan bör användas under graviditetens första två trimestrar endast då tillståndet kräver att det är absolut nödvändigt att kvinnan behandlas med klopidogrel/ASA.

På grund av förekomst av ASA är Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan kontraindicerat under graviditetens tredje trimester.

Klopidogrel:

Eftersom data saknas från behandling under graviditet, bör man som en försiktighetsåtgärd undvika att använda klopidogrel under graviditet.

Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlösning eller utveckling efter födsel (se avsnitt 5.3).

ASA:

Låga doser (upp till 100 mg/dag):

Kliniska studier tyder på att doser upp till 100 mg/dag för restriktiv obstetisk användning, vilket kräver särskild övervakning, verkar vara säkert.

Doser 100 – 500 mg/dag:

Det finns inte otillräcklig klinisk erfarenhet angående användning av doser över 100 mg/dag upp till 500 mg/dag. Rekommendationerna nedan för doser 500 mg/dag och högra gäller därför även för detta dosintervall.

Doser 500 mg/dag och högre:

Hämning av prostaglandinsyntesen kan påverka graviditeten och/eller embryo/fosterutveckling negativt. Data från epidemiologiska studier tyder på en ökad risk för missfall och missbildningar på hjärta och bukvägg (gastroschisis) efter användning av hämmare av prostaglandinsyntesen vid tidig graviditet. Absolut risk för kardiovaskulär missbildning ökade från mindre än 1 % upp till ungefär 1,5 %. Risken tros öka med dos och längd på behandlingen. Hos djur har administrering av en prostaglandinhämmare visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Acetylsalicylsyra bör endast användas då det är absolut nödvändigt upp till 24:e amenorréveckan (5:e graviditetsmånaden).

Om acetylsalicylsyra används av kvinnor som försöker bli gravida eller upp till 24:e amenorréveckan (5:e graviditetsmånaden) bör dosen hållas så låg som möjligt och längden på behandlingen så kort som möjligt.

Från början av den sjätte graviditetsmånaden kan alla prostaglandinhämmare exponera:

- fostret för:
 - kardiopulmonell toxicitet (med för tidig stängning av ductus arteriosus och pulmonell hypertension)
 - renal dysfunktion, vilket kan leda till njursvikt med oligo-hydroamnios
- modern och barnet, i slutet av graviditeten, för:
 - möjlig förlängning av blödningstiden, en anti-aggregationseffekt som kan uppstå även vid låga doser
 - hämning av kontraktion i livmodern vilket kan resultera i försenad eller förlängd förlossning.

Amning

Det är okänt om klopidogrel utsöndras i human bröstmjolk. Djurstudier har visat utsöndring av klopidogrel i bröstmjolk. Det är känt att ASA utsöndras i begränsad mängd i human bröstmjolk. Amning bör avbrytas under behandling med Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan.

Fertilitet

Det finns inga fertilitetsdata med klopidogrel/acetylsalicylsyra. Klopidogrel påverkade inte fertiliteten i djurstudier. Det är okänt om ASA-dosen i Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan påverkar fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Klopidogrel har utvärderats säkerhetsmässigt på över 42000 patienter som deltagit i kliniska studier, inklusive över 30000 patienter behandlade med klopidogrel plus ASA och över 9000 patienter som har behandlats 1 år eller längre. De kliniskt relevanta biverkningarna som observerats i fyra stora dubbelblinda studier, CAPRIE- (en studie som jämförde bara klopidogrel mot ASA) och CURE-, CLARITY- och COMMIT-studierna (studier som jämförde klopidogrel + ASA mot bara ASA), presenteras nedan. Klopidogrel 75 mg/dag var jämförbart med ASA 325 mg/dag i CAPRIE oberoende av ålder, kön och ras. Utöver erfarenhet från kliniska studier så har biverkningar även spontanrapporterats.

Blödning är den vanligaste biverkningen som rapporterats både i kliniska studier och i klinisk praxis där det främst har rapporterats under den första behandlingsmånaden.

Hos patienter som behandlades med antingen klopidogrel eller ASA i CAPRIE, var den totala incidensen av blödning 9,3 %. Incidensen av allvarliga fall var liknande för klopidogrel och ASA.

I CURE förekom det ingen ökning av större blödningar för klopidogrel plus ASA inom 7 dagar efter bypassoperation i hjärtats kranskärl hos patienter som avslutade behandlingen mer än fem dagar före det kirurgiska ingreppet. Blödningens frekvensen för patienter som stod kvar på behandlingen under fem dagar före bypassoperationen var 9,6 % för klopidogrel plus ASA och 6,3 % för enbart ASA.

I CLARITY noterades en ökning av blödningar generellt i gruppen klopidogrel plus ASA jämfört med gruppen som endast tog ASA. Ökningen av allvarliga blödningar var liknande mellan grupperna. Detta

var konsistent mellan subgrupper av patienter definierade utifrån baslinjedata, typ av fibrinolytika eller heparinbehandling.

I COMMIT var den totala frekvensen av större icke-cerebrala blödningar eller cerebrala blödningar låg och lika i båda grupperna.

Lista med biverkningar i tabellform

Biverkningar som inträffade med bara klopidogrel, med bara ASA eller med klopidogrel i kombination med ASA antingen under kliniska prövningar eller som spontan rapporterades redovisas i tabell nedan. Frekvensen definieras enligt följande konventioner: vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($\geq 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje organsystem efter fallande allvarlighetsgrad.

Organsystem	Vanlig	Mindre vanlig	Sällsynt	Mycket sällsynt eller ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet		Trombocytopeni, leukopeni, eosinofili	Neutropeni, inklusive allvarlig neutropeni	Trombotisk Trombocytopen Purpura (TTP) (se avsnitt 4.4), benmärgssvikt*, aplastisk anemi, pancytopeni, bicytopeni*, agranulocytos, allvarlig trombocytopeni, förvärvad hemofili A, granulocytopeni, anemi, hemolytisk anemi hos patienter med glukos-6-fosfatdehydrogenasbrist (G6PD)* (se avsnitt 4.4)
Hjärtat				Kounis syndrom (vasoplastisk allergisk angina/allergisk hjärtinfarkt) i samband med överkänslighetsreaktion på grund av acetylsalicylsyra* eller klopidogrel**
Immunsystemet				Anafylaktisk chock*, serumsjuka, anafylaktoida reaktioner, korsreaktiv läkemedelsöverkänslighet hos tienopyridiner (såsom tiklopidin, prasugrel) (se avsnitt 4.4)** , insulinautoimmunt syndrom, vilket kan leda till svår hypoglykemi, särskilt hos patienter med HLA DRA4-subtyp (vanligare i den japanska befolkningen)** , försämring av allergiska symtom på matallergi*
Metabolism och nutrition				Hypoglykemi*, gikt* (se avsnitt 4.4)
Psykiska störningar				Hallucinationer, konfusion

Organsystem	Vanlig	Mindre vanlig	Sällsynt	Mycket sällsynt eller ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet		Intrakraniell blödning (vissa fall rapporterades med dödlig utgång, särskilt hos äldre), huvudvärk, parestesier, svindel		Smakförändringar, smakförlust
Ögon		Ögonblödning (konjunktival, okulär, retinal)		
Öron och balansorgan			Vertigo	Hörselbortfall* eller tinnitus*
Blodkärl	Hematom			Allvarlig blödning, blödning i operationssår, vaskulit (inklusive Henoch-Schönlein purpura*), hypotension
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Epistaxis			Blödning i luftvägarna (blodiga upphostningar, blödning i lungan), bronkospasm, interstitiell pneumonit, eosinofil pneumonit icke-kardiogent pulmonellt ödem vid kronisk användning och vid överkänslighetsreaktion av acetylsalicylsyra*

Organsystem	Vanlig	Mindre vanlig	Sällsynt	Mycket sällsynt eller ingen känd frekvens
Magtarmkanalen	Gastrointestinal blödning, diarré, buksmärta, dyspepsi	Ventrikel- och duodenalsår, gastrit, kräkning, illamående, förstoppning, flatulens	Retroperitoneal blödning	Gastrointestinal och retroperitoneal blödning (med dödlig utgång), pankreatit. Övre gastrointestinala störningar (esofagit, esofagussår, perforering, erosiv gastrit, erosiv duodenit; gastroduodenalt sår/perforering)*; nedre gastrointestinala störningar (små [jejunum och ileum] och stora [kolon och rektum] magsår, kolit och intestinal perforering)*; övre gastrointestinala symptom* såsom gastralgi (se avsnitt 4.4); dessa ASA-relaterade gastrointestinala reaktioner kan eller kan inte ha samband med blödning och kan inträffa vid alla doser av acetylsalicylsyra och hos patienter med eller utan varningssymtom eller tidigare allvarliga gastrointestinala biverkningar*. Kolit (inklusive ulcerös eller lymfocytär kolit), stomatit, akut pankreatit i samband med överkänslighetsreaktion på grund av acetylsalicylsyra*
Lever och gallvägar				Akut leversvikt, leverskada, framför allt hepatocellulär*, hepatit, förhöjning av leverenzymerna*, patologiska leverfunktionsvärden, kronisk hepatit*
Hud och subkutan vävnad	Blåmärken	Hudutslag, klåda, hudblödning (purpura)		Bullös dermatit (toxisk epidermal nekrolys, Stevens Johnsons syndrom, erythema multiforme), akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), angioödem, läkemedelsinducerat överkänslighetssyndrom, läkemedelsutslag med eosinofili och systemiska symptom (DRESS), erytematösa eller exfoliativa utslag, urtikaria, eksem, lichen planus, stationärt hudutslag (fixed eruption)*

Organsystem	Vanlig	Mindre vanlig	Sällsynt	Mycket sällsynt eller ingen känd frekvens
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Gynekomasti	
Muskuloskeletal systemet och bindväven				Muskuloskeletal blödning (hemartros), artrit, atralgi, myalgi
Njurar och urinvägar		Hematuri		Njursvikt*, akut nedsatt njurfunktion (speciellt hos patienter med redan nedsatt njurfunktion, hjärtinkompensation, nefritsyndrom eller samtidig behandling med diuretika)*, glomerulonefrit, kreatininstegring
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Blödning vid punktionsstället			Feber, ödem*
Undersökningar		Ökad blödningstid, minskning av neutrofiler, minskning av blodplättar		

* Information rapporterat i publicerad information för ASA med ingen känd frekvens.

** Information relaterad för klopidogrel med ingen känd frekvens.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat [i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Klopidogrel

Överdoser efter administrering av klopidogrel kan leda till förlängd blödningstid och efterföljande blödningsskomplikationer. Lämplig behandling bör övervägas om blödningar observeras. Ingen antidot till klopidogrel är känd. Om snabb korrigerande av den förlängda blödningstiden krävs, kan trombocyttransfusion motverka effekterna av klopidogrel.

ASA

Följande symtom är förknippade med måttlig förgiftning: yrsel, huvudvärk, tinnitus, förvirring och gastrointestinala symtom (illamående, kräkningar och magsmärta).

Vid allvarlig förgiftning uppstår allvarliga rubbningar i syra-basbalansen. Initial hyperventilation leder till respiratorisk alkalos. Respiratorisk acidosis uppkommer därefter som ett resultat av suppressiv effekt på respirationscentrum. En metabolisk acidosis uppkommer också på grund av närvaro av salicylater. Eftersom barn och spädbarn ofta bara ses vid sent skede av förgiftning har de vanligtvis redan nått acidostadiet.

Följande symtom kan också uppkomma: hypertermi och svettning, vilket leder till dehydrering, rastlöshet, krampanfall, hallucinationer och hypoglykemi. Nedtryckning av nervsystemet kan leda till

koma, kardiovaskulär kollaps och respirationsstillestånd. Den dödliga dosen för acetylsalicylsyra är 25 – 30 g. Koncentrationer av plasmasalicylat över 300 mg/l (1,67 mmol/l) tyder på förgiftning

Överdoser med fasta kombinationer av ASA/klopidogrel kan associeras med ökad blödning och åtföljande blödningskomplikationer beroende på den farmakologiska aktiviteten hos klopidogrel och ASA.

Icke-kardiogent pulmonellt ödem kan inträffa vid akut och kronisk överdos av acetylsalicylsyra (se avsnitt 4.8).

Om en toxisk dos har intagits är sjukhusinläggning nödvändig. Vid måttlig förgiftning kan försök göras att framkalla kräkning, om det misslyckas är magsköljning indicerad. Aktivt kol (absorberande) och natriumsulfat (laxativ) administreras sedan. Alkalisering av urinen (250 mmol natriumbikarbonat i 3 timmar) under övervakning av urin pH är indicerad. Hemodialys föredras som behandling av allvarlig förgiftning. Andra symtom på förgiftning behandlas symtomatiskt.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: ATC-kod: Trombocytaggregationshämmande medel exklusive heparin, ATC-kod: B01AC30.

Verkningsmekanism

Klopidogrel är en prodrug, och en av dess metaboliter är en trombocytaggregationshämmare. Klopidogrel måste metaboliseras av CYP450-enzymerna för att bilda den aktiva metaboliten som hämmar trombocytaggregation. Klopidogrels aktiva metabolit hämmar selektivt bindningen av adenosindifosfat (ADP) till dess trombocyt-P2Y₁₂-receptor och efterföljande ADP-medierad aktivering av glykoprotein GPIIb/IIIa-komplex, och hämmar därigenom trombocytaggregation. Eftersom bindningen är irreversibel påverkas exponerade trombocyter för resten av sin livslängd (ungefär 7 – 10 dagar) och återhämtning av normal trombocytfunktion sker med en hastighet som motsvarar trombocytomsättningen. Trombocytaggregation som inducerats av andra agonister än ADP hämmas också genom blockering av amplifieringen av trombocytaggregering av frisatt ADP.

Eftersom den aktiva metaboliten bildas av CYP450-enzymerna, av vilka några är polymorfa eller hämmas av andra läkemedel, kommer inte alla patienter att erhålla adekvat trombocytaggregationshämmning.

Farmakodynamisk effekt

Upprepade doser om klopidogrel 75 mg per dag resulterade i en väsentlig hämning av ADP-inducerad trombocytaggregation från första dagen: denna ökade progressivt och steady-state uppnåddes mellan dag 3 och dag 7. Vid steady state var den observerade graden av hämning med en dos om 75 mg per dag mellan 40 % och 60 %. Trombocytaggregation och blödningstid återvände gradvis till utgångsvärdena, vanligtvis inom 5 dagar efter utsättande av behandlingen.

Acetylsalicylsyra hämmar trombocytaggregation genom irreversibel hämning av prostaglandin cyklooxygenas och hämmar på detta sätt bildningen av tromboxan A₂, en hämmare av trombocytaggregation och vasokonstriktion. Denna effekt sitter i trombocytens hela livscykel.

Experimentella data antyder att ibuprofen kan hämma effekten av låg dos aspirin på trombocytaggregation när de ges samtidigt. I en studie där en enkel dos ibuprofen 400 mg togs inom 8 timmar före eller 30 minuter efter aspirindos med omedelbar frisättning (81 mg), inträffade en minskad effekt av ASA på tromboxanbildning eller trombocytaggregation. Begränsningen i dessa data samt osäkerheten när det gäller extrapolering av *ex vivo* data till den kliniska situationen antyder dock

att inga säkra slutsatser kan dras från regelbunden användning av ibuprofen och ingen kliniskt relevant effekt är troligt vid tillfällig användning av ibuprofen.

Klinisk effekt och säkerhet

Säkerhet och effekt av klopidogrel plus ASA har utvärderats i tre dubbelblinda studier med över 61 900 patienter: CURE-, CLARITY- och COMMIT-studierna, där man jämförde klopidogrel plus ASA med ASA ensamt, båda behandlingarna givna med annan standardbehandling.

I CURE-studien inkluderades 12 562 patienter med akuta koronara syndrom utan ST-höjning (instabil angina eller icke-Q-vågsinfarkt), och som kom in inom 24 timmar efter den allra senaste episoden av bröstsmärta eller symtom förenliga med ischemi. Det krävdes att patienterna antingen hade EKG förändringar förenliga med nyligen uppkommen ischemi eller förhöjda nivåer av hjärtenzymer eller troponin I eller T som var minst två gånger högre än den övre gränsen för normalt värde. Patienterna randomiserades till klopidogrel (300 mg laddningsdos följt av 75 mg/dag, N = 6259) plus ASA (75 – 325 mg en gång dagligen) eller endast ASA (N = 6303), (75 – 325 mg en gång dagligen) och annan standardbehandling. Patienterna behandlades i upp till ett år. I CURE fick 823 (6,6 %) patienter samtidig behandling med GPIIb/IIIa receptorhämmare. Heparin administrerades till mer än 90 % av patienterna och den relativa frekvensen blödningar mellan klopidogrel plus ASA och endast ASA påverkades inte signifikant av samtidig heparinbehandling.

Antalet patienter med primärt effektmått [kardiovaskulär död, hjärtinfarkt, eller stroke] var 582 (9,3 %) i klopidogrel plus ASA gruppen och 719 (11,4 %) i ASA gruppen, en 20 %-ig relativ riskreduktion (95 % CI av 10 % – 28 %; $p = 0,00009$) för klopidogrel plus ASA gruppen [17 % relativ riskreduktion när patienterna behandlades konservativt, 29 % när de genomgick perkutan transluminal koronar angioplastik (PTCA) med eller utan stent och 10 % när de genomgick koronar bypass kirurgi (CABG)]. Nya kardiovaskulära händelser (primärt effektmått) hindrades med en relativ riskreduktion på 22 % (CI: 8,6, 33,4), 32 % (CI: 12,8, 46,4), 4 % (CI: -26,9, 26,7), 6 % (CI: -33,5, 34,3) och 14 % (CI: -31,6, 44,2), under respektive 0–1, 1–3, 3–6, 6–9 och 9–12-månaders studieintervallerna. Efter 3 månaders behandling blev den observerade fördelen således inte ytterligare förbättrad i klopidogrel plus ASA gruppen, däremot kvarstod risken för blödning (se avsnitt 4.4).

Användningen av klopidogrel i CURE associerades med en minskning av behovet av trombolytisk behandling (RRR = 43,3 %; CI: 24,3 %, 57,5 %) och GPIIb/IIIa hämmare (RRR = 18,2 %; CI: 6,5 %, 28,3 %).

Antalet patienter med co-primärt effektmått (kardiovaskulär död, hjärtinfarkt, stroke eller refraktär ischemi) var 1035 (16,5 %) i klopidogrel plus ASA gruppen och 1187 (18,8 %) i ASA gruppen, en 14 % relativ riskreduktion (95 % CI av 6 % –21 %, $p = 0,00005$) för klopidogrel plus ASA gruppen. Denna fördel kan huvudsakligen tillskrivas den statistiskt signifikanta reduktionen av förekomsten av hjärtinfarkt [287 (4,6 %) i klopidogrel plus ASA gruppen och 363 (5,8 %) i ASA gruppen]. Det sågs ingen effekt på förekomsten av återinläggning på sjukhus på grund av instabil angina.

Resultaten från populationer med olika karakteristika (t.ex. instabil angina eller icke-Q-vågsinfarkt, låg- till högrisknivåer, diabetes, revaskulariseringsbehov, ålder, kön, etc.) stämde överens med resultaten från den primära analysen. I en post-hoc analys hos 2 172 patienter (17 % av den totala CURE-populationen) som stentbehandlades (Stent-CURE), fann man att klopidogrel jämfört med placebo uppvisade en signifikant relativ riskreduktion på 26,2 % till förmån för klopidogrel för co-primärt effektmått (kardiovaskulär död, hjärtinfarkt, stroke) och också en signifikant relativ riskreduktion på 23,9 % för andra co-primära effektmått (kardiovaskulär död, hjärtinfarkt, stroke eller refraktär ischemi). Dessutom påvisade inte säkerhetsprofilen för klopidogrel i denna subgrupp av patienter några särskilda risker. Resultaten från denna subgruppsanalys är därför i linje med de allmänna studieresultaten.

Säkerhet och effekt av klopidogrel hos patienter med akut hjärtinfarkt med ST-höjning har utvärderats i två randomiserade, placebokontrollerade, dubbelblinda studier, CLARITY och COMMIT.

CLARITY-studien inkluderade 3491 patienter som kom in inom 12 timmar efter att hjärtinfarkt med ST- höjning började och som planerades att få trombolytisk behandling. Patienterna fick klopidogrel (300 mg laddningsdos, följt av 75 mg/dag, n = 1 752) plus ASA eller endast ASA (n = 1 739), (150 – 325 mg som en laddningsdos, följt av 75 – 162 mg/dag), ett fibrinolytiskt medel och heparin om nödvändigt. Patienterna följdes i 30 dagar. Primärt effektmått var förekomsten av en ockluderad infarktrelaterad artär på angiogrammet före utskrivning eller död eller förnyad hjärtinfarkt före coronarangiografi. För patienter som inte genomgick angiografi var det primära effektmåttet död eller återkommande hjärtinfarkt före dag 8 eller före utskrivning från sjukhus. Patientpopulationen inkluderade 19,7 % kvinnor och 29,2 % patienter \geq 65 år. Totalt 99,7 % av patienterna fick fibrinolytika (fibrinspecifika: 68,7 %, icke-fibrinspecifika: 31,1 %), 89,5 % heparin, 78,7 % beta-blockerare, 54,7 % ACE-hämmare och 63 % statiner.

Femton procent (15,0 %) av patienterna i klopidogrel plus ASA gruppen och 21,7 % i gruppen behandlade endast med ASA nådde primärt effektmått, vilket motsvarade en absolut reduktion på 6,7 % och en 36 % relativ reduktion till fördel för klopidogrel (95 % CI: 24,47 %, $p < 0,001$), huvudsakligen relaterat till en minskning av ockluderade infarktrelaterade artärer. Denna fördel var konsekvent mellan alla fördefinierade subgrupper inkluderande patientålder och kön, infarktens läge och typ av fibrinolytika som använts eller om heparin använts.

COMMIT-studien, med 2×2 faktoriell design, inkluderade 45 852 patienter som kom in inom 24 timmar efter att symtom för misstänkt hjärtinfarkt uppträtt med överensstämmande EKG-avvikelser (t.ex. ST- höjning, ST-sänkning eller vänster grenblock). Patienter fick klopidogrel (75 mg/dag, n = 22 961) plus ASA (162 mg/dag) eller endast ASA (162 mg/dag) (n = 22 891) i 28 dagar eller tills utskrivning från sjukhus. Primärt effektmåttet var död oavsett orsak och det första uppträdandet av ny hjärtinfarkt, stroke eller död. Populationen inkluderade 27,8 % kvinnor, 58,4 % av patienter var \geq 60 år (26 % \geq 70 år) och 54,5 % av patienterna fick fibrinolytika.

Klopidogrel plus ASA reducerade signifikant den relativa risken för död oavsett orsak med 7 % ($p = 0,029$) och den relativa risken för kombinationen re-infarkt, stroke eller död med 9 % ($p = 0,002$), motsvarande en absolut riskreduktion på 0,5 % respektive 0,9 %. Denna fördel var konsekvent oavsett ålder, kön, med eller utan fibrinolytika och observerades så tidigt som efter 24 timmar.

Nedtrappning av P2Y₁₂-hämmare vid akuta koronarsyndrom

Byte från en mer potent P2Y₁₂-receptorhämmare till klopidogrel i kombination med aspirin efter akut fas av akut koronarsyndrom har utvärderats i två randomiserade prövarinitierade studier (IST) – TOPIC och TROPICAL-ACS – med data för kliniskt utfall.

Den kliniska fördelen som observerades av den mer potenta P2Y₁₂-hämmaren, ticagrelor och prasugrel, vid deras pivotala studier relaterat till en signifikant reduktion i återkommande ischemiska händelser (inklusive akut och subakut stenttrombos, hjärtinfarkt och akut revaskulisering). Även om den ischemiska fördelen var konsekvent under det första året, observerades större minskning av ischemisk återkomst efter akut koronarsyndrom under de första dagarna efter start av behandlingen. Som kontrast, visade *post-hoc*- analyser statistiskt signifikant ökning av blödningsrisken med de mer potenta P2Y₁₂- hämmarna, detta inträffade främst under underhållsfasen, efter den första månaden efter akut koronarsyndrom. TOPIC och TROPICAL-ACS var utformade för att studera hur man mildrar blödningshändelserna samtidigt som effekten upprätthålls.

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

Denna prövarinitierade, randomiserade, öppna studien inkluderade patienter med akuta koronarsyndrom som krävde koronarangioplastik (PCI). Patienter behandlade med aspirin och en mer potent P2Y₁₂- hämmare och var utan biverkningar efter en månad, tilldelades byte till fast dos av aspirin plus klopidogrel (dubbel trombocythämning) eller fortsättning av nuvarande behandling (oförändrad dubbel trombocythämning).

Totalt analyserades 645 av 646 patienter med STEMI eller NSTEMI eller instabil angina (reducerad dubbel trombocythämning (n = 322), oförändrad dubbel trombocythämning (n = 323)). Uppföljning

efter ett år utfördes för 316 patienter (98,1 %) i gruppen med reducerad dubbel trombocythämning och 318 patienter (98,5 %) i gruppen med oförändrad dubbel trombocythämning. Medianuppföljning för båda grupperna var 359 dagar. Egenskaperna hos den studerade kohorten var likartade i de två grupperna.

Det primära effektmåttet, en kombination av kardiovaskulär död, stroke, akut revaskularisering och BARC (Bleeding Academic Research Consortium) blödning ≥ 2 år vid ett år efter akuta koronara syndrom, inträffade hos 43 patienter (13,4 %) i gruppen med reducerad dubbel trombocythämning och hos 85 patienter (26,3 %) i gruppen med oförändrad dubbel trombocythämning ($p < 0,01$). Den statistiskt signifikanta skillnaden berodde främst på färre blödningshändelser, där ingen skillnad rapporterades för ischemiska effektmått ($p = 0,36$), medan BARC blödning ≥ 2 år inträffade mindre frekvent i gruppen med reducerad dubbel trombocythämning (4,0 %) jämfört med 14,9 % i gruppen med oförändrad dubbel trombocythämning ($p < 0,01$). Blödningshändelser definierade som alla BARC inträffade hos 30 patienter (9,3 %) i gruppen med reducerad dubbel trombocythämning och hos 76 patienter (23,5 %) i gruppen med oförändrad dubbel trombocythämning ($p < 0,01$).

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

Denna randomiserade, öppna studie inkluderade 2610 biomarkörpositiva patienter med akut koronarsyndrom efter framgångsrik PCI. Patienterna randomiserades att erhålla antingen prasugrel 5 eller 10 mg/dag (dag 0–14) ($n = 1\ 306$) eller prasugrel 5 eller 10 mg/dag (dag 0–7) sedan nedtrappning till klopidogrel 75 mg/dag (dag 8–14) ($n = 1\ 306$), i kombination med ASA (< 100 mg/dag). Vid dag 14 utfördes testning av trombocytfunktionen). Patienterna med endast prasugrel fortsatte med prasugrel i 11,5 månader.

Nedtrappningspatienterna genomgick HPR-testning (high platelet reactivity). Om $HPR \geq 46$ enheter bytte patienterna tillbaka till prasugrel 5 eller 10 mg/dag i 11,5 månader, om $HPR < 46$ enheter fortsatte patienterna med klopidogrel 75 mg/dag i 11,5 månader. Den styrda nedtrappningsarmen hade därför patienter med antingen prasugrel (40 %) eller klopidogrel (60 %). Alla patienter fortsatte med aspirin och följdes under ett år.

Det primära effektmåttet (en kombination av kardiovaskulär död, hjärtinfarkt, stroke och BARC blödningsgrad ≥ 2 vid 12 månader) uppnåddes och visade non-inferiority. Nittiofem (95) patienter (7 %) i den styrda nedtrappningsgruppen och 118 patienter (9 %) i kontrollgruppen (p non-inferiority = 0,0004) hade en händelse. Den styrda nedtrappningen resulterade varken i en ökad kombinerad risk för ischemiska händelser (2,5 % i nedtrappningsgruppen jämfört med 3,2 % i kontrollgruppen; p non-inferiority = 0,0115), eller i det viktigaste sekundära effektmåttet för BARC blödning ≥ 2 (5 %) i nedtrappningsgruppen jämfört med 6 % i kontrollgruppen ($p = 0,23$). Den kumulativa incidensen av alla blödningshändelser (BARC klass 1–5) var 9 % (114 händelser) i den styrda nedtrappningsgruppen jämfört med 11 % (137 händelser) i kontrollgruppen ($p = 0,14$).

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för klopidogrel/acetylsalicylsyra för alla undergrupper av den pediatrika populationen för behandling av koronar ateroskleros (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Klopidogrel:

Absorption

Efter enkel och upprepad oral dosering om 75 mg/dag absorberas klopidogrel snabbt. Maximala plasmakoncentrationer av oförändrat klopidogrel (ungefär 2,2 – 2,5 ng/ml efter en enkel 75 mg oral dos) inträffade i medeltal ungefär 45 minuter efter dosering. Absorptionen är minst 50 %, baserad på i urinen utsöndrade klopidogrelmetaboliter.

Distribution

Klopidogrel och den cirkulerande (inaktiva) huvudmetaboliten binds reversibelt *in vitro* till humana plasmaproteiner (98 % respektive 94 %). Bindningen är ej omåttade *in vitro* inom ett brett koncentrationsområde.

Metabolism

Klopidogrel metaboliseras extensivt i levern. *In vitro* och *in vivo* metaboliseras klopidogrel enligt två huvudsakliga metabolismvägar: en esterasmedierad, vilken leder till hydrolys till dess inaktiva karboxylsyrederivat (85 % av de cirkulerande metaboliterna), och en medierad av multipla cytokrom P450. Klopidogrel metaboliseras först till en 2-oxo-klopidogrel intermediärmetabolit. Den efterföljande metabolism av 2-oxo-klopidogrel intermediärmetaboliten resulterar i bildandet av den aktiva metaboliten; ett thiol-derivat av klopidogrel. Den aktiva metaboliten bildas huvudsakligen av CYP2C19 med bidrag från flera andra CYP-enzym, inklusive CYP1A2, CYP2B6 och CYP3A4. Den aktiva thiol-metaboliten som har isolerats *in vitro*, binder snabbt och irreversibelt till trombocytreceptorer och hämmar därigenom trombocyttaggregation.

C_{max} för den aktiva metaboliten är dubbelt så hög efter en singeldos på 300 mg klopidogrel som laddningsdos som efter fyra dagar av 75 mg som underhållsdos. C_{max} inträffar ca 30 till 60 minuter efter dosering.

Elimination

Efter en oral dos av ^{14}C -märkt klopidogrel till människa utsöndrades ungefär 50 % i urinen och ungefär 46 % i faeces under loppet av ett 120-timmars intervall efter dosering. Efter en enkel oral dos på 75 mg har klopidogrel en halveringstid på ca 6 timmar. Halveringstiden för eliminering av den cirkulerande (inaktiva) huvudmetaboliten var 8 timmar efter enstaka doser och upprepad tillförsel.

Farmakogenetik

CYP2C19 är involverat i bildningen av både den aktiva metaboliten och 2-oxo-klopidogrel intermediärmetaboliten. Farmakokinetik och trombocythämmande effekt hos den aktiva metaboliten av klopidogrel, mätt genom *ex vivo* trombocyttaggregationstester, skiljer sig med avseende på CYP2C19- genotyp.

CYP2C19*1allelen korresponderar med fullt funktionell metabolism medan CYP2C19*2 och CYP2C19*3allelerna korresponderar med icke-funktionell metabolism. CYP2C19*2 och CYP2C19*3allelerna svarar för majoriteten av alleler kopplade till reducerad funktion hos kaukasiska (85 %) och asiatiska (99 %) långsamma metaboliserare. Andra alleler förknippade med frånvaro av eller minskad metabolism är mindre frekventa och inkluderar CYP2C19*4, *5, *6, *7, och *8. En patient som är en långsam metaboliserare har två alleler som ger avsaknad av funktion som definierat ovan. Publicerade frekvenser för genotyperna långsamma CYP2C19-metaboliserare är ungefär 2 % hos kaukasier, 4 % hos svarta och 14 % hos kineser. Tester finns tillgängliga för bestämning av en patients CYP2C19-genotyp.

En cross-over studie med 40 friska individer, 10 av varje av de fyra CYP2C19 metabolismgrupperna (ultrarapida, extensiva, intermediära och långsamma), utvärderade farmakokinetik och trombocythämmande svar vid användning av 300 mg följt av 75 mg/dag och 600 mg följt av 150 mg/dag, alla i totalt 5 dagar (steady-state).

Ingen påtaglig skillnad i exponering av aktiv metabolit och medelvärde för trombocyttaggregationshämmning observerades mellan ultrarapida, extensiva och intermediära metaboliserare. Hos långsamma metaboliserare minskade exponeringen för aktiv metabolit med 63 – 71 % jämfört med extensiva metaboliserare. Efter 300 mg/75 mg dosregimen minskade trombocythämmande svaret hos långsamma metaboliserare med medelvärde för trombocyttaggregationshämmning (5 μ M ADP) på 24 % (24 timmar) och 37 % (Dag 5) jämfört med medelvärde för trombocyttaggregationshämmning på 39 % (24 timmar) och 58 % (dag 5) hos extensiva metaboliserare och 37 % (24 timmar) och 60 % (dag 5) hos intermediära metaboliserare. När långsamma metaboliserare fick 600 mg/150 mg regimen var exponeringen för aktiv metabolit större än med 300 mg/75 mg regimen. Medelvärde för trombocyttaggregationshämmning var dessutom 32 % (24 timmar) och 61 % (dag 5), vilket var större än hos långsamma metaboliserare som fick

300 mg/75 mg regimen och var liknande övriga CYP2C19 metabolismgrupper som fick 300 mg/75 mg regimen. En lämplig dosregim för denna patientpopulation har inte fastställts i kliniska studier.

I linje med ovan resultat har metaanalyser av 6 studier med 335 klopidogrelbehandlade individer vid steady-state visat att exponering för aktiv metabolit minskade med 28 % för intermediära metaboliserare och 72 % för långsamma metaboliserare medan trombocyttaggregationshämning (5 μ M ADP) minskade med skillnader i medelvärde för trombocyttaggregationshämning på 5,9 % respektive 21,4 % jämfört med extensiva metaboliserare.

Den kliniska betydelsen av CYP2C19 genotyp hos patienter som behandlas med klopidogrel har inte utvärderats i prospektiva, randomiserade, kontrollerade prövningar. Det har gjorts flertalet retrospektiva analyser, dock på att utvärdera denna effekt i patienter behandlade med klopidogrel för vilka det finns genotypningsresultat: CURE (n = 2 721), CHARISMA (n = 2 428), CLARITY-TIMI 28 (n = 227), TRITON-TIMI 38 (n = 1 477), ACTIVE-A (n = 601) samt ett antal publicerade kohortstudier.

I TRITON-TIMI 38 och 3 av kohortstudierna (Collet, Sibbing, Giusti) hade den sammanlagda gruppen av patienter med antingen intermediär eller långsam metabolismstatus en högre frekvens av kardiovaskulära händelser (död, hjärtinfarkt och stroke) eller stent-trombos jämfört med extensiva metaboliserare.

I CHARISMA och en kohortstudie (Simon) observerades en ökad händelsefrekvens endast hos långsamma metaboliserare jämfört med extensiva metaboliserare.

I CURE, CLARITY, ACTIVE-A och en kohortstudie (Trenk) observerades ingen ökning i händelsefrekvens baserat på metabolismstatus.

Ingen av dess analyser var av en tillräcklig storlek för att upptäcka skillnader i utfall hos långsamma metaboliserare.

Särskilda patientgrupper

Farmakokinetiken hos klopidogrels aktiva metabolit är inte känd i dessa särskilda patientgrupper.

Nedsatt njurfunktion

Efter upprepade doser av 75 mg klopidogrel per dag hos försökspersoner med svår njursjukdom (kreatininclearance från 5 – 15 ml/min) var hämning av ADP-inducerad trombocyttaggregation lägre (25 %) än den som observerades hos friska försökspersoner, ökning av blödningstiden var dock densamma som den som observerats hos friska försökspersoner som fick 75 mg klopidogrel/dag. Dessutom var den kliniska toleransen god hos samtliga patienter.

Nedsatt leverfunktion

Efter upprepade doser av 75 mg klopidogrel per dag i 10 dagar hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion, var hämningen av ADP-inducerad trombocyttaggregation liknande som den som observerats hos friska individer. Medelförlängningen av blödningstid var också likartad i de två grupperna.

Ras

Prevalensen av CYP2C19 alleler som resulterar i intermediär och långsam metabolism skiljer sig beroende på ras/etnicitet (se Farmakogenetik). Från litteraturen finns begränsade data hos asiatiska populationer tillgängliga för att utvärdera den kliniska betydelsen av genotypning av denna CYP för utfall av kliniska händelser.

Acetylsalicylsyra (ASA):

Absorption

Efter absorption hydrolyseras ASA i Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan till salicylsyra, med maximal plasmakoncentration av salicylsyra inom 1 timme efter dosintag, i sådan utsträckning att plasmakoncentrationerna av ASA väsentligen är omätbara 1,5 – 3 timmar efter dosintag.

Distribution

ASA binds svagt till plasmaproteiner och dess skenbara distributionsvolym är låg (10 l). Dess metabolit, salicylsyra, är starkt bunden till plasmaproteiner, men dess bindning är koncentrationsberoende (ickelinjär). Vid låga koncentrationer (< 100 mikrogram/ml), är uppskattningsvis 90 % av salicylsyran bunden till albumin. Salicylsyra har en omfattande distribution till kroppens alla vävnader och vätskor, inklusive centrala nervsystemet, bröstmjölk och fostervävnader.

Biotransformering och elimination

ASA i Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan hydrolyseras i plasma snabbt till salicylsyra med en halveringstid på 0,3 till 0,4 timmar för ASA- doserna från 75 till 100 mg. Salicylsyran konjugeras främst i levern och bildar salicylurinsyra, fenolglukuronid, acylglukuronid och ett antal mindre metaboliter. Salicylsyran i Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan har en halveringstid på ungefär 2 timmar i plasma. Salicylatmetabolismen kan mätas och totalt kroppsclearance minskar vid höga serumkoncentrationer på grund av leverns begränsade förmåga att bilda både salicylurinsyra och fenolglukuronid. Vid toxiska doser (10 – 20 g) kan halveringstiden i plasma öka till över 20 timmar. Vid höga doser av ASA, följer eliminationen av salicylsyra 0:e ordningens kinetik (dvs eliminationshastigheten är konstant i relation till plasmakoncentration), med en skenbar halveringstid på 6 timmar eller mer. Utsöndring av oförändrad aktiv substans via njurarna beror på pH i urinen. När pH i urinen stiger över 6,5 ökar renalt clearance av fritt salicylat från < 5 % till > 80 %. Vid terapeutiska doser utsöndras uppskattningsvis 10 % som salicylsyra, 75 % som salicylurinsyra, 10 % som fenol- och 5 % som acylglukuronid av salicylsyra via urinen.

Baserat på farmakokinetiska och metabola egenskaper för båda föreningarna, är kliniskt signifikanta farmakokinetiska interaktioner osannolika.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Klopidogrel

I icke-kliniska studier på råttor och babian sågs främst leverförändringar. Dessa effekter noterades vid doser motsvarande minst 25 gånger exponeringen hos människa vid den kliniska doseringen 75 mg/dag och var en följd av påverkan på levermetaboliserande enzymer. Klopidogrel i terapeutisk dos gav ingen effekt på levermetaboliserande enzym.

Mycket höga doser av klopidogrel orsakade även en uttalad försämring av gastrointestinal tolerans (gastrit, frätskador och/eller kräkningar) hos råttor och babian.

Inga tecken på carcinogen effekt rapporterades vid administrering av klopidogrel under 78 veckor till möss och 104 veckor till råttor i doser upp till 77 mg/kg per dag (motsvarande åtminstone 25 gånger den exponering som ses hos människa vid den kliniska dosen 75 mg/dag).

Klopidogrel har undersökts i en rad genotoxiska studier *in vitro* och *in vivo* och inte uppvisat någon genotoxisk aktivitet.

Klopidogrel hade inte någon inverkan på fertiliteten hos han- eller honråttor och var inte teratogent i råttor eller kaniner. En viss fördröjning i utvecklingen av avkomman sågs i studier där klopidogrel administrerats till lakterande råttor. Specifika farmakokinetiska studier som utförts med radioaktivt märkt klopidogrel har visat att modersubstansen eller dess metaboliter utsöndras i modersmjölk. Som en följd av detta, kan en direkt effekt (viss toxicitet), eller en indirekt effekt (mindre välsmakande) inte uteslutas.

Acetylsalicylsyra

Singeldosstudier har visat att den orala toxiciteten för ASA är låg. Toxicitetsstudier med upprepad dosering har visat att nivåer upp till 200 mg/kg/dag tolereras väl hos råttor; hundar verkar vara mer känsliga, förmodligen på grund av hunddjurs höga känslighet för de ulcerogena effekterna av NSAID. Inga genotoxicitets- eller klastogenicitetsfrågor av betydelse har hittats angående ASA. Trots att inga formella karcinogenitetsstudier har genomförts med ASA, har den visat sig inte tumörfrämjande.

Reproduktionstoxicitetsdata har visat att ASA är teratogent hos flera sorters laboratoriedjur.

Hos djur har administrering av prostaglandinsynteshämmare visats resultera i ökade pre- och postimplantationsförlust och embryo-fosterdöd. Ökad incidens av flera missbildningar inklusive kardiovaskulära missbildningar har dessutom rapporterats hos djur som givits en prostaglandinhämmare under den organogenetiska perioden.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärnan

Mikrokristallin cellulosa
Laktos
Kroskarmellosnatrium
Hydroxipropylcellulosa
Vattenfri kolloidal kiseldioxid
Talk
Hydrerad ricinolja
Pregelatiniserad stärkelse
Stearinsyra
Järnoxid gul (E172)

Skal

Clpidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/75 mg filmdragerade tabletter

Hypromellos
Triacetin
Talk
Poly (vinylalkohol) (delvis hydrolyserad)
Titandioxid (E171)
Järnoxid gul (E172)
Glycerolmonokaprylkapat (E422)
Natriumlaurylsulfat

Clpidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg filmdragerade tabletter

Hypromellos
Triacetin
Talk
Poly (vinylalkohol) (delvis hydrolyserad)
Titandioxid (E171)
Allurarött AC (E129)
Glycerolmonokaprylkapat (E422)
Natriumlaurylsulfat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Blåsor: 2 år

Flaskor: 15 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminiumblister med torkmedelsskikt innehållande 28 eller 30 filmdragerade tabletter.

Aluminiumfolie perforerad endosblister med torkmedelsskikt innehållande 28 eller 30 filmdragerade tabletter.

HDPE burkar med vitt ogenomskinligt polypropylen skruvlock med induktionsförsegling av aluminium samt vadd och torkmedel innehållande 100 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och annan hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Mylan S.A.S.
117 Allée Des Parcs,
St. Priest,
Rhone 69800,
Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

EU/1/19/1395/001 – Kartonger med 28 filmdragerade tabletter i aluminiumblisterförpackningar

EU/1/19/1395/002 – Kartonger med 30 filmdragerade tabletter i aluminiumblisterförpackningar

EU/1/19/1395/003 – Kartonger med 28 × 1 (enhetsdos) filmdragerade tabletter i aluminiumblisterförpackningar

EU/1/19/1395/004 – Kartonger med 30 × 1 (enhetsdos) filmdragerade tabletter i aluminiumblisterförpackningar

EU/1/19/1395/005 – Kartonger med 100 filmdragerade tabletter i HDPE-burkförpackningar

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

EU/1/19/1395/006 – Kartonger med 28 filmdragerade tabletter i aluminiumblisterförpackningar

EU/1/19/1395/007 – Kartonger med 30 filmdragerade tabletter i aluminiumblisterförpackningar

EU/1/19/1395/008 – Kartonger med 28 × 1 (enhetsdos) filmdragerade tabletter i aluminiumblisterförpackningar

EU/1/19/1395/009 – Kartonger med 30 × 1 (enhetsdos) filmdragerade tabletter i aluminiumblisterförpackningar

EU/1/19/1395/010 – Kartonger med 100 filmdragerade tabletter i HDPE-burkförpackningar

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 9 januari 2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska myndighetens hemsida <http://www.ema.europa.eu> <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatts anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/75 mg filmdragerade tabletter
klopidogrel/acetylsalicylsyra

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 75 mg klopidogrel (som vätesulfat) och 75 mg acetylsalicylsyra.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos.
Se bipacksedel för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerad tablett

Blister

28 filmdragerade tabletter

30 filmdragerade tabletter

Blister med enhetsdos

28×1 filmdragerade tabletter

30×1 filmdragerade tabletter

Burkar

100 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning
Torkmedlet får inte sväljas.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Mylan S.A.S.
117 Allée des Parcs
69 800 Saint Priest
Frankrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/19/1395/001 – 28 filmdragerade tabletter i aluminiumblistarförpackningar
EU/1/19/1395/002 – 30 filmdragerade tabletter i aluminiumblistarförpackningar
EU/1/19/1395/003 – 28 × 1 (enhetsdos) filmdragerade tabletter i aluminiumblistarförpackningar
EU/1/19/1395/004 – 30 × 1 (enhetsdos) filmdragerade tabletter i aluminiumblistarförpackningar
EU/1/19/1395/005 – 100 filmdragerade tabletter i HDPE-burkförpackningar

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/75 mg

17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**BURKETIKETT****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/75 mg filmdragerade tabletter
klopidogrel/acetylsalicylsyra

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 75 mg klopidogrel (som vätesulfat) och 75 mg acetylsalicylsyra.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos.
Se bipacksedel för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

100 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning
Torkmedlet får inte sväljas.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Mylan S.A.S.
117 Allée des Parcs
69 800 Saint Priest
Frankrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

EU/1/19/1395/005

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/75 mg tabletter

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Mylan S.A.S

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg filmdragerade tabletter
klopidogrel/acetylsalicylsyra

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 75 mg klopidogrel (som vätesulfat) och 100 mg acetylsalicylsyra

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos och Allurarött AC
Se bipacksedel för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerad tablett

Blister

28 filmdragerade tabletter

30 filmdragerade tabletter

Blister med enhetsdos

28×1 filmdragerade tabletter

30×1 filmdragerade tabletter

Burkar

100 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning

Torkmedlet får inte sväljas.

Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Mylan S.A.S.
117 Allée des Parcs
69 800 Saint Priest
Frankrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/19/1395/006 – 28 filmdragerade tabletter i aluminiumblistorförpackningar
EU/1/19/1395/007 – 30 filmdragerade tabletter i aluminiumblistorförpackningar
EU/1/19/1395/008 – 28 × 1 (enhetsdos) filmdragerade tabletter i aluminiumblistorförpackningar
EU/1/19/1395/009 – 30 × 1 (enhetsdos) filmdragerade tabletter i aluminiumblistorförpackningar
EU/1/19/1395/010 – 100 filmdragerade tabletter i HDPE-burkförpackningar

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**BURKETIKETT****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg filmdragerade tabletter
klopidogrel/acetylsalicylsyra

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 75 mg klopidogrel (som vätesulfat) och 100 mg acetylsalicylsyra

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos och Allurarött AC.
Se bipacksedel för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

100 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning
Torkmedlet får inte sväljas.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Mylan S.A.S.
117 Allée des Parcs
69 800 Saint Priest
Frankrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/19/1395/010

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg tablettar

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Mylan S.A.S.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/75 mg filmdragerade tabletter **Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg filmdragerade tabletter** klopidogrel/acetylsalicylsyra

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan
3. Hur du tar Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan är och vad det används för

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan innehåller klopidogrel och acetylsalicylsyra (ASA) och tillhör en grupp av läkemedel som kallas trombocythämmande medel. Trombocyter är mycket små celler i blodet som bildar koagel (klumpar) vid koagulation av blodet (blodets levring). Genom att hindra denna bildning av koagel i vissa typer av blodkärl (kallade artärer) minskar trombocythämmande medel riskerna för att blodkoagel bildas (en process som kallas trombos).

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan används av vuxna för att förhindra bildning av blodproppar i åderförkalkade artärer som kan leda till aterotrombotiska händelser (såsom slaganfall (stroke), hjärtattack eller död).

Du har fått Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan istället för två separata läkemedel, klopidogrel och ASA, för att förhindra bildning av blodproppar eftersom du har haft en allvarlig kärlkrampssjukdom (instabil angina) eller hjärtattack (hjärtinfarkt). Som behandling av detta tillstånd kan din läkare ha placerat en stent i det blockerade eller trånga blodkärlet för att återställa effektivt blodflöde.

2. Vad du behöver veta innan du tar Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan

Ta inte Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan

- om du är allergisk mot klopidogrel, acetylsalicylsyra (ASA) eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du är allergisk mot andra läkemedel som kallas icke-steroida anti-inflammatoriska läkemedel (NSAID), vilka vanligen används för att behandla smärtsamma och/eller inflammatoriska tillstånd i muskel eller leder
- om du lider av någon sjukdom som inkluderar kombination av astma, rinnande näsa och polyper (en typ av tillväxt i näsan)
- om du lider av någon sjukdom som gör att du har en aktiv blödning, som t.ex. magsår eller blödning i hjärnan
- om du lider av allvarlig leversjukdom
- om du lider av allvarlig njursjukdom
- om du är i sista trimestern av graviditeten

Varningar och försiktighet

Om någon av nedan nämnda situationer passar in på dig ska du informera läkaren innan du tar Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan:

- om du har risk för blödning som t.ex.:
 - en sjukdom som gör att du riskerar inre blödning (som t.ex. magsår).
 - en blodsjukdom som gör att du riskerar inre blödning (i kroppens vävnader, organ eller leder).
 - en nyligen inträffad allvarlig skada.
 - en nyligen genomgången operation (inklusive tandoperationer).
 - en planerad operation (inklusive tandoperationer) inom den närmaste veckan.
- om du har haft en propp i en artär i din hjärna (ischemisk stroke) som inträffade inom den senaste veckan.
- om du lider av njur- eller leversjukdom.
- om du tidigare haft astma eller allergiska reaktioner inklusive allergi mot andra läkemedel för behandling av din sjukdom.
- om du lider av gikt.
- om du dricker alkohol, på grund av den ökade risken för blödning eller skada i mag-tarmkanalen.
- om du har en sjukdom som kallas glukos-6-fosfatdehydrogenasbrist (G6PD), eftersom det finns en risk för en särskild form av anemi (lågt antal röda blodkroppar).

Medan du tar Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan

- Du bör informera läkaren
 - om en operation (inklusive tandoperation) är planerad.
 - om du har mag- eller buksmärter eller blödning i mage eller tarm (röd eller svart avföring)
- Du bör även informera läkaren omedelbart om du utvecklar ett medicinskt tillstånd känt som Trombotisk Trombocytopen Purpura eller TTP som inkluderar feber och blåmärken under huden som kan uppstå som röda knappnålsstora prickar, med eller utan oförklarad svår kraftlöshet, förvirring, gulfärgning av huden eller ögonen (gulsot) (se avsnitt 4).
- Om du skär eller skadar dig själv kan det ta längre tid än vanligt för blödningen att sluta. Detta är kopplat till hur din medicin fungerar eftersom den förhindrar bildningen av blodproppar. Detta har normalt ingen betydelse vid mindre skärsår och skador som t.ex. om du skär dig själv vid rakning. Om du är orolig för din blödning kontakta dock läkare omedelbart (se avsnitt 4 ”Eventuella biverkningar”).
- Läkaren kan beställa blodtester.

Barn och ungdomar

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan är inte avsett för användning hos barn eller ungdomar under 18 år. Det finns ett troligt samband mellan acetylsalicylsyra (ASA) och Reyes syndrom när läkemedel innehållande ASA ges till barn och ungdomar med en virusinfektion. Reyes syndrom är en mycket sällsynt sjukdom som kan vara dödlig.

Andra läkemedel och Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Vissa andra läkemedel kan påverka användningen av Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan eller vice versa.

Det är speciellt viktigt att du talar om för din läkare om du tar

- läkemedel som kan öka din blödningsrisk såsom:
 - blodförtunnande läkemedel som tas via munnen, läkemedel för att minska bildning av blodproppar
 - ASA eller icke-steroida anti-inflammatoriska läkemedel, vilka vanligtvis används vid behandling av smärtsamma och/eller inflammatoriska tillstånd i muskler och leder
 - heparin eller andra läkemedel som injiceras för att minska bildning av blodproppar

- tiklopidin, ett annat trombocythämmande medel
- selektiva serotoninåterupptagshämmare (inklusive men inte begränsat till fluoxetin eller fluvoxamin), läkemedel som vanligtvis används för att behandla depression
- omeprazol eller esomeprazol, läkemedel för behandling av magbesvär
- metotrexat, ett läkemedel för behandling av svåra ledsjukdomar (reumatoid artrit) eller hudsjukdomar (psoriasis)
- acetazolamid, ett läkemedel för behandling av glaukom (ökat tryck i ögat), epilepsi eller för att öka urinflödet
- probenecid, benzbromaron eller sulfipyrazon, läkemedel för behandling av gikt.
- flukonazol eller vorikonazol, läkemedel som används för att behandla svampinfektioner
- antiretrovirala läkemedel (läkemedel som används för att behandla HIV-infektioner)
- valproinsyra, valproat eller karbamazepin, läkemedel som används för att behandla olika former av epilepsi
- varicellavaccin, ett läkemedel som används för att förhindra vattkoppor eller bältros, inom 6 veckor efter användning av Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan, eller om du har vattkoppor eller bältros (se avsnitt 2. "Barn och ungdomar").
- moklobemid, läkemedel som används för att behandla depression
- repaglinid, läkemedel som används för att behandla diabetes
- paklitaxel, läkemedel som används för att behandla cancer
- nikorandil, läkemedel som används för att behandla hjärtrelaterad bröstsmärta.
- opioider: medan du behandlas med klopidogrel ska du informera läkaren innan du förskrivs några opioidbehandlingar.

Du bör avbryta annan behandling med klopidogrel medan du tar Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan.

Tillfällig användning av ASA (inte mer än 1000 mg under 24-timmar) anses inte generellt utgöra något problem, men långvarig användning av ASA under andra förhållanden bör diskuteras med läkare eller apotekspersonal.

Metamizol (substans som minskar smärta och feber) kan minska effekten av acetylsalicylsyra på blodplättsaggregationen (blodkroppar som fäster ihop och bildar en blodpropp), när den intas samtidigt. Därför bör denna kombination användas med försiktighet hos patienter som tar en låg dos acetylsalic för hjärtskydd.

Graviditet och amning

Ta inte Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan under tredje trimestern av graviditeten. Detta läkemedel ska helst inte tas under första och andra trimestern av graviditeten.

Om du är gravid eller misstänker att du är gravid bör du tala om det för läkare eller apotekspersonal innan du börjar ta Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan. Om du blir gravid under tiden du använder Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan ska du omedelbart ta kontakt med läkaren eftersom det inte är rekommenderat att ta Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan under graviditet.

Du bör inte amma när du tar detta läkemedel.

Om du ammar eller planerar att amma prata med din läkare innan du tar detta läkemedel.

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan ska inte påverka din förmåga att köra bil eller använda maskiner.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan innehåller laktos.

Om läkaren har sagt att du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta läkaren innan du tar detta läkemedel.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. det är näst intill ”natriumfritt”.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg fildragerade tabletter innehåller också Allurarött AC

Allurarött AC kan orsaka allergiska reaktioner

3. Hur du tar Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Rekommenderad dos är en tablett Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan per dag som bör sväljas med ett glas vatten, med eller utan föda.

Du bör ta din medicin vid samma tidpunkt varje dag.

Läkaren kommer att bestämma hur länge du behöver ta Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan beroende på ditt tillstånd. Om du har haft en hjärtattack bör läkemedlet förskrivas för minst fyra veckor. I vilket fall som helst bör du ta läkemedlet så länge läkaren ordinerar det.

Om du tagit för stor mängd av Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan

Kontakta läkaren eller närmaste sjukhusakutavdelning på grund av den ökade risken för blödning.

Om du har glömt att ta Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan

Om du glömmet att ta en dos Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan och upptäcker det inom 12 timmar, ta tablett så fort du upptäcker det och ta nästa tablett vid den vanliga tidpunkten.

Om det hinner gå mer än 12 timmar innan du upptäcker det, tar du helt enkelt bara nästa dagliga dos vid vanlig tid. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd tablett.

Om du slutar att ta Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan

Avbryt inte behandlingen om inte läkaren ber dig göra detta. Kontakta läkare innan du avbryter behandlingen eller påbörjar behandlingen igen.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Kontakta din läkare omedelbart om du har

- feber, tecken på infektion eller svår kraftlöshet. Detta kan bero på sällsynt minskning av vissa blodceller.
- tecken på leverproblem såsom guldfärgning av huden och/eller ögonen (gulsot), med eller utan samtidigt små punktformiga blödningar under huden (syns som röda prickar) och/eller förvirring (se avsnitt 2 ”Varningar och försiktighet”).
- svullnad i munnen eller hudbesvär såsom utslag och klåda, blåsor på huden. Detta kan vara tecken på en allergisk reaktion.

Den vanligaste biverkningen som rapporterats vid användning av Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan är blödning. Blödning kan uppträda som blödning i mage eller tarm, blåmärken, hematom (ovanlig blödning eller blåmärken under huden), näsblödning, blod i urinen. I ett fåtal fall

har även blödningar i ögat, inre blödningar i huvudet (särskilt hos äldre), lungorna eller lederna rapporterats.

Om du får långvarig blödning när du tar Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan

Om du skär eller skadar dig kan det ta längre tid än vanligt för blödningen att sluta. Detta är kopplat till hur din medicin fungerar eftersom den förhindrar bildningen av blodproppar. Detta har normalt ingen betydelse vid mindre skärsår och skador som t.ex. om du skär dig själv vid rakning. Om du är orolig för din blödning kontakta dock läkaren omedelbart (se avsnitt 2 ”Varningar och försiktighet”).

Andra biverkningar inkluderar:

Vanliga biverkningar (kan påverka upp till 1 av 10 patienter):

Diarré, buksmärtor, matsmältningsbesvär eller halsbränna.

Mindre vanliga biverkningar (kan påverka upp till 1 av 100 patienter):

Huvudvärk, magsår, kräkningar, illamående, förstoppning, ökad gasbildning i magen eller tarmarna, utslag, klåda, svindel, känsla av stickningar och domnad.

Sällsynta biverkningar (kan påverka upp till 1 av 1 000 patienter):

Yrsel, förstörade bröst hos män.

Mycket sällsynta biverkningar (kan påverka upp till 1 av 10 000 patienter):

Gulsot (guldfärgning av hud och/eller ögon), brännande känsla i magsäcken och/eller i matstrupen, svår buksmärta med eller utan ryggsmärta, feber, svårigheter att andas ibland samtidigt med hosta, generaliserade (spridda) allergiska reaktioner (t.ex. en känsla av värme med plötslig obehagskänsla tills svimning), svullnad i munnen, blåsor på huden, hudallergi, ont i munnen (stomatit), minskning av blodtryck, förvirring, hallucinationer, smärtor i leder, muskelsmärtor, smakförändringar, smakförlust, inflammation i små blodkärl.

Biverkningar som har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare):

Blödande magsår, ringningar i öronen, hörselbortfall, plötsliga livshotande allergiska reaktioner eller överkänslighetsreaktioner med bröstsmärta eller buksmärtor, njursjukdom, lågt blodsocker, gikt (ett tillstånd med smärtsamma, svullna leder orsakade av urinsyra och kristaller) och försämring av matallergier, en särskild slags anemi (lågt antal röda blodkroppar) (se avsnitt 2. Varningar och försiktighet), svullnad.

Dessutom kan din läkare upptäcka förändringar i dina blod- eller urintester.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen, blisterförpackningen och på burken efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 25 °C.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

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

De aktiva substanserna är klopidogrel och acetylsalicylsyra. Varje tablett innehåller 75 mg klopidogrel (som vätesulfat) och 75 mg acetylsalicylsyra.

Övriga innehållsämnen är:

- Tablettkärna: mikrokristallin cellulosa, laktos (se avsnitt 2 ”Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan innehåller laktos”), kroskarmellosnatrium, hydroxypropylcellulosa, kolloidal vattenfri kiseldioxid, talk, hydrerad ricinolja, förgelatiniserad stärkelse, stearinsyra, järnoxid gul (E172)
- Filmdragering hypromellos, triacetin, talk, poly (vinylalkohol) (delvis hydrolyserad), titandioxid (E171), glycerolmonokaprylkaprat (E422), natriumlaurylsulfat, järnoxid gul (E172).

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

De aktiva substanserna är klopidogrel och acetylsalicylsyra. Varje tablett innehåller 75 mg klopidogrel (som vätesulfat) och 100 mg acetylsalicylsyra.

Övriga innehållsämnen är:

- Tablettkärna: mikrokristallin cellulosa, laktos (se avsnitt 2 ”Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan innehåller laktos”), kroskarmellosnatrium, hydroxypropylcellulosa, kolloidal vattenfri kiseldioxid, talk, hydrerad ricinolja, förgelatiniserad stärkelse, stearinsyra, järnoxid gul (E172)
- Filmdragering hypromellos, triacetin, talk, poly (vinylalkohol) (delvis hydrolyserad), titandioxid (E171), glycerolmonokaprylkaprat (E422), natriumlaurylsulfat, Allurarött AC (E129), (se avsnitt 2 Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan innehåller Allurarött AC”)

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/75 mg filmdragerade tabletter är gula, ovala, bikonvexa märkta med CA2 på ena sidan av tabletten och M på den andra sidan.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg filmdragerade tabletter är rosa, ovala, bikonvexa märkta med CA3 på ena sidan av tabletten och M på den andra sidan.

Tabletterna tillhandahålls i blisterförpackningar innehållande 28 eller 30 tabletter eller perforerad endosblister innehållande 28 eller 30 tabletter eller plastburkar med 100 tabletter. Burkarna innehåller ett torkmedel. Torkmedlet ska inte ätas.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

Mylan S.A.S. 117 allée Des Parcs, 69 800 Saint Priest, Frankrike

Tillverkare

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

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

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

Danmark

Mylan Denmark ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland

Mylan Healthcare GmbH
Tel: + 49 800 0700 800

Eesti

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

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas EΠE
Τηλ: +30 210 993 6410

España

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

France

Mylan S.A.S
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 (0) 87 1694982

Ísland

Icepharma hf
Tel: +354 540 8000

Italia

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

Lietuva

BGP Products UAB
Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel: + 36 1 465 2100

Malta

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

Nederland

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

Norge

Mylan Healthcare Norge AS
Tel: + 47 66 75 33 00

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

Polska

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

Portugal

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

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Mylan Finland OY
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Κύπρος

Varnavas Hadiipanis Ltd.
Τηλ: + 357 2220 7700

Sverige

Mylan AB
Tel: + 46 855 522 750

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

United Kingdom

Generics [UK] Ltd
Tel: +44 1707 853000

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.