|  |
| --- |
| Dokument vsebuje odobrene informacije o zdravilu Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Viatris z označenimi spremembami v primerjavi s prejšnjim postopkom, ki so vplivale na informacije o zdravilu (EMA/VR/0000246078).Več informacij je na voljo na spletni strani Evropske agencije za zdravila:<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/epar/clopidogrel-acetylsalicylic-acid-viatris> |

**PRILOGA I**

# POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

**1. IME ZDRAVILA**

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

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

**2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

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

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

*Pomožne snovi z znanim učinkom*

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 48 mg laktoze.

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

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

*Pomožne snovi z znanim učinkom*

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

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

**3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

filmsko obložena tableta (tableta)

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

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

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

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

**4. KLINIČNI PODATKI**

**4.1 Terapevtske indikacije**

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

* akutnem koronarnem sindromu brez elevacije ST spojnice (nestabilna angina ali miokardni infarkt brez Q‑zobca), vključno z bolniki, katerim je bila vstavljena opornica po perkutani koronarni intervenciji (PKI),
* akutnem miokardnem infarktu z elevacijo ST spojnice (STEMI) pri bolnikih, pri katerih se izvaja perkutana koronarna intervencija (vključno z bolniki, katerim je bila vstavljena opornica), ali pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravili in so primerni za trombolitično/fibrinolitično zdravljenje.

Za dodatne informacije glejte poglavje 5.1.

**4.2 Odmerjanje in način uporabe**

Odmerjanje

*Odrasli in starejši*

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

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

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

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

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

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

Če bolnik izpusti odmerek:

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

*Pediatrična populacija*

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

*Okvara ledvic*

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

*Okvara jeter*

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

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

Bolnik lahko zdravilo vzame s hrano ali brez nje.

**4.3 Kontraindikacije**

Zaradi vsebnosti obeh učinkovin v zdravilu je zdravilo Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Viatris kontraindicirano v primeru:

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

Dodatno je zaradi vsebnosti ASA uporaba kontraindicirana tudi:

* pri bolnikih, preobčutljivih za nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID), in bolnikih s sindromom astme, rinitisa in nosnih polipov. Bolniki z (že) obstoječo mastocitozo, pri katerih lahko uporaba acetilsalicilne kisline povzroči resne preobčutljivostne reakcije (vključno s cirkulacijskim šokom z zardevanjem, hipotenzijo, tahikardijo in bruhanjem).
* pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min),
* pri odmerkih > 100 mg/dan v tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavje 4.6).

**4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

*Krvavitve in hematološke motnje*

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

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

Zdravilo Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Viatris podaljša čas krvavitve in ga je treba previdno uporabljati pri bolnikih z lezijami, ki so nagnjene h krvavitvi (zlasti gastrointestinalne in intraokularne).

Bolnikom morate povedati, da se jim lahko med jemanjem zdravila Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Viatris krvavitve ustavijo počasneje kot ponavadi. Naročiti jim morate, naj o vsaki krvavitvi, ki je neobičajna (glede na mesto ali trajanje), obvestijo svojega zdravnika.

*Trombotična trombocitopenična purpura (TTP)*

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

*Pridobljena hemofilija*

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

*Nedavne tranzitorne ishemične atake (TIA)*

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

*Citokrom P450 2C19 (CYP2C19)*

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

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

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

*Substrati CYP2C8*

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

*Navzkrižne reakcije med tienopiridini*

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

*Previdnost, potrebna zaradi ASA*

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

*Reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS)*

Pri bolnikih, ki so jemali nesteroidna protivnetna zdravila, kot je acetilsalicilna kislina, so poročali o reakciji na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS). Nekateri od teh primerov so bili smrtno nevarni ali so povzročili smrt. DRESS se praviloma (a ne izključno) pokaže z zvišano telesno temperaturo, izpuščajem, limfadenopatijo in/ali oteklostjo obraza. Druge klinične manifestacije lahko vključujejo hepatitis, nefritis, hematološke nepravilnosti, miokarditis ali miozitis. Včasih so lahko simptomi DRESS podobni simptomom akutne virusne okužbe. Pogosto je prisotna eozinofilija. Ker je klinična slika te motnje raznolika, so lahko zajeti tudi drugi organski sistemi, ki tukaj niso omenjeni. Zavedati se je treba, da so lahko zgodnji znaki preobčutljivosti (npr. zvišana telesna temperatura ali limfadenopatija) prisotni, tudi če izpuščaja ni. V primeru takšnih znakov ali simptomov je treba acetilsalicilno kislino prenehati uporabljati, bolnika pa je treba nemudoma oceniti (glejte poglavje 4.8).

*Gastrointestinalni (GI)*

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

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

*Pomožne snovi*

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

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

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

**4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

*Zdravila, povezana s tveganjem za krvavitve:*

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

*Peroralni antikoagulanti*

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

*Zaviralci glikoproteina IIb/IIIa*

Zdravilo Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Viatris morate uporabljati previdno pri bolnikih, ki prejemajo sočasno zaviralce glikoproteina IIb/IIIa (glejte poglavje 4.4).

*Heparin*

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

*Trombolitiki*

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

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

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

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

*Metamizol*

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

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

Selektivni zaviralci privzema serotonina vplivajo na aktivacijo trombocitov in povečajo nevarnost krvavitve, zato je ob sočasnem jemanju selektivnih zaviralcev privzema serotonina in klopidogrela potrebna previdnost.

*Drugo sočasno zdravljenje s klopidogrelom*

Induktorji CYP2C19

Klopidogrel se s CYP2C19 delno metabolizira v aktiven metabolit, zato je pričakovati, da uporaba zdravil, ki inducirajo aktivnost tega encma, vodi v zvišanje vrednosti aktivnega metabolita klopidogrela.

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

Inhibitorji CYP2C19

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

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

Zaviralci protonske črpalke (PPI)

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

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

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

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

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

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

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

Zato se sočasna uporaba klopidogrela in okrepljenega protiretrovirusnega zdravljenja odsvetuje.

Druga zdravila

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

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

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

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

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

*Drugo sočasno zdravljenje z ASA*

Opisane so interakcije med ASA in naslednjimi zdravili:

Urikozuriki (benzbromaron, probenecid, sulfinpirazon)

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

Metotreksat

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

Tenofovir

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

Valprojska kislina

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

Cepivo proti noricam

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

Acetazolamid

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

Nikorandil

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

Druge interakcije z ASA

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

Alkohol

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

*Druge interakcije s klopidogrelom in ASA*

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

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

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

**4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

Nosečnost

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

Zaradi vsebnosti ASA je zdravilo Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Viatris kontraindicirano v tretjem trimesečju nosečnosti.

Klopidogrel:

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

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

ASA:

Nizki odmerki (do in vključno s 100 mg/dan):

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

Odmerki od več kot 100 mg/dan in do 500 mg/dan:

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

Odmerki 500 mg/dan in več:

Zavrtje sinteze prostaglandinov lahko neugodno vpliva na nosečnost in/ali razvoj zarodka oz. ploda. Podatki epidemioloških študij kažejo večje tveganje spontanih splavov, malformacij srca in gastroshize po uporabi zaviralcev sinteze prostaglandinov v zgodnji nosečnosti. Absolutno tveganje za kardiovaskularne malformacije se je povečalo iz manj kot 1 % na približno 1,5 %. Tveganje se verjetno povečuje z odmerkom in trajanjem zdravljenja. Pri živalih uporaba zaviralca sinteze prostaglandinov povzroči reproduktivne toksične učinke (glejte poglavje 5.3).

Od 20. tedna nosečnosti dalje uporaba acetilsalicilne kisline lahko povzroči oligohidramnij zaradi motenj delovanja ledvic pri plodu. To se lahko pojavi kmalu po začetku zdravljenja in je običajno reverzibilno po ukinitvi zdravljenja. Poleg tega so po zdravljenju v drugem trimesečju nosečnosti poročali o konstrikciji arterioznega duktusa, ki je v večini primerov izzvenela po prekinitvi zdravljenja. V prvem in drugem trimesečju nosečnosti se zato acetilsalicilne kisline ne sme uporabljati, če ni nujno potrebno. Če acetilsalicilno kislino uporablja ženska, ki poskuša zanositi, ali ženska v prvem in drugem trimesečju nosečnosti, mora biti odmerek čim manjši, zdravljenje pa čim kratkotrajnejše. Po večdnevni izpostavljenosti acetilsalicilni kislini od 20. tedna nosečnosti dalje je treba razmisliti o prenatalnem spremljanju glede oligohidramnija in konstrikcije arterioznega duktusa. Če se pojavi oligohidramnij ali konstrikcija arterioznega duktusa, je treba uporabo acetilsalicilne kisline ukiniti.

V tretjem trimesečju nosečnosti lahko vsi zaviralci sinteze prostaglandinov izpostavijo:

plod:

* kardiopulmonalnim toksičnim učinkom (prezgodnja konstrikcija/zaprtje arterioznega duktusa in pljučna hipertenzija),
* motenemu delovanju ledvic (glejte zgoraj);

mater in novorojenčka na koncu nosečnosti:

* možnemu podaljšanju časa krvavitve, antiagregacijskemu učinku, ki se lahko pojavi celo po zelo majhnih odmerkih,
* zavrtju krčenja maternice in zaradi tega odloženemu ali podaljšanemu porodu.

Zato je acetilsalicilna kislina pri odmerkih, višjih od 100 mg/dan, v tretjem trimesečju nosečnosti kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Odmerki do in vključno s 100 mg/dan se lahko v tem obdobju uporabljajo samo pod strogim nadzorom zdravnika.

Dojenje

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

Plodnost

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

**4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

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

**4.8 Neželeni učinki**

*Povzetek varnostnega profila*

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

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

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

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

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

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

V preskušanju TARDIS je bilo med bolniki z nedavno ishemično možgansko kapjo, ki so prejemali intenzivno antiagregacijsko zdravljenje s tremi zdravili (ASA + klopidogrel + dipiridamol), več krvavitev in več bolj resnih krvavitev kot pri tistih, ki so prejemali ali klopidogrel sam ali kombinacijo ASA + dipiridamol (prilagojeno skupno RO 2,54, 95 % IZ 2,05-3,16, p < 0,0001).

*Seznam neželenih učinkov*

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

| Organski sistem | Pogosti | Občasni | Redki | Zelo redki ali ni znano |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema |  | trombocitopenija, levkopenija, eozinofilija | nevtropenija, vključno s hudo nevtropenijo | trombotična trombocitopenična purpura (TTP) (glejte poglavje 4.4), odpoved kostnega mozga\*, aplastična anemija, pancitopenija, bicitopenija\*, agranulocitoza, huda trombocitopenija, pridobljena hemofilija A, granulocitopenija, anemija, hemolitična anemija pri bolnikih s pomanjkanjem glukoza‑6‑fosfat-dehidrogenaze (G6PD)\* (glejte poglavje 4.4) |
| Srčne bolezni |  |  |  | Kounisov sindrom (vazospastična alergijska angina/alergijski miokardni infarkt) v okviru preobčutljivostne reakcije zaradi acetilsalicilne kisline\* ali klopidogrela\*\* |
| Bolezni imunskega sistema |  |  |  | anafilaktični šok\*, serumska bolezen, anafilaktoidne reakcije, navzkrižna preobčutljivost med tienopiridini (kot sta tiklopidin in prasugrel) (glejte poglavje 4.4)\*\*, avtoimuni inzulinski sindrom, ki lahko vodi v resno hipoglikemijo, še posebej pri bolnikih s HLA DRA4 podtipom (pogostejši v japonski populaciji)\*\*, poslabšanje alergijskih simptomov alergije na hrano\* |
| Presnovne in prehranske motnje |  |  |  | hipoglikemija\*, protin\* (glejte poglavje 4.4) |
| Psihiatrične motnje |  |  |  | halucinacije, zmedenost |
| Bolezni živčevja |  | intrakranialna krvavitev (opisani so primeri s smrtnim izidom, zlasti pri starejših), glavobol, parestezije, omotica |  | motnje okusa, agevzija |
| Očesne bolezni |  | krvavitve v očesu (veznica, oko, mrežnica) |  |  |
| Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta |  |  | vrtoglavica | poslabšanje sluha\* ali tinitus\* |
| Žilne bolezni | hematom |  |  | resne krvavitve, krvavitev operacijske rane, vaskulitis (vključno s Henoch- Schönleinovo purpuro\*), hipotenzija |
| Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora | epistaksa |  |  | krvavitve v dihalih (hemoptiza, pljučna krvavitev), bronhospazem, intersticijski pnevmonitis, nekardiogeni pljučni edem zaradi kronične uporabe in v zvezi s preobčutljivostno reakcijo zaradi acetilsalicilne kisline\*, eozinofilna pljučnica. |
| Bolezni prebavil | krvavitev v prebavila, driska, bolečine v trebuhu, dispepsija | želodčna razjeda in razjeda na dvanajstniku, gastritis, bruhanje, navzea, zaprtje, flatulenca | retroperitonealna krvavitev | krvavitev v prebavila in retroperitonealna krvavitev (opisani so primeri s smrtnim izidom), pankreatitis. Bolezni zgornjih prebavil (ezophagitis (vnetje sluznice požiralnika), ulkus požiralnika (razjede v požiralniku), perforacija (predrtje), erozivni gastritis, erozivni duodenitis; razjede/perforacije na želodcu/dvanajstniku)\*, bolezni spodnjih prebavil (ulkusi (peptične razjede) tankega [jejunum in ileum] in debelega črevesa [kolon in rektum (danka)], kolitis in perforacije prebavil)\*, simptomi zgornjih prebavil\*, npr. gastralgija (glejte poglavje 4.4), te, z acetilsalicilno kislino (ASA) povezane gastrointestinalne (GI) reakcije, so lahko ali pa tudi ne povezane s krvavitvijo. Pojavijo se lahko pri katerem koli odmerku acetilsalicilne kisline in pri bolnikih z ali brez opozorilnih simptomov ali predhodne anamneze resnih GI dogodkov\*. Kolitis (vključno z ulceroznim ali limfocitnim kolitisom), stomatitis, akutni pankreatitis v okviru preobčutljivostne reakcije zaradi acetilsalicilne kisline\* |
| Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov |  |  |  | akutna odpoved jeter, poškodba jeter, predvsem hepatocelularna\*, hepatitis, zvišane vrednosti jetrnih encimov\*, nenormalni testi jetrne funkcije, kronični hepatitis\* |
| Bolezni kože in podkožja | modrice | izpuščaj, srbenje, kožne krvavitve (purpura) |  | bulozen dermatitis (toksična epidermalna nekroliza, Stevens- Johnsonov sindrom, multiformni eritem, akutna generalizirana eksantemska pustuloza (AGEP)), angioedem, z zdravili povzročen sindrom preobčutljivosti (sindrom DIHS, Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome), kožni izpuščaj z eozinofilijo in sistemskimi simptomi, kot posledica zdravljenja z zdravilom (sindrom DRESS, Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) (glejte poglavje 4.4)\*, eritematozen ali eksfoliativen izpuščaj, urtikarija, ekcem, lihen planus, fiksen izpuščaj\* |
| Motnje reprodukcije in dojk |  |  | ginekomastija |  |
| Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva |  |  |  | mišično-skeletne krvavitve (hemartroza), artritis, artralgija, mialgija |
| Bolezni sečil |  | hematurija |  | odpoved ledvic\*, akutna okvara ledvic (zlasti pri bolnikih z obstoječo okvaro ledvic, srčnim popuščanjem, nefritičnim sindromom ali sočasnim zdravljenjem z diuretiki)\*, glomerulonefritis, zvišanje kreatinina v krvi |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije | krvavitve na mestu vboda |  |  | zvišana telesna temperatura, edem\* |
| Preiskave |  | podaljšan čas krvavitve, zmanjšano število nevtrofilcev, zmanjšano število trombocitov |  |  |

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

\*\* Informacije v povezavi s klopidogrelom s pogostnostjo »ni znana«.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Preveliko odmerjanje**

Klopidogrel

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

ASA

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

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

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

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

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

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

**5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

**5.1 Farmakodinamične lastnosti**

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

*Mehanizem delovanja*

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

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

*Farmakodinamični učinki*

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

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

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

*Klinična učinkovitost in varnost*

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

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

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

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

Število bolnikov s primarnim opazovanim dogodkom (SŽ smrt, MI, kap ali neodzivna ishemija) je bilo 1.035 (16,5 %) v skupini zdravljeni s klopidogrelom in ASA in 1.187 (18,8 %) v skupini z ASA, to je 14 % zmanjšanje relativnega tveganja (95 % IZ od 6 % – 21 %, p = 0,0005) za skupino, zdravljeno s klopidogrelom in ASA. Ta korist je bila v glavnem zaradi statistično pomembnega zmanjšanja incidence MI [287 (4,6 %) v skupini, zdravljeni s klopidogrelom in ASA, in 363 (5,8 %) v skupini z ASA]. Učinka na delež ponovnih hospitalizacij zaradi nestabilne angine niso opazili.

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

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

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

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

Analiza podskupin **CLARITY PCI** je zajela 1863 bolnikov s STEMI in PKI. Med prejemniki 300‑mg polnilnega odmerka klopidogrela (n = 933) je bila pojavnost srčno‑žilnih smrti, MI ali možganske kapi po PKI značilno manjša kot med prejemniki placeba (n = 930) (3,6 % s predhodnim klopidogrelom in 6,2 % s placebom, RO: 0,54, 95 % IZ: 0,35‑0,85, p = 0,008). Med prejemniki 300‑mg polnilnega odmerka klopidogrela je bila pojavnost srčno-žilnih smrti, MI ali možganske kapi v 30 dneh po PKI značilno manjša kot med prejemniki placeba (7,5 % s predhodnim klopidogrelom in 12,0 % s placebom, RO: 0,59, 95 % IZ: 0,43‑0,81, p = 0,001). Vendar pa ta sestavljeni opazovani dogodek ni bil statistično značilen, ko so ga ocenjevali kot sekundarni opazovani dogodek v celotni populaciji študije CLARITY. Deleži večjih in manjših krvavitev med terapevtskima skupinama se niso značilno razlikovali (2,0 % s predhodnim klopidogrelom in 1,9 % s placebom, p > 0,99). Izsledki te analize podpirajo zgodnjo uporabo polnilnega odmerka klopidogrela pri STEMI in strategijo redne uporabe klopidogrela pred zdravljenjem pri bolnikih s PKI.

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

Klopidogrel in ASA sta pomembno zmanjšala relativno tveganje za smrt zaradi kateregakoli vzroka za 7 % (p = 0,029) in relativno tveganje za ponovni infarkt, kap ali smrt za 9 % (p = 0,002), kar je predstavljalo absolutno zmanjšanje za 0,5 % oziroma 0,9 %. Ta koristni učinek se je pojavil pri vseh starostih, obeh spolih in ob jemanju fibrinolitikov ali brez njega, opažen pa je bil že po 24 urah.

Dolgoročno (12‑mesečno) zdravljenje s klopidogrelom ter ASA pri bolnikih s STEMI po PKI

Preskušanje **CREDO** (*Clopidogrel for the Reduction of Adverse Events During Observation*)

To randomizirano, dvojno slepo, s placebom nadzorovano preskušanje so izvedli v ZDA in Kanadi za oceno koristi dolgotrajnega (12‑mesečnega) zdravljenja s klopidogrelom po PKI. 2116 bolnikov so randomizirali na 300‑mg polnilni odmerek klopidogrela (n = 1053) ali placebo (n = 1063) od 3 do 24 ur pred PKI. Vsi bolniki so prejemali tudi 325 mg acetilsalicilne kisline. Nato so vsi bolniki v obeh skupinah do 28. dne prejemali 75 mg klopidogrela na dan. Od 29. dne do 12 mesecev so bolniki v skupini s klopidogrelom prejemali 75 mg klopidogrela na dan, v kontrolni skupini pa placebo. Obe skupini sta med celotno študijo prejemali ASA (od 81 do 325 mg/dan). Po 1 letu so s klopidogrelom v primerjavi s placebom ugotovili značilno manjše kombinirano tveganje za smrt, miokardni infarkt ali možgansko kap (26,9‑odstotno relativno zmanjšanje, 95 % IZ: 3,9‑44,4 %, p = 0,02; 3‑odstotno absolutno zmanjšanje). Po 1 letu niso opazili značilnega povečanja deležev večjih krvavitev (8,8 % s klopidogrelom in 6,7 % s placebom, p = 0,07) ali manjših krvavitev (5,3 % s klopidogrelom in 5,6 % s placebom, p = 0,84). Glavni izsledek te študije je, da nadaljnja vsaj 1‑letna uporaba klopidogrela in ASA statistično značilno in klinično pomembno zmanjša pojavljanje večjih trombotičnih dogodkov.

Preskušanje **EXCELLENT** (*Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting*)

To prospektivno, odprto, randomizirano preskušanje so izvedli v Koreji za oceno, ali je 6‑mesečno dvojno antiagregacijsko zdravljenje (DAPT) po vstavitvi opornic, ki sproščajo zdravila, neinferiorno 12‑mesečnemu DAPT. Študija je zajela 1443 bolnikov z vstavitvijo, ki so jih randomizirali ali na 6‑mesečno DAPT (ASA 100‑200 mg/dan + klopidogrel 75 mg/dan za 6 mesecev in potem samo ASA do 12 mesecev) ali na 12‑mesečno DAPT (ASA 100‑200 mg/dan + klopidogrel 75 mg/dan za 12 mesecev). Med skupino s 6‑mesečnim in skupino z 12‑mesečnim DAPT ni bilo značilne razlike v pojavnosti odpovedi prizadete žile (sestavljeni dogodek srčne smrti, MI ali revaskularizacije prizadete žile), kar je bil primarni opazovani dogodek (ROg: 1,14; 95 % IZ: 0,70‑1,86, p = 0,60). Prav tako študija ni pokazala značilne razlike med skupino s 6‑mesečnim in 12‑mesečnim DAPT, kar zadeva opazovani dogodek varnosti (sestavljeni dogodek smrti, MI, možganske kapi, tromboze na opornici ali večje krvavitve po TIMI) (ROg: 1,15; 95 % IZ: 0,64‑2,06, p = 0,64). Glavni izsledek te študije je, da 6‑mesečno DAPT ni inferiorno 12‑mesečnemu DAPT, kar zadeva tveganje za odpoved prizadete žile.

Deeskalacija zaviralcev P2Y12 pri AKS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

*Pediatrična populacija*

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

**5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Klopidogrel:

*Absorpcija*

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

*Porazdelitev*

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

*Biotransformacija*

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

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

*Izločanje*

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

*Farmakogenetika*

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

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

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

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

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

Vpliv CYP2C19-genotipa na klinične izide pri bolnikih, zdravljenih s klopidogrelom, ni bil ocenjen v prospektivnih, randomiziranih, kontroliranih preskušanjih. Opravljene pa so bile številne retrospektivne analize za oceno tega učinka pri bolnikih, zdravljenih s klopidogrelom, za katere so na voljo rezultati genotipizacije: CURE (n = 2721), CHARISMA (n = 2428), CLARITY-TIMI 28 (n = 227), TRITON-TIMI 38 (n = 1477) in ACTIVE‑A (n = 601), poleg tega pa tudi številne objavljene kohortne študije.

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

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

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

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

Posebne skupine bolnikov

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

*Okvara ledvic*

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

*Okvara jeter*

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

*Rasa*

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

Acetilsalicilna kislina (ASA):

*Absorpcija*

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

*Porazdelitev*

ASA je le malo vezana na beljakovine v plazmi in njen navidezni volumen porazdelitve je majhen (10 l). Njen presnovek, salicilna kislina, je v veliki meri vezana na beljakovine v plazmi, vendar je njena vezava odvisna od koncentracije (nelinearna). Pri nizkih koncentracijah (< 100 µg/ml) je približno 90 % salicilne kisline vezane na albumin. Salicilna kislina se v veliki meri porazdeli po vseh telesnih tkivih in tekočinah, tudi v osrednjem živčevju, materinem mleku in plodovih tkivih.

*Biotransformacija in izločanje:*

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

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

**5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Klopidogrel

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

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

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

Klopidogrel so preizkušali v številnih in vitro ter in vivo študijah genotoksičnosti in ni pokazal nobenega genotoksičnega učinka.

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

Acetilsalicilna kislina

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

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

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

**6. FARMACEVTSKI PODATKI**

**6.1 Seznam pomožnih snovi**

*Jedro*

mikrokristalna celuloza

laktoza

premreženi natrijev karmelozat

hidroksipropilceluloza

brezvodni koloidni silicijev dioksid

smukec

hidrogenirano ricinusovo olje

predgelirani škrob

stearinska kislina

rumeni železov oksid (E172)

*Obloga*

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

hipromeloza

triacetin

smukec

polivinilalkohol (delno hidroliziran)

titanov dioksid (E171)

rumeni železov oksid (E172)

gliceril monokaprilokaprat (E422)

natrijev lavrilsulfat

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

hipromeloza

triacetin

smukec

poli(vinilalkohol) (delno hidroliziran)

titanov dioksid (E171)

barvilo rdeče AC (E129)

glicerilmonokaprilokaprat (E422)

natrijev lavrilsulfat

**6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

**6.3 Rok uporabnosti**

Pretisni omoti: 2 leti

Steklenice: 15 mesecev

**6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

**6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

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

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

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

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

**6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

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

**7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Viatris Limited

Damastown Industrial Park,

Mulhuddart,

Dublin 15,

DUBLIN,

Irska

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

Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Viatris 75 mg/75 mg filmsko obložene tablete EU/1/19/1395/001 – škatle z 28 filmsko obloženimi tabletami v aluminijastih pretisnih omotih

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

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

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

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

Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Viatris 75 mg/100 mg filmsko obložene tablete EU/1/19/1395/006 – škatle z 28 filmsko obloženimi tabletami v aluminijastih pretisnih omotih

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

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

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

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

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 9. januar 2020

Datum zadnjega podaljšanja: 8. marec 2024

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila: [http://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu/).

PRILOGA II

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

Ime in naslov proizvajalcev, odgovornih za sproščanje serij

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

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

# B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

# C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

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

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

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

Posodobljen RMP je treba predložiti:

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

PRILOGA III

OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

# A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

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

klopidogrel/acetilsalicilna kislina

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

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

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.

Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta

*Pretisni omot*

28 filmsko obloženih tablet

30 filmsko obloženih tablet

*Deljiv pretisni omot za posamezni odmerek*

28 × 1 filmsko obložena tableta

30 × 1 filmsko obložena tableta

*Plastenke*

100 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba

Ne pogoltnite sušilnega sredstva.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Viatris Limited

Damastown Industrial Park,

Mulhuddart,

Dublin 15,

DUBLIN,

Irska

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

EU/1/19/1395/001 – 28 filmsko obloženih tablet v aluminijastih pretisnih omotih

EU/1/19/1395/002 - 30 filmsko obloženih tablet v aluminijastih pretisnih omotih

EU/1/19/1395/003 – 28 x 1 (pakiranje s posameznimi odmerki) filmsko obložena tableta v aluminijastih pretisnih omotih

EU/1/19/1395/004 - 30 x 1 (pakiranje s posameznimi odmerki) filmsko obložena tableta v aluminijastih pretisnih omotih

EU/1/19/1395/005 – 100 filmsko obloženih tablet v HDPE plastenki

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Viatris 75 mg/75 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC

SN

NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI

NALEPKA ZA PLASTENKO

1. IME ZDRAVILA

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

klopidogrel/acetilsalicilna kislina

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

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

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.

Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

100 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba

Ne pogoltnite sušilnega sredstva.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Viatris Limited

Damastown Industrial Park,

Mulhuddart,

Dublin 15,

DUBLIN,

Irska

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

EU/1/19/1395/005

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

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

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Viatris 75 mg/75 mg tablete

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Viatris Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

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

klopidogrel/acetilsalicilna kislina

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

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

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo in barvilo rdeče AC.

Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta

*Pretisni omot*

28 filmsko obloženih tablet

30 filmsko obloženih tablet

*Deljivi pretisni omoti s posameznimi odmerki*

28 × 1 filmsko obložena tableta

30 × 1 filmsko obložena tableta

*Plastenke*

100 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba

Ne pogoltnite sušilnega sredstva.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Viatris Limited

Damastown Industrial Park,

Mulhuddart,

Dublin 15,

DUBLIN,

Irska

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

EU/1/19/1395/006 – 28 filmsko obloženih tablet v aluminijastih pretisnih omotih

EU/1/19/1395/007 - 30 filmsko obloženih tablet v aluminijastih pretisnih omotih

EU/1/19/1395/008 – 28 x 1 (pakiranja s posameznimi odmeki) filmsko obložena tableta v aluminijastih pretisnih omotih

EU/1/19/1395/009 - 30 x 1 (pakiranja s posameznimi odmerki) filmsko obložena tableta v aluminijastih pretisnih omotih

EU/1/19/1395/010 – 100 filmsko obloženih tablet v HDPE plastenki

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Viatris 75 mg/100 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC

SN

NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI

NALEPKA ZA PLASTENKO

1. IME ZDRAVILA

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

klopidogrel/acetilsalicilna kislina

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

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

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo in barvilo rdeče AC.

Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

100 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba

Ne pogoltnite sušilnega sredstva.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Viatris Limited

Damastown Industrial Park,

Mulhuddart,

Dublin 15,

DUBLIN,

Irska

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

EU/1/19/1395/010

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

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

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Viatris 75 mg/100 mg tablete

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Viatris Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

# B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

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

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

klopidogrel/acetilsalicilna kislina

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

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

**Kaj vsebuje navodilo**

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

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

3. Kako jemati zdravilo Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Viatris

4. Možni neželeni učinki

5. Shranjevanje zdravila Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Viatris

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

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

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

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

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

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

**Ne jemljite zdravila Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Viatris**

* če ste alergični na klopidogrel, acetilsalicilno kislino (ASA) ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
* če ste alergični na druga zdravila, t. i. nesteroidna protivnetna zdravila, ki jih ponavadi uporabljamo za zdravljenje bolečin in/ali vnetja mišic ali sklepov,
* če imate kombinacijo astme, izcedka iz nosu in polipov (polipi so vrsta tkivne rašče v nosu),
* če imate kakšno bolezen, ki trenutno povzroča krvavitev, npr. razjedo na želodcu ali krvavitev v možganih,
* če imate hudo bolezen jeter,
* če imate hudo bolezen ledvic,
* če ste v zadnjih treh mesecih nosečnosti, ne smete jemati odmerkov, višjih od 100 mg na dan (glejte poglavje „Plodnost, nosečnost in dojenje“).

**Opozorila in previdnostni ukrepi**

Če kar koli od spodaj naštetega velja za vas, morate o tem povedati svojemu zdravniku, preden vzamete zdravilo Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Viatris:

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

Ko jemljete zdravilo Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Viatris:

* morate povedati zdravniku:
* če imate predvideno kakšno operacijo (vključno z zobozdravstvenim posegom).
* če imate bolečine v želodcu ali trebuhu ali krvavitev v želodec ali črevo (rdeče blato ali črno blato).
* morate povedati zdravniku, če razvijete bolezensko stanje znano kot trombotična trombocitopenična purpura ali TTP (Thrombotic Thrombocytopenic Purpura) z zvišano telesno temperaturo in modricami pod kožo, ki se lahko pojavijo kot drobne rdeče pike, z ali brez nerazložljive hude utrujenosti, zmedenosti, porumenele kože ali oči (zlatenica) (glejte poglavje 4).
* se lahko krvavitev ustavi počasneje kot ponavadi, če se urežete ali poškodujete. To je povezano z načinom delovanja zdravila, saj preprečuje strjevanje krvi. Pri manjših vrezninah ali poškodbah, npr. če se urežete pri britju, navadno ni razloga za skrb. Če pa vas glede krvavitve skrbi, se nemudoma posvetujte z zdravnikom (glejte poglavje 4 »Možni neželeni učinki«).
* lahko vaš zdravnik naroči preiskave krvi.
* zdravnika morate nemudoma obvestiti, če se vam pojavijo simptomi ali znaki reakcije na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS). Med njimi so lahko gripi podobni simptomi in izpuščaj z zvišano telesno temperaturo, povečane bezgavke in povečanje števila vrste belih krvnih celic (eozinofilija). Med nenormalnimi izvidi preiskav krvi je lahko (poleg drugega) zvišanje vrednosti jetrnih encimov (glejte poglavje 4, "Možni neželeni učinki").

**Otroci in mladostniki**

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

**Druga zdravila in zdravilo Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Viatris**

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

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

Zdravniku morate posebej povedati, če jemljete

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

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

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

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

**Nosečnost in dojenje**

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

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

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

Če v nosečnosti nadaljujete ali začenjate zdravljenje z zdravilom Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Viatris po navodilu zdravnika, zdravilo Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Viatris uporabljajte v skladu z navodili zdravnika in ne uporabljajte odmerka, ki je višji od priporočenega.

**Nosečnost – zadnje trimesečje**

Ne jemljite zdravila Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Viatris v odmerku, višjem od 100 mg na dan, če ste v zadnjih 3 mesecih nosečnosti, saj lahko škoduje nerojenemu otroku ali povzroči težave pri porodu. Pri nerojenem otroku lahko povzroči težave z ledvicami in srcem. Lahko vpliva na vašo in otrokovo nagnjenost h krvavitvam in povzroči, da bo porod zakasnjen ali bo potekal dlje, kot je pričakovano.

Če jemljete zdravilo Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Viatris v nizkih odmerkih (do in vključno s 100 mg na dan), potrebujete v tem obdobju strogo spremljanje v skladu z navodili zdravnika.

**Nosečnost – prvo in drugo trimesečje**

Zdravila Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Viatris ne smete jemati v prvih 6 mesecih nosečnosti, razen če je to nujno potrebno in vam ga je svetoval zdravnik. Če v tem obdobju ali med tem, ko poskušate zanositi, potrebujete zdravljenje, je treba uporabiti najmanjši odmerek najkrajši možni čas. Če zdravilo Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Viatris jemljete več kot nekaj dni od 20. tedna nosečnosti dalje, lahko to povzroči težave z ledvicami pri nerojenem otroku, kar lahko privede do nizke ravni plodovnice, tekočine, ki obdaja otroka (oligohidramnij), ali do zoženja krvne žile (arterioznega duktusa) v otrokovem srcu. Če zdravljenje potrebujete več kot nekaj dni, bo zdravnik morda priporočal dodatno spremljanje.

Tega zdravila po možnosti ne jemljite med obdobjem dojenja.

Če jemljete to zdravilo, se o dojenju posvetujte s svojim zdravnikom.

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

**Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Zdravilo Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Viatris ne bi smelo vplivati na vašo sposobnost za vožnjo ali upravljanje strojev.

**Zdravilo Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Viatris vsebuje laktozo**

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

**Zdravilo Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Viatris vsebuje natrij**

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

**Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Viatris 75 mg/100 mg filmsko obložene tablete vsebujejo barvilo rdeče AC**

Barvilo rdeče AC lahko povzroči alergijske reakcije.

**3. Kako jemati zdravilo Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Viatris**

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

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

Zdravilo morate jemati redno in vsak dan ob istem času.

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

**Če ste vzeli večji odmerek zdravila Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Viatris, kot bi smeli**

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

**Če ste pozabili vzeti zdravilo Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Viatris**

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

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

**Če ste prenehali jemati zdravilo Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Viatris**

**Ne prekinite zdravljenja, razen če vam tega ne odredi zdravnik.** Posvetujte se s svojim zdravnikom, preden prekinete zdravljenje ali preden ponovno začnete z zdravljenjem.

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

**4. Možni neželeni učinki**

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

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

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

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

**Če doživite podaljšanje krvavitve v času jemanja zdravila Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Viatris**

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

**Drugi neželeni učinki so:**

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

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

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

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

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

Vrtoglavica, povečanje prsi pri moških.

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

Zlatenica (porumenelost kože in/ali oči), pekoč občutek v želodcu in/ali požiralniku (grlu), huda bolečina v trebuhu z ali brez bolečine v hrbtu, zvišana telesna temperatura, težave pri dihanju, ki so včasih povezane s kašljem, splošne alergijske reakcije (na primer, splošni občutek toplote z nenadnim nelagodjem do nezavesti), oteklina v ustih, mehurji na koži, kožna alergija, vnetje v ustih (stomatitis), znižanje krvnega tlaka, zmedenost, halucinacije, bolečine v sklepih, bolečine v mišicah, motnje okusa ali izguba okusa, vnetje malih žil.

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

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

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

**Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

**5. Shranjevanje zdravila Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Viatris**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite vidne znake kvarjenja.

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

**6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

**Kaj vsebuje Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Viatris**

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

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

Pomožne snovi so:

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

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

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

Pomožne snovi so:

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

**Izgled zdravila Klopidogrel/acetilsalicilna kislina Viatris in vsebina pakiranja**

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

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

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

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

**Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

Viatris Limited

Damastown Industrial Park,

Mulhuddart,

Dublin 15,

DUBLIN,

Irska

**Proizvajalca**

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

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

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**ViatrisTél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00 | **Lietuva**Viatris UABTel: +370 5 205 1288 |
| **България**Майлан ЕООДТел.: +359 2 44 55 400 | **Luxembourg/Luxemburg**ViatrisTél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00(Belgique/Belgien) |
| **Česká republika**Viatris CZ s.r.o.Tel: + 420 222 004 400 | **Magyarország**Viatris Healthcare Kft.Tel.: + 36 1 465 2100 |
| **Danmark**Viatris ApSTlf.: +45 28 11 69 32 | **Malta**V.J. Salomone Pharma LtdTel: + 356 21 22 01 74 |
| **Deutschland**Viatris Healthcare GmbHTel: + 49 800 0700 800 | **Nederland**Mylan BVTel: +31 (0)20 426 3300 |
| **Eesti**Viatris OÜTel: + 372 6363 052 | **Norge**Viatris ASTlf: + 47 66 75 33 00 |
| **Ελλάδα**Viatris Hellas LtdΤηλ: +30 2100 100 002 | **Österreich**Viatris Austria GmbHTel: +43 1 86390 |
| **España**Viatris Pharmaceuticals, S.L.Tel: + 34 900 102 712 | **Polska**Viatris Healthcare Sp. z o.o.Tel.: + 48 22 546 64 00 |
| **France**Viatris SantéTél: +33 4 37 25 75 00 | **Portugal**Mylan, Lda.Tel: + 351 21 412 72 00 |
| **Hrvatska**Viatris Hrvatska d.o.o.Tel: +385 1 23 50 599 | **România**BGP Products SRLTel: +40 372 579 000 |
| **Ireland**Viatris LimitedTel: +353 1 8711600 | **Slovenija**Viatris d.o.o.Tel: + 386 1 23 63 180 |
| **Ísland**Icepharma hf.Sími: +354 540 8000 | **Slovenská republika**Viatris Slovakia s.r.o.Tel: +421 2 32 199 100 |
| **Italia**Viatris Italia S.r.lTel: + 39 (0) 2 612 46921 | **Suomi/Finland**Viatris OyPuh/Tel: +358 20 720 9555 |
| **Κύπρος**CPO Pharmaceuticals LimitedΤηλ: +357 22863100 | **Sverige**Viatris ABTel: + 46 (0)8 630 19 00 |
| **Latvija**Viatris SIATel: +371 676 055 80 |  |

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne{MM/LLLL}**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila: [http://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu/).