

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

## 1. HEITI LYFS

Clopidogrel Zentiva 75 mg filmuhúðaðar töflur  
Clopidogrel Zentiva 300 mg filmuhúðaðar töflur

## 2. INNIHALDSLÝSING

Clopidogrel Zentiva 75 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 75 mg af klópídógreli (sem hýdrógensúlfat).

*Hjálparefni með þekkta verkun:*

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 3 mg af mjólkursykri og 3,3 mg af hertri laxerólú.

Clopidogrel Zentiva 300 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 300 mg af klópídógreli (sem hýdrógensúlfat).

*Hjálparefni með þekkta verkun:*

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 12 mg af mjólkursykri og 13,2 mg af hertri laxerólú.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Clopidogrel Zentiva 75 mg filmuhúðaðar töflur

Bleik, kringlótt, kúpt, «75» er áletrað á aðra hliðina og «1171» á hina.

Clopidogrel Zentiva 300 mg filmuhúðaðar töflur

Bleik, ílöng, áletruð með «300» á annarri hliðinni og «1332» á hinni.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Síðforvarnarmeðferð við æðastíflu

Klópídógreli er ætlað:

- Fullorðnum sjúklingum með hjartadrep (frá nokkrum dögum og allt að 35 dögum), heilablóðþurrð (frá 7 dögum og allt að 6 mánuðum) eða staðfestan sjúkdóm í útlægum slagæðum.
- Fullorðnum sjúklingum með brátt kransæðaheilkenni:
  - Brátt kransæðaheilkenni (hvikula hjartaöng eða hjartadrep án Q-takka-myndunar) án - ST-hækkunar, þ. á m. hjá sjúklingum sem gangast undir stoðnetsísetningu eftir kransæðavíkkun, hjá sjúklingum sem einnig fá acetylsalicylsýru (ASA).
  - Brátt hjartadrep með ST-hækkun samhliða meðferð með acetylsalicylsýru hjá sjúklingum sem eru í lyfjameðferð og uppfylla skilyrði til segaleysandi meðferðar.

*Hjá sjúklingum með miðlungsmikla/mikla hættu á skammvinnu blóðþurrðarkasti í heila (transient ischaemic attack, TIA) eða minniháttar heilablóðþurrð (ischemic stroke, IS)*

Klópídógrei ásamt acetýlsalicýlsýru er ætlað:

- Fullorðnum sjúklingum með miðlungsmikla/mikla hættu á skammvinnu blóðþurrðarkasti í heila (ABCD<sup>2</sup>  $\geq 4$  stig) eða minniháttar heilablóðþurrð (NIHSS<sup>2</sup>  $\leq 3$  stig) innan 24 klukkustunda frá því að skammvinnt blóðþurrðarkast í heila eða heilablóðþurrð kom fram.

Fyrirbyggjandi meðferð við æðastíflu og segareki við gáttartif

Klópídógrei ásamt acetýlsalicýlsýru er ætlað fullorðnum sjúklingum með gáttartif sem hafa a.m.k. einn áhættuþátt fyrir æðastíflu, geta ekki tekið K-vítamín hemla og eru í lítilli blæðingarhættu til að fyrirbyggja æðastíflu og segarek, þar með talið heilaslag.

Vinsamlegast sjáið kafla 5.1 fyrir frekari upplýsingar.

## 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

### Skammtar

*Fullorðnir og aldraðir*

#### Clopidogrel Zentiva 75 mg filmuhúðaðar töflur

Klópídógrei á að gefa í einum daglegum 75 mg skammti.

#### Clopidogrel Zentiva 300 mg filmuhúðaðar töflur

Þessi 300 mg tafla af klópídógrei er ætluð til þess að gefa hleðsluskammt.

Sjúklingar með brátt kransæðaheilkenni:

- Hefja skal klópídógrei meðferð með stökum 300 mg eða 600 mg hleðsluskammti hjá sjúklingum með brátt kransæðaheilkenni án ST-hækkunar (hvikula hjartaöng eða hjartadrep án Q-takka-myndunar). Íhuga má 600 mg hleðsluskammt hjá sjúklingum <75 ára þegar kransæðavíkkun er áætluð (sjá kafla 4.4). Síðan skal halda áfram meðferð með klópídógrei 75 mg einu sinni á dag (með acetýlsalicýlsýru 75 mg-325 mg á dag). Ráðlagt er að skammtur acetýlsalicýlsýru sé ekki hærri en 100 mg þar sem hærri skammtar af acetýlsalicýlsýru tengdust aukinni hættu á blæðingum. Kjör lengd meðferðar hefur ekki verið formlega staðfest. Klínískar rannsóknarniðurstöður styðja allt að 12 mánaða notkun og hámarksávinningur sást eftir 3 mánuði (sjá kafla 5.1).
- Brátt hjartadrep með ST-hækkun: Klópídógrei á að gefa í einum 75 mg skammti á sólarhring ásamt acetýlsalicýlsýru og með eða án segaleysandi lyfja eftir gjöf 300 mg hleðsluskammts í upphafi meðferðar. Hjá sjúklingum eldri en 75 ára sem eru í lyfjameðferð á ekki að hefja meðferð með hleðsluskammti klópídógreis. Hefja á samsetta meðferð eins fljótt og hægt er eftir að einkenni koma fram og halda meðferð áfram í að minnsta kosti 4 vikur. Kostir samsettrar meðferðar klópídógreis með acetýlsalicýlsýru lengur en 4 vikur hafa ekki verið rannsakaðir hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 5.1).

Fullorðnir sjúklingar með miðlungsmikla/mikla hættu á skammvinnu blóðþurrðarkasti í heila eða minniháttar heilablóðþurrð:

Fullorðnum sjúklingum með miðlungsmikla/mikla hættu á skammvinnu blóðþurrðarkasti í heila (ABCD<sup>2</sup>  $\geq 4$  stig) eða minniháttar heilablóðþurrð (NIHSS  $\leq 3$  stig) á að gefa 300 mg hleðsluskammt af klópídógrei og síðan 75 mg af klópídógrei einu sinni á dag ásamt acetýlsalicýlsýru (75 mg -100 mg einu sinni á dag). Hefja á meðferð með klópídógrei og acetýlsalicýlsýru innan 24 klukkustunda frá tilvikinu og halda meðferð áfram í 21 dag sem síðan er fylgt eftir með stakri blóðflöguhemjandi meðferð.

<sup>1</sup> Age, Blood pressure, Clinical features, Duration, and Diabetes mellitus diagnosis

<sup>2</sup> National Institutes of Health Stroke Scale

Gefa á sjúklingum með gáttatíf klópídógræl daglega í einum 75 mg skammti. Hefja skal acetýlsalicýlsýru (ASA) meðferð (75-100 mg á sólarhring) og halda henni áfram samhliða klópídógræl meðferð (sjá kafla 5.1).

Ef gleymist að taka skammt:

- Ef minna en 12 klst. eru liðnar frá því að taka átti lyfið inn samkvæmt venju, á að taka næsta skammt þegar í stað og taka svo næsta skammt á venjulegum tíma.
- Ef meira en 12 klst. eru liðnar á að taka næsta skammt inn á venjulegum tíma, ekki á að tvöfalda skammtinn.

#### *Börn*

Klópídógræl er ekki ætlað börnum vegna þess að ekki hefur verið sýnt fram á verkun (sjá kafla 5.1).

#### *Skert nýrnastarfsemi*

Reynsla er takmörkuð af notkun lyfsins hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).

#### *Skert lifrarstarfsemi*

Takmörkuð reynsla er af notkun lyfsins hjá sjúklingum með í meðallagi skerta lifrarstarfsemi sem hugsanlega hafa blæðingarhneigð (sjá kafla 4.4).

#### Lyfjagjöf

Til inntöku

Má gefa með eða án matar.

### **4.3 Frábendingar**

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 2 eða kafla 6.1.
- Verulega skert lifrarstarfsemi.
- Virk blæðing vegna sjúkdóms t.d. magasárs eða blæðingar innan höfuðkúpu.

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

#### Blæðingar og blóðsjúkdómar

Vegna hættu á blæðingu og aukaverkunum í blóði meðan á meðferð stendur skal strax íhuga að gera blóðmælingu og/eða önnur viðeigandi próf hvenær sem klínísk einkenni koma fram sem benda til blæðinga (sjá kafla 4.8). Eins og við á, um önnur blóðflöguvirk lyf, skal nota klópídógræl með varúð hjá sjúklingum með blæðingartilhneigingu eftir slysi, skurðaðgerð eða sjúkdóma og hjá sjúklingum á meðferð með acetýlsalicýlsýru, heparíni, glýkóprótein Ib/IIIa hemlum eða bólgueyðandi gigtarlyfjum, (NSAID) þar með talið Cox-2 hemlum eða sérhæfðum serótónín endurupptöku hemlum (SSRI), eða öflugum CYP2C19 virkjum eða öðrum lyfjum tengdum blæðingarhættu, svo sem pentoxifyllíni (sjá kafla 4.5). Fylgjast skal vandlega með öllum merkjum um blæðingar hjá sjúklingum, þ.m.t. duldar blæðingar, sérstaklega á fyrstu vikum meðferðar og/eða eftir aðgerðir innan æða í hjarta eða skurðaðgerðir. Samhliða gjöf klópídógræls og segavarnarlyfja til inntöku er ekki ráðlögð þar sem blæðingar gætu orðið meiri (sjá kafla 4.5).

Stöðva skal meðferð með klópídógræli 7 dögum fyrir skurðaðgerð ef sjúklingur á að gangast undir valkvæða skurðaðgerð og ekki er æskilegt að beita segavörnum tímabundið. Sjúklingar skulu láta lækna og tannlækna vita að þeir taki klópídógræl áður en ákvörðun um aðgerð er tekin og einnig áður en ný lyf eru notuð. Klópídógræl lengir blæðingartíma og skal nota lyfið með varúð hjá sjúklingum sem hafa sár sem hafa tilhneigingu til að blæða (einkum sár í meltingarvegi og augum).

Sjúklingar skulu upplýstir um að það gæti tekið lengri tíma en áður fyrir hvers konar blæðingu að stöðvast þegar þeir taka klópídógræl (eitt sér eða samtímis acetýlsalicýlsýru) og að þeir skuli láta lækni vita verði þeir varir við óvenjulega blæðingu (staðsetningu eða tímalengd).

Ekki er ráðlagt að nota 600 mg hleðsluskammt af klópidógreli hjá sjúklingum með brátt kransæðaheilkenni án ST-hækkunar og >75 ára vegna aukinnar blæðingarhættu hjá þessum sjúklingum.

#### Blóðflagnafæðarpurpuri með segamyndun (TTP)

Örsjaldan hefur verið lýst blóðflagnafæðarpurpura með segamyndun (TTP) eftir notkun klópidógreis, stundum eftir notkun í skamman tíma. Hann einkennist af blóðflagnafæð og blóðleysi vegna blóðlýsu í örfínnum æðum (microangiopathic haemolytic anaemia) í tengslum við einkenni frá taugakerfi, truflun á nýrnastarfsemi eða sóthita. TTP er hugsanlega lífshættulegt ástand sem þarfnast tafarlausrar meðferðar þ.á m. plasmatóku (plasmapheresis).

#### Áunnin dreyrasýki

Greint hefur verið frá áunninni dreyrasýki í kjölfar notkunar klópidógreis. Hafa skal áunna dreyrasýki í huga í tilvikum þar sem um staðfestan, einangraðan, lengdan aPTT (activated partial thromboplastin time) með eða án blæðinga er að ræða. Meðferð sjúklinga með staðfesta áunna dreyrasýki á að vera í umsjá sérfræðinga og hætta skal notkun klópidógreis.

#### Nýleg heilablóðþurrð

##### *Upphaf meðferðar*

- Hjá sjúklingum með bráða minniháttar heilablóðþurrð eða miðlungsmikla/mikla hættu á skammvinnu blóðþurrðarkasti í heila, skal hefja tveggja lyfja meðferð með blóðflöguhemjandi lyfjum (klópidógreli og acetylsalicýlsýru) eigi síðar en 24 klst. frá tilvikinu.
- Engar upplýsingar eru fyrirliggjandi um samband ávinnings og áhættu við tveggja lyfja skammtímameðferð með blóðflöguhemjandi lyfjum hjá sjúklingum með bráða minniháttar heilablóðþurrð eða miðlungsmikla/mikla hættu á skammvinnu blóðþurrðarkasti í heila, með sögu um innankúpublæðingu (án höfuðáverka).
- Hjá sjúklingum með heilablóðþurrð sem ekki er minniháttar á eingöngu að hefja klópidógrei einlyfjameðferð þegar 7 dagar eru liðnir frá atvikinu.

##### *Sjúklingar með heilablóðþurrð sem ekki er minniháttar (NIHSS >4 stig)*

Þar sem upplýsingar vantar er ekki mælt með tveggja lyfja meðferð með blóðflöguhemjandi lyfjum (sjá kafla 4.1).

##### *Nýleg heilablóðþurrð eða miðlungsmikil/mikil hætta á skammvinnu blóðþurrðarkasti í heila hjá sjúklingum þar sem inngríps er þörf eða fyrirhugað*

Engin gögn styðja tveggja lyfja meðferð með blóðflöguhemjandi lyfjum hvorki hjá sjúklingum sem þarfnast aðgerða eins og brotnáms æðastíflu úr hálsslagæð eða seganáms úr æð né hjá sjúklingum sem ráðgert er að setja á segaeyðandi meðferð eða meðferð með segavarnarlyfjum. Ekki er mælt með tveggja lyfja meðferð með blóðflöguhemjandi lyfjum í þessum tilfellum.

#### Sýtókróm P450 2C19 (CYP2C19)

Lyfjaerfðafræði: Hjá sjúklingum með lélegt CYP2C19 umbrot myndast minna af virku umbrotsefni klópidógreis þegar klópidógrei er gefið í ráðlögðum skömmtum sem hefur því minni áhrif á blóðflögustarfsemi (sjá kafla 4.2). Fáanleg eru próf sem gera mögulegt að greina arfgerð sjúklinga með lélegt CYP2C19 umbrot.

Þar sem klópidógrei umbrotnar yfir í virka umbrotsefnið að hluta til fyrir tilstilli CYP2C19, má búast við að notkun lyfja sem hamla virkni þessa ensíms valdi lægri þéttni virks umbrotsefnis klópidógreis. Óvíst er hvort þessi milliverkun hafi klíníska þýðingu. Sem varúðarráðstöfun er því ekki mælt með samhliða notkun öflugra eða í meðallagi öflugra CYP2C19 hemla (sjá lista yfir lyf sem hamla CYP2C19 í kafla 4.5, sjá einnig kafla 5.2).

Búast má við að notkun lyfja sem örva virkni CYP2C19 leiði til aukinnar þéttni virks umbrotsefnis klópidógreis og gæti það aukið blæðingarhættu. Sem varúðarráðstöfun á því að forðast notkun öflugra CYP2C19 virkja (sjá kafla 4.5).

### Hvarfefni CYP2C8

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem eru á samhliðameðferð með klópídógreli og lyfjum sem eru hvarfefni CYP2C8 (sjá kafla 4.5).

### Víxlviðbrögð meðal tíenópýridína

Meta skal sjúklinga með tilliti til sögu um ofnæmi fyrir tíenópýridínum (svo sem klópídógreli, ticlopidíni og prasugreli) þar sem greint hefur verið frá víxlviðbrögðum meðal tíenópýridína (sjá kafla 4.8). Tíenópýridín geta valdið allt frá vægum til alvarlegra ofnæmisviðbragða, svo sem útbrotum, ofnæmisbjúg eða blóðfræðilegum víxlviðbrögðum eins og blóðflagnafæð og daufkyrningafæð. Sjúklingar sem hafa einhvern tíma fengið ofnæmisviðbrögð og/eða blóðfræðileg viðbrögð við einu tíenópýridíni eru í aukinni hættu á sömu eða öðrum viðbrögðum við öðru tíenópýridíni. Ráðlagt er að fylgjast með sjúklingum með þekkt ofnæmi fyrir tíenópýridínum með tilliti til ofnæmiseinkenna.

### Skert nýrnastarfsemi

Reynsla er takmörkuð af notkun lyfsins hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Því skal nota klópídógrei með varúð hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.2).

### Skert lifrarstarfsemi

Reynsla er takmörkuð hjá sjúklingum með miðlungs alvarlega lifrarsjúkdóma sem geta haft blæðingarhneigð. Klópídógrei ætti því að nota með varúð hjá þessum sjúklingahópi (sjá kafla 4.2).

### Hjálparefni

Clopidogrel Zentiva inniheldur mjólkursykur. Sjúklingar með arfgengt galaktósaþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Lyfið inniheldur herta laxerolíu sem getur valdið ógleði og niðurgangi.

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

### Lyf tengd blæðingarhættu

Hugsanleg samantögg áhrif valda aukinni blæðingarhættu. Gæta skal varúðar við samhliða gjöf lyfja sem tengd hafa verið blæðingarhættu (sjá kafla 4.4).

### Segavarnarlyf til inntöku

Samhliða gjöf klópídógreis og segavarnarlyfja til inntöku er ekki ráðlögð þar sem það getur valdið því að blæðing verði meiri (sjá kafla 4.4). Þó að gjöf klópídógreis, 75 mg/sólarhring, breytti hvorki lyfjahvörfum S-warfarins (CYP2C9 hvarfefni) né INR gildum (international normalised ratio) hjá sjúklingum sem voru á langtíameðferð með warfarini, þá eykur meðferð með klópídógreli samhliða warfarini hættu á blæðingum, vegna óháðra áhrifa á blóðstorknun.

### Glýkóprótein IIb/IIIa hemlar

Klópídógrei skal notað með varúð hjá sjúklingum sem þarfnast samhliða gjafar glýkóprótein IIb/IIIa hemla (sjá kafla 4.4).

### Acetylsalicýlsýra

Acetylsalicýlsýra breytti ekki hömlun klópídógreis á ADP-virkjaða blóðflagnasamloðun, en klópídógrei jók áhrif acetylsalicýlsýru á kollagen virkjaða blóðflagnasamloðun. Þó hafði gjöf 500 mg af acetylsalicýlsýru tvisvar á dag í einn dag, samhliða klópídógreli, ekki marktæk áhrif á þá lengingu á blæðingartíma sem klópídógrei veldur. Milliverkanir lyfhrifa eru mögulegar milli klópídógreis og acetylsalicýlsýru, sem leiðir til aukinnar hættu á blæðingum. Því skal gæta varúðar við samhliða notkun þeirra (sjá kafla 4.4). Þó hafa klópídógrei og acetylsalicýlsýra verið gefin samtímis í allt að eitt ár (sjá kafla 5.1).

### Heparín

Í klínískri rannsókn á heilbrigðum einstaklingum olli klópídógrei ekki þörf fyrir breytingu á skammti heparíns og breytti ekki áhrifum heparíns á storknun. Gjög heparíns samhliða klópídógreli hafði engin áhrif á hömlun klópídógreis á blóðflagnasamloðun. Milliverkanir lyfhrifa eru mögulegar milli

klópídógreis og heparíns, sem leiðir til aukinnar hættu á blæðingum. Því skal gæta varúðar við samhliða notkun þeirra (sjá kafla 4.4).

#### Segaleysandi lyf

Öryggi notkunar klópídógreis samhliða segaleysandi lyfjum sem eru eða eru ekki fíbrínsértæk og heparínum var metin hjá sjúklingum með brátt hjartadrep. Tíðni klínískt marktækra blæðinga var svipuð og þegar segaleysandi lyf og heparín eru notuð samhliða acetylsalicylsýru (sjá kafla 4.8).

#### NSAID

Í klínískri rannsókn á heilbrigðum sjálfboðaliðum jók gjöf klópídógreis samhliða naproxeni duldar blæðingar í meltingarvegi. Þar sem rannsóknir á milliverkunum við önnur bólgueyðandi gigtarlyf eru ekki fyrir hendi er enn sem komið er óstaðfest hvort aukin blæðingarhætta í meltingarvegi á við um öll bólgueyðandi gigtarlyf. Af því leiðir að gæta verður varúðar séu bólgueyðandi gigtarlyf, Cox-2 hemlar þar með talið, og klópídógreil notuð samhliða (sjá kafla 4.4).

#### Sérhæfðir serótónín endurupptöku hemlar (SSRI)

Þar sem SSRI hafa áhrif á virkjun blóðflagna og auka blæðingarhættu skal gæta varúðar við samhliða gjöf SSRI og klópídógreis.

#### Önnur samhliða meðferð

##### *CYP2C19 virkjar*

Þar sem klópídógreil er umbrotið í virka umbrotsefnið að hluta til með CYP2C19 má búast við að notkun lyfja sem auka virkni þessa ensíms leiði til aukinnar þéttni virka umbrotsefnis klópídógreis.

Rífampicín er öflugur CYP2C19 virkir sem leiðir til bæði aukinnar þéttni virks umbrotsefnis klópídógreis og blóðflagnahömlunar, sem getur einkum aukið hættu á blæðingu. Sem varúðarráðstöfun á því að forðast samhliðanotkun öflugra CYP2C19 virkja (sjá kafla 4.4).

##### *CYP2C19 hemlar*

Þar sem klópídógreil er umbrotið í virka umbrotsefnið að hluta með CYP2C19 má búast við að notkun lyfja sem hamla virkni þessa ensíms leiði til skerts lyfjastyrks af virku niðurbrotsefni klópídógreis. Óvíst er hvort þessi milliverkun hafi klíníska þýðingu. Sem varúðarráðstöfun er því ekki mælt með samhliða notkun öflugra eða í meðallagi öflugra CYP2C19 hemla (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Lyf sem eru öflugir eða í meðallagi öflugir hemlar á CYP2C19 eru t.d. omeprazol og esomeprazol, fluvoxamin, fluoxetin, moclobemid, voriconazol, fluconazol, ticlopidin, carbamazepin og efavirenz.

#### *Prótónpumpuhemlar (PPI)*

Þegar omeprazol var gefið í einum 80 mg skammti daglega, annaðhvort samtímis klópídógreili eða 12 klst. voru á milli þess sem hvort lyf var gefið, minnkaði útsetning fyrir virku umbrotsefni klópídógreis um 45% (eftir hleðsluskammt) og um 40% (eftir viðhaldsskammt). Hömlun á blóðflagnasamloðun tengd þessu varð 39% (eftir hleðsluskammt) og 21% (eftir viðhaldsskammt). Búast má við að esomeprazol milliverki á svipaðan hátt við klópídógreil.

Skýrt hefur verið frá ósamkvæmum upplýsingum um klínískar vísbendingar varðandi þessa lyfjahvarfa/lyfhrifa milliverkun með tilliti til alvarlegra tilvika hjarta- og æðasjúkdóma bæði úr áhorfsrannsóknum (observational studies) og klínískum rannsóknum. Sem varúðarráðstöfun er því ekki mælt með samhliða notkun klópídógreis og omeprazols eða esomeprazols (sjá kafla 4.4).

Útsetning fyrir virku umbrotsefni minnkar ekki jafn mikið við samhliða meðferð með pantoprazoli eða lansoprazoli.

Blóðþéttni virka umbrotsefnisins minnkaði um 20% (eftir hleðsluskammt) og 14% (eftir viðhaldsskammt) við samhliða meðferð með 80 mg af pantoprazoli einu sinni á sólarhring. Þetta minnkaði meðalhömlun á blóðflagnasamloðun um 15% og 11% talið í sömu röð. Niðurstöðurnar benda til þess að nota megi klópídógreil samhliða pantoprazoli.

Engin gögn liggja fyrir um að önnur lyf sem draga úr magasýru svo sem H2-blokkar eða sýrubindandi lyf hafi áhrif á verkun klópidógreis við að hindra blóðflagnasamloðun.

#### *Örvuð andretróveirumeðferð*

Mikil hættu er á æðastíflu hjá sjúklingum með HIV sem fá örvaða andretróveirumeðferð.

Sýnt hefur verið fram á verulega minnkun á hömlun blóðflagnasamloðunar hjá sjúklingum með HIV sem fengu andretróveirumeðferð örvaða með ritonaviri eða cobicistati. Þó að klínískt mikilvægi þessara upplýsinga sé óljóst hafa aukaverkanatilkynningar borist vegna sjúklinga með HIV sem fengu andretróveirumeðferð örvaða með ritonaviri, sjúklingarnir höfðu fengið endurtekinn blóðsega eftir að hann hafði gengið til baka eða blóðsega meðan á gjöf hleðsluskammts með klópidógreli stóð. Draga má úr meðal hömlun blóðflagnasamloðunar með samhliða notkun klópidógreis og ritonavirs. Þar af leiðandi er ekki mælt með samhliða notkun klópidógreis og örvaðri andretróveirumeðferð.

#### Önnur lyf

Margar aðrar klínískar rannsóknir hafa verið gerðar á samhliða gjöf klópidógreis og annarra lyfja til þess að greina hvort það hafi áhrif á lyfhrif eða lyfjahvörf. Þegar klópidógrei var gefið samhliða atenólóli, nífedipíni, eða bæði atenólóli og nífedipíni komu engar klínískt marktækar lyfhrifamiliverkanir í ljós. Ennfremur kom fram að gjöf fenóbarbítals eða estrógens samhliða klópidógreli hafði ekki marktæk áhrif á lyfhrif klópidógreis.

Lyfjahvörf dígoxíns og teófýllíns héldust óbreytt samhliða gjöf klópidógreis. Sýrubindandi lyf drógu ekki úr frásogi klópidógreis.

Upplýsingar úr CAPRIE rannsókninni benda til þess að fenýtóín og tolbútamíð sem umbrotna fyrir tilstilli CYP2C9 megi hættulaust gefa samhliða klópidógreli.

#### *Lyf sem eru hvarfefni CYP2C8*

Sýnt hefur verið að klópidógrei eykur útsetningu fyrir repaglíníði í heilbrigðum sjálfboðaliðum. Rannsóknir *in vitro* hafa sýnt að aukning í útsetningu fyrir repaglíníði stafar af því að glúkúróníð-umbrotsefni klópidógreis, hamlar CYP2C8. Gæta skal varúðar við samhliða gjöf klópidógreis og lyfja sem úthreinsast aðallega með efnahvörfum CYP2C8 (t.d. repaglíníð, paclitaxel) vegna hættu á aukinni plasmabættu þeirra (sjá kafla 4.4).

Fyrir utan ofangreindar sértækar upplýsingar um lyfjamilliverkanir hafa rannsóknir á milliverkunum með klópidógreli og ýmsum lyfjum, sem algengt er að gefa sjúklingum með segamyndun af völdum æðakölkunarsjúkdóma, ekki verið gerðar. Hins vegar hafa sjúklingar sem tekið hafa þátt í klínískum rannsóknum á klópidógreli tekið samhliða ýmis lyf þ.m.t. þvagræsilyf, beta-blokka, ACE-hemla, kalsíumgangaloka, kólesteróllækkandi lyf, kransæðavíkkandi lyf, sykursýkislyf (þ.m.t. insúlín), flogaveikilyf, og GPIIb/IIIa hemla án marktækra klínískra aukaverkana.

Eins og við á um aðra P2Y<sub>12</sub> hemla til inntöku er hugsanlegt að gjöf ópíóíða samhliða geti seinkað og dregið úr frásogi klópidógreis sennilega vegna hægrar magatæmingar. Klínísk þýðing er ekki þekkt. Íhuga á notkun blóðflöguvirks lyfs á stungulyfsformi hjá sjúklingum með brátt kransæðaheilkenni sem þurfa morfín eða aðra ópíóíða.

#### *Rosuvastatín*

Sýnt hefur verið fram á að klópidógrei auki útsetningu fyrir rosuvastatíni tvöfalt (AUC) og 1,3 falt ( $C_{max}$ ) hjá sjúklingum eftir gjöf af 300 mg klópidógrei skammti og 1,4 falt (AUC) án áhrifa á  $C_{max}$  eftir endurtekna gjöf á 75 mg klópidógrei skammti.

## **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf**

### Meðganga

Til öryggis ætti að forðast notkun klópidógreis á meðgöngu þar sem engar klínískar upplýsingar um áhrif klópidógrei á meðgöngu liggja fyrir.



Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á meðgöngu, fósturvísi-/fósturþroska, fæðingu eða þroska eftir fæðingu (sjá kafla 5.3).

#### Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort klópidógrél skilst út í brjóstamjólk. Dýrarannsóknir hafa sýnt að klópidógrél skilst út í móðurmjólk. Til öryggis ætti að stöðva brjóstgjöf meðan á meðferð Clopidogrel Zentiva stendur.

#### Frjósemi

Dýrarannsóknir benda ekki til að klópidógrél hafi áhrif á frjósemi.

### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Klópidógrél hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

### **4.8 Aukaverkanir**

#### Samantekt á upplýsingum um öryggi

Klópidógrél hefur verið metið m.t.t. öryggis hjá rúmlega 44.000 sjúklingum, sem hafa tekið þátt í klínískum rannsóknum, þ.á m. voru fleiri en 12.000 sjúklingar meðhöndlaðir í 1 ár eða lengur. Þegar á heildina er litið var klópidógrél 75 mg/dag sambærilegt við acetylsalicylsýru 325 mg/sólarhring í CAPRIE rannsókninni, óháð aldri, kyni og kynþætti.

Hér á eftir er fjallað um aukaverkanir sem hafa klíníska þýðingu og komu fram í CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT og ACTIVE-A rannsóknunum. Til viðbótar við aukaverkanir sem komu fram í klínískum rannsóknum, hefur verið greint frá aukaverkanatilkynningum eftir markaðssetningu.

Blæðing er algengasta aukaverkunin sem greint hefur verið frá, hvort sem um er að ræða klínískar rannsóknir eða reynslu eftir markaðssetningu lyfsins, en þá var oftast greint frá blæðingum á fyrsta mánuði meðferðar.

Hjá sjúklingum sem fengu annaðhvort klópidógrél eða acetylsalicylsýru í CAPRIE rannsókninni var heildartíðni blæðinga 9,3%. Tíðni alvarlegra tilvika var svipuð fyrir klópidógrél og fyrir acetylsalicylsýru (ASA).

Í CURE rannsókninni varð engin aukning á meiriháttar blæðingum af klópidógréli ásamt acetylsalicylsýru innan 7 daga eftir kransæðahjáveituaðgerð hjá sjúklingum sem hættu á meðferð meira en fimm dögum fyrir skurðaðgerð. Hjá sjúklingum sem voru ennþá á meðferð innan fimm daga fyrir hjáveituaðgerðina, var tíðni þessara aukaverkana 9,6% fyrir klópidógrél ásamt acetylsalicylsýru og 6,3% fyrir lyfleysu ásamt acetylsalicylsýru.

Í CLARITY rannsókninni jókst tíðni blæðinga almennt hjá þeim sem fengu klópidógrél ásamt acetylsalicylsýru samanborið við þá sem fengu lyfleysu ásamt acetylsalicylsýru. Tíðni meiriháttar blæðinga var svipuð hjá hópunum. Tíðni blæðinga var svipuð hjá sjúklingum sem flokkaðir voru í undirhópa og skilgreindir voru samkvæmt einkennum í upphafi og tegund fibrínleysandi meðferðar eða heparínmeðferðar.

Í COMMIT rannsókninni var heildarhlutfall meiriháttar blæðinga sem ekki voru heilablæðingar eða heilablæðinga lágt og svipað í báðum hópunum.

Í ACTIVE-A rannsókninni var tíðni meiriháttar blæðinga hærrí hjá þeim sem fengu klópidógrél ásamt acetylsalicylsýru (6,7%) en hjá þeim sem fengu lyfleysu ásamt acetylsalicylsýru (4,3%). Hjá báðum hópunum voru upptök meiriháttar blæðinga aðallega utan höfuðkúpu (5,3% hjá þeim sem fengu klópidógrél ásamt acetylsalicylsýru; 3,5% hjá þeim sem fengu lyfleysu ásamt acetylsalicylsýru), flestar frá meltingarvegi (3,5% samanborið við 1,8%). Blæðingartíðni innan höfuðkúpu var hærrí hjá þeim sem fengu klópidógrél ásamt acetylsalicylsýru (1,4%) samanborið við þá sem fengu lyfleysu ásamt acetylsalicylsýru (0,8%). Enginn tölfræðilega marktækur munur var á tíðni banvænnablæðinga (1,1% hjá þeim sem fengu klópidógrél ásamt acetylsalicylsýru og 0,7% hjá þeim sem fengu lyfleysu ásamt acetylsalicylsýru) og heilablæðingar (0,8% og 0,6% ) hjá hópunum.

### Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem komu annaðhvort fram í klínískum rannsóknum eða greint var frá með aukaverkanatilkyningum, eru taldar upp í töflunni hér fyrir neðan. Tíðni þeirra er skilgreind með eftirfarandi flokkun: Algengar ( $\geq 1/100$  til  $<1/10$ ); sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $<1/100$ ); mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $<1/1.000$ ); koma örsjaldan fyrir ( $<1/10.000$ ), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Líffæraflokkur	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir, tíðni ekki þekkt*
Blóð og eitlar		Blóðflagnafæð, hvítfrumnafæð, eósíníklafjöld	Hlutleysi-kyrningafæð þ.m.t. veruleg hlutleysi-kyrningafæð	Blóðflagnafæðarpurpur i með segamyndun (TTP) (sjá kafla 4.4), vanmyndunarblóðleysi, blóðfrumnafæð, kyrningahrap, alvarleg blóðflagnafæð, áunnin dreyrasýki A, kyrningafæð, blóðleysi
Hjarta				Kounis-heilkenni (æðakrampa ofnæmis hjartaöng/ ofnæmis hjartadrep) í tengslum við ofnæmisviðbrögð vegna klópídógrels*
Ónæmiskerfi				Sermissótt, bráðaofnæmislík viðbrögð, kross-ofnæmi meðal tíenópýridína (svo sem ticlopidin, prasugrel) (sjá kafla 4.4)*, insúlínmótefna-heilkenni (insulin autoimmune syndrome) sem getur valdið verulegri blóðsykurslækkun, einkum hjá sjúklingum með HLA DRA4 undirflokk (algengara hjá Japönnum)*
Geðræn vandamál				Ofskynjanir, rugl
Taugakerfi		Blæðingar innan höfuðkúpu (sem í sumum tilvikum leiddi til dauða), höfuðverkur, náladofi, sundl		Bragðtruflun, bragðleysi
Augu		Augnblæðingar (í tárú, augum, sjónu)		
Eyru og völungarhús			Svimi	

Líffæraflokkur	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir, tíðni ekki þekkt*
Æðar	Margúll			Alvarlegar blæðingar, blæðingar frá sárum eftir skurðaðgerð, æðabólga, lágur blóðþrýstingur
Öndunarfæri, bjósthol og miðmæti	Blóðnasir			Blæðingar í öndunarvegi (blóðhósti, lungnablæðingar), berkjukrampi, millivefslungnabólga, eósínófil lungnabólga
Meltingarfæri	Blæðingar í meltingarfærum, niðurgangur, kviðverkir, meltingartruflanir	Maga- og skeifugarnarsár, magabólga, uppköst, ógleði, hægðatregða, uppþemba	Blæðingar aftan skinu	Blæðing í meltingarfærum og blæðingar aftan skinu (sem í sumum tilvikum leiddi til dauða), brisbólga, ristilbólga (þar með talið sáraristilbólga og eitilfrumuristilbólga), munnbólga
Lifur og gall				Bráð lifrabilun, lifrabólga, óeðlileg lifrarpróf
Húð og undirhúð	Mar	Útbrot, kláði, húðblæðingar (purpuri)		Blöðruhúðbólga (eitrunardreplos húðþekju, Stevens Johnson heilkenni, regnbogaroði, bráð, dreifð húðútbrot með vilsublöðrum), ofsabjúgur, lyfjaofnæmi, útbrot af völdum lyfja með eósíníklafjöld og altækum einkennum (DRESS heilkenni), roðapotaútbrot eða skinnflagningsútbrot, ofsakláði, exem, flatskæningur (lichen planus)
Æxlunarfæri og brjóst			Brjóstastækkun hjá körlum	
Stoðkerfi og bandvefur				Blæðingar í stoðkerfi (blæðingar í liði), liðbólga, liðverkir, vöðvaverkir.
Nýru og þvaggfæri		Blóðmiga		Nýrnahnoðrabólga, hækkað kreatínín í blóði

Líffæraflokkur	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir, tíðni ekki þekkt*
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Blæðing á stungustað			Hiti
Rannsóknaniðurstöður		Lengdur blæðingartími, fækkun hlutleysis-kyrninga og fækkun blóðflagna		

\* Upplýsingar tengdar klópidógreli þar sem tíðni er ekki þekkt.

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

#### 4.9 Ofskömmun

Ofskömmun klópidógrels getur leitt til lengingar á blæðingartíma og þeirra afleiðinga sem slíkt hefur á blæðingar. Íhuga skal videigandi meðferð ef blæðingar eiga sér stað.

Ekkert mótefni gegn lyfjafraðilegri verkun klópidógrels hefur fundist. Ef þörf er á tafarlausrí leiðréttingu á lengdum blæðingartíma getur gjöf blóðflagna unnið gegn áhrifum klópidógrels.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf, sem hindra samloðun blóðflagna, önnur en heparín, ATC flokkur: B01AC/04.

#### Verkunarháttur

Klópidógrell er forlyf, en eitt umbrotsefna þess er hemill á blóðflagnasamloðun. Klópidógrell þarf að umbrotna fyrir tilstilli CYP450 ensíma svo virka umbrotsefnið sem hindrar blóðflagnasamloðun myndist. Virkt umbrotsefni klópidógrels hindrar sértækt bindingu adenósínáfosfats (ADP) við P2Y<sub>12</sub> viðtakann á blóðflögum og þar með ADP miðlaðri virkjun á glýkóprótein GPIIb/IIIa fléttunni og hamlar þannig blóðflagnasamloðun. Vegna óafturkræfrar bindingar endist verkunin á þær blóðflögur sem verða fyrir áhrifunum, það sem eftir er af líftíma þeirra (u.þ.b. 7-10 sólarhringa) og eðlileg starfsemi blóðflagna endurheimtist með þeim hraða sem það tekur blóðflögurnar að endurnýjast. Einnig verður hömlun á samloðun blóðflagna af völdum annarra örva en ADP vegna hindrunar á mögnun virkjunar blóðflagna sem verður vegna losunar ADP.

Þar sem virka umbrotsefnið myndast fyrir tilstilli CYP450 ensíma, sem sum eru breytileg eða verða fyrir hömlun af völdum annarra lyfja, munu ekki allir sjúklingar fá nægilega hömlun á samloðun blóðflagna.

#### Lyfhrif

Endurteknir skammtar, 75 mg daglega, náðu fram talsverðri hömlun á ADP virkjaðri blóðflagnasamloðun frá fyrsta degi; þessi áhrif jukust jafnt og þétt þar til jafnvægi var náð á þriðja til sjöunda degi. Í jafnvægi var hömlunin með 75 mg daglegum skammti að meðaltali á milli 40% og

60%. Blóðflagnasamloðun og blæðingatími komust smám saman aftur í upphaflegt horf, yfirleitt innan fimm daga eftir að meðferð var hætt.

### Verkun og öryggi

Öryggi og virkni klópidógreis hafa verið metin í 7 tvíblindum rannsóknum með fleiri en 100.000 sjúklingum: Í CAPRIE rannsókninni þar sem klópidógrei var borið saman við acetýlsalicýlsýru og í CURE, CLARITY COMMIT, CHANCE, POINT og ACTIVE-A rannsóknum þar sem klópidógrei var borið saman við lyfleysu, en bæði lyfin voru gefin samhliða acetýlsalicýlsýru og annarri hefðbundinni meðferð.

*Nýlegt hjartadrep (MI), nýlegt heilablóðfall (stroke) eða staðfestur sjúkdómur í útlægum slagæðum* CAPRIE rannsóknin tók til 19.185 sjúklinga sem höfðu æðakölkunarsjúkdóm sem gerði vart við sig með nýlegu hjartadrep ( $<35$  dagar), nýlegri heilablóðþurrð (á milli 7 daga og 6 mánaða) eða staðfestum sjúkdómi í útlægum slagæðum (PAD). Sjúklingarnir voru af handahófi settir á klópidógrei 75 mg/dag eða acetýlsalicýlsýru 325 mg/dag og var þeim fylgt eftir í 1 til 3 ár. Í undirhópi sjúklinga með hjartadrep fengu flestir sjúklinganna acetýlsalicýlsýru fyrstu dagana eftir brátt hjartadrep.

Klópidógrei lækkaði marktækt tíðni nýrra áfalla vegna blóðþurrðar (samsettur endapunktur var hjartadrep, heilablóðþurrð og dauði af völdum æðasjúkdóma) í samanburði við acetýlsalicýlsýru. Í greiningu samkvæmt meðferðaráætlun (intention to treat) komu fram 939 áföll hjá klópidógrei hópnum og 1.020 áföll hjá þeim sem fengu acetýlsalicýlsýru (minnkun á hlutfallslegri áhættu (RRR) um 8,7% [95% CI: 0,2 til 16,4];  $p=0,045$ ) sem samsvarar, 10 [CI: 0 til 20] fleiri sjúklingar þar sem komið er í veg fyrir nýtt blóðþurrðar áfall fyrir hverja 1.000 sjúklinga sem meðhöndlaðir eru í 2 ár. Greining á heildardánartíðni, sem síðari endapunkti sýndi ekki marktækan mun á milli klópidógreis (5,8%) og acetýlsalicýlsýru (6,0%).

Við greiningu undirhóps með því að skilgreina sjúkdómsástand (hjartadrep, heilablóðþurrð og sjúkdómur í útlægum slagæðum) virtist ávinningurinn vera mestur (marktækur munur næst við  $p=0,003$ ) hjá sjúklingum sem tóku þátt vegna sjúkdóma í útlægum slagæðum (sérstaklega þeim sem einnig höfðu sögu um hjartadrep) (minnkun á hlutfallslegri áhættu = 23,7%; CI: 8,9 til 36,2) og minni (ómarktækt borið saman við acetýlsalicýlsýru) hjá sjúklingum sem fengu heilaáföll (minnkun á hlutfallslegri áhættu = 7,3%; CI: - 5,7 til 18,7 [ $p=0,258$ ]). Hjá sjúklingum sem þátt tóku í rannsókninni eingöngu vegna nýlegs hjartadreps var klópidógrei tölulega lakara, en þó var ekki marktækur munur miðað við acetýlsalicýlsýru (minnkun á hlutfallslegri áhættu = -4,0%; CI: -22,5 til 11,7 [ $p=0,639$ ]). Að auki benti greining á undirhópi eftir aldri til þess að ávinningur klópidógreis hjá sjúklingum yfir 75 ára aldri væri minni en fram kom hjá sjúklingum  $\leq 75$  ára aldri.

Þar sem CAPRIE rannsóknin var ekki gerð til þess að meta árangur innan einstakra undirhópa, er ekki ljóst hvort munur á minnkun hlutfallslegrar áhættu þar er raunverulegur eða afleiðing tilviljana.

### *Brátt kransæðaheilkenni*

CURE rannsóknin tók til 12.562 sjúklinga sem höfðu brátt kransæðaheilkenni án ST-hækkunar (hvikul hjartaöng eða hjartadrep án Q-takka-myndunar) og höfðu fengið brjóstverki eða einkenni sem einkenna blóðþurrð innan 24 klst. Sjúklingar þurftu að vera með annaðhvort breytingar á hjartalínuriti sem samræmdust nýrri blóðþurrð eða hækkuð hjartaensím eða trópónín I eða T sem voru a.m.k. tvisvar sinnum hærrí en eðlileg efri mörk. Sjúklingar fengu handahófskennt klópidógrei (300 mg hleðsluskammt fylgt eftir með 75 mg/dag,  $N=6.259$ ) eða lyfleysu ( $N=6.303$ ), bæði gefin samtímis acetýlsalicýlsýru (75-325 mg einu sinni á dag) og aðra hefðbundna meðferð. Sjúklingar voru meðhöndlaðir í allt að eitt ár. Í CURE fengu 823 (6,6%) sjúklingar samhliða meðferð með GPIIb/IIIa viðtakahemli. Yfir 90% sjúklinga fengu heparín og hlutfallsleg blæðingartíðni klópidógreis og lyfleysu breyttist ekki marktækt við samhliða heparínmeðferð.

Fjöldi sjúklinga sem fengu fyrsta endapunkt [dauðsfall vegna hjarta- og æðakerfis, hjartadrep eða heilablóðfall] var 582 (9,3%) í klópidógrei meðferðarhópnum og 719 (11,4%) í lyfleysuhópnum, 20% hlutfallsleg áhættulækkun (95% CI 10%-28%;  $p=0,00009$ ) fyrir klópidógrei meðhöndlaða hópinn (17% hlutfallsleg áhættulækkun hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með varúð, 29% þegar þeir gengust undir kransæðavíkkun (PTCA) með eða án stoðnetsgræðslu og 10% þegar þeir gengust undir

kransæðarhjáveituaðgerð (CABG)). Komið var í veg fyrir ný hjarta- og æðakerfisáfall (fyrsta endapunktur) með hlutfallslegri áhættulækkun upp á 22% (CI: 8,6, 33,4), 32% (CI: 12,8, 46,4), 4% (CI: -26,9, 26,7), 6% (CI: -33,5, 34,3) og 14% (CI: -31,6, 44,2), yfir 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 og 9-12 mánaða rannsóknartímabil, í þessari röð. Lengra meðferðartímabil en 3 mánuðir jók ekki enn frekar ávinning klópidógreis acetýlsalicýlsýruhápsins, en hættan á blæðingum var enn til staðar (sjá kafla 4.4).

Notkun klópidógreis í CURE rannsókninni fylgdi minni þörf fyrir segaleysandi meðferð (RRR = 43,3%; CI: 24,3%, 57,5%) og GPIIb/IIIa hemla (RRR = 18,2%; CI: 6,5%, 28,3%).

Fjöldi sjúklinga sem fengu samsetta endapunktinn (dauðsfall vegna hjarta- og æðakerfis, hjartadrep, heilablóðfall eða endurtekna blóðþurrð) var 1.035 (16,5%) í klópidógrei meðferðarhópnum og 1.187 (18,8%) í lyfleysuhópnum, 14% hlutfallsleg áhættulækkun (95% CI af 6%-21%; p=0,0005) fyrir klópidógrei meðhöndlaða hópinn. Þessi ávinningur fólst aðallega í tölfræðilega marktækri lækkun á tíðni hjartadreps [287 (4,6%) í klópidógrei meðhöndlaða hópnum og 363 (5,8%) í hópnum sem meðhöndlaður var með lyfleysu]. Það voru engin sjáanleg áhrif á tíðni endurinnlagnar á sjúkrahús vegna hvikullar hjartaangar.

Niðurstöðurnar sem fengust úr þýði með mismunandi einkenni (t.d. hvikula hjartaöng eða hjartadrep án Q-takka-myndunar, lág til há áhættugildi, sykursýki, þörf fyrir æðaaðgerð, aldur, kyn, o.s.frv.) voru í samræmi við niðurstöður frumgreininga. Sérstaklega er vert að benda á að í *post-hoc* greiningu á 2.172 sjúklingum (17% af heildar CURE þýðinu), sem gengust undir stoðnetsísetningu (Stent-CURE), leiddu gögnin í ljós að klópidógrei, samanborið við lyfleysu, sýndi marktæka minnkun á hlutfallslegri áhættu um 26,2% klópidógrei í hag fyrir samsetta endapunktinn (co-primary endpoint - dauðsfall vegna hjarta- og æðakerfis, hjartadrep, heilablóðfall) og einnig marktæka minnkun á hlutfallslegri áhættu um 23,9% fyrir annan samsetta endapunktinn (second co-primary endpoint - dauðsfall vegna hjarta- og æðakerfis, hjartadrep, heilablóðfall eða endurtekna blóðþurrð). Auk þess sem mat á öryggi klópidógreis hjá þessum undirhópi sjúklinga gaf niðurstöður í samræmi við heildarniðurstöður rannsóknarinnar.

Ávinningurinn sem sást með klópidógrei var óháður öðrum bráðum og langtíma hjarta- og æðakerfismeðferðum (svo sem heparíni/heparíni með lágum sameindarþunga, GPIIb/IIIa hemlum, fitulækkandi lyfjum, beta-blokkum og ACE-hemlum). Virkni klópidógreis sást óháð skammti acetýlsalicýlsýru (75-325 mg einu sinni á sólarhring).

Öryggi og virkni klópidógreis hafa verið metin með tveimur slembiröðuðum, tvíblindum samanburðarrannsóknnum með lyfleysu hjá sjúklingum með brátt hjartadrep með ST-hækkun: CLARITY og COMMIT.

CLARITY rannsóknin náði til 3.491 sjúklinga, sem ráðgert var að setja í segaleysandi lyfjameðferð innan 12 klst. eftir að brátt hjartadrep með ST-hækkun kom fram. Sjúklingarnir fengu annaðhvort klópidógrei (300 mg hleðsluskammt og síðan 75 mg á sólarhring, n=1752) eða lyfleysu (n=1739), hvoru tveggja samhliða acetýlsalicýlsýru (150 til 325 mg hleðsluskammt og síðan 75 til 162 mg á sólarhring), segaleysandi lyfi og heparíni þegar það átti við. Fylgst var með sjúklingunum í 30 daga. Fyrsti endapunktur var þegar slagæðastífla kom fram á æðamynd fyrir útskrift eða dauði eða endurtekið hjartadrep fyrir kransæðamyndatöku. Fyrsti endapunktur hjá sjúklingum sem fóru ekki í æðamyndatöku, var dauði eða endurtekið hjartadrep innan 8 daga eða áður en sjúklingur útskrifaðist af sjúkrahúsi. 19,7% sjúklingaþýðisins voru konur og 29,9% sjúklinganna voru ≥ 65 ára. Alls fengu 99,7% sjúklinganna meðferð með segaleysandi lyfjum (68,7% fíbrín sértæk, 31,1% fíbrín ósértæk), 89,5% heparín, 78,7% beta-blokka, 54,7% ACE hemla og 63% statin.

Fimmtán hundruðustu (15,0%) sjúklinganna í klópidógrei hópnum og 21,7% í lyfleysuhópnum náðu fyrsta endapunkti, sem gefur til kynna 6,7% heildarfækkun og 36% minni líkur klópidógrei í vil (95% CI: 24-47%; p<0,001) aðallega tengt fækkun stífla í slagæðum. Þessi jákvæðu áhrif voru þau sömu innan allra fyrirfram skilgreindra undirflokka sjúklinga án tillits til aldurs eða kyns, staðsetningu hjartadreps og tegund segaleysandi lyfs eða heparíns sem notað var.

COMMIT rannsóknin, sem hönnuð var í 2x2 þáttasnið (factorial design) náði til 45.852 sjúklinga sem komu innan 24 klst. frá því einkenni um hjartadrep komu fram og hjartarafrit staðfesti óeðlilega starfsemi (t.d. ST-hækkun, ST-lækkun eða vinstra greinrof). Sjúklingum var gefið klópidógrel (75 mg/sólarhring, n=22.961) eða lyfleysa (n=22.891), samhliða acetylsalicýlsýru (162 mg/sólarhring) í 28 daga eða þar til þeir voru útskrifaðir af sjúkrahúsi.

Samsettir endapunktur voru dauði af hvaða orsök sem er og endurtekið hjartadrep, heilablóðfall eða dauði. 27,8% sjúklingaþýðisins voru konur, 58,4% sjúklinga voru  $\geq 60$  ára (26%  $\geq 70$  ára) og 54,5% sjúklinga fengu meðferð með fibrínleysa.

Klópidógrel lækkaði marktækt hlutfallslega áhættu á dauða af hvaða völdum sem er um 7% ( $p=0,029$ ) og hlutfallslega áhættuna á endurteknu hjartadrepi, heilablóðfalli eða dauða um 9% ( $p=0,002$ ), sem gefur til kynna raunminnkun um 0,5% og 0,9% talið í sömu röð. Þessi jákvæðu áhrif voru þau sömu án tillits til aldurs, kyns eða meðferðar með eða án fibrínleysandi lyfjum og kom fram innan 24 klst.

#### *Meðferð með minna öflugum (de-escalated) P2Y<sub>12</sub> hemli við bráðu kransæðaheilkenni*

Skipti úr öflugri P2Y<sub>12</sub> viðtakahemli í klópidógrel ásamt aspirín eftir bráðafasa bráðs kransæðaheilkennis voru metin í tveimur slembuðum rannsóknum styrktum af rannsakanda – TOPIC og TROPICAL-ACS – ásamt klínískum niðurstöðum.

Klínískur ávinningur sem kom fram í lykilrannsóknum með ticagrelor og prasugrelí sem eru öflugri P2Y<sub>12</sub> hemlar tengist marktækri lækkun endurtekinna blóðþurrðartilvika (þ.m.t. bráðum og meðalbráðum blóðtappa í æðastoðneti, hjartadrepi og bráðum enduræðunaraðgerðum). Enda þótt samræmi væri á ávinningi varðandi blóðþurrð allt fyrsta árið varð frekari minnkun endurtekinna blóðþurrðartilvika eftir brátt kransæðaheilkenni fyrstu dagana eftir að meðferð hófst. Aftur á móti sýndu eftirgreiningar tölfræðilega marktæka aukningu á blæðingarhættu með öflugri P2Y<sub>12</sub> hemlunum aðallega í viðhaldsfasanum fyrstu mánuðina eftir brátt kransæðaheilkenni. TOPIC og TROPICAL-ACS rannsóknirnar voru gerðar til þess að kanna hvernig mætti draga úr blæðingu ásamt því að viðhalda verkun.

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

Þessi slembaða, opna rannsókn tók til sjúklinga með brátt kransæðaheilkenni sem þurfa að gangast undir kransæðavíkkun. Sjúklingar sem fengu aspirín og öflugri P2Y<sub>12</sub> hemla og voru án aukaverkana eftir einn mánuð voru látnir skipta yfir í fasta skammtasamsetningu af aspiríní ásamt klópidógrelí (de-escalated) DAPT (dual antiplatelet therapy) eða halda áfram fyrri lyfjameðferð (óbreytt DAPT).

Greining var gerð hjá alls 645 af 646 sjúklingum með hjartadrep með ST-hækkun (STEMI) eða hjartadrep án ST-hækkunar (NSTEMI) eða hvikula hjartaöng ((de-escalated) DAPT (n=322); óbreytt DAPT (n=323)). Eftirfylgni var með 316 sjúklingum í eitt ár (98,1%) hjá (de-escalated) DAPT hópnum og 318 sjúklingum (98,5%) sem fengu óbreytt DAPT. Miðgildi eftirfylgni fyrir báða hópana var 359 dagar. Eiginleikar hópanna tveggja sem voru rannsakaðir voru svipaðir.

Aðalniðurstöður voru dauðsföll af völdum hjarta- og æðasjúkdóma, slag, bráð enduræðunaraðgerð og BARC (Bleeding Academic Research Consortium) blæðing  $\geq 2$  einu ári eftir brátt kransæðaheilkenni sem komu fram hjá 43 sjúklingum (13,4%) hjá (de-escalated) DAPT hópnum og hjá 85 sjúklingum (26,3%) sem fengu óbreytt DAPT ( $p<0,01$ ). Þessi tölfræðilega marktæki munur var aðallega vegna færri blæðingartilvika, ekki var greint frá mun á blóðþurrðarendapunktum ( $p=0,36$ ) en BARC  $\geq 2$  blæðing kom sjaldnar fram hjá (de-escalated) DAPT hópnum (4,0%) á móti 14,9% hjá þeim sem fengu óbreytt DAPT ( $p<0,01$ ). Blæðingartilvik skilgreind sem öll BARC komu fram hjá 30 sjúklingum (9,3%) hjá (de-escalated) DAPT hópnum og hjá 76 sjúklingum (23,5%) sem fengu óbreytt DAPT ( $p<0,01$ ).

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

Þessi slembaða, opna rannsókn tók til 2.610 sjúklinga jákvæðra m.t.t. lífmerkja (biomarkers) bráðs kransæðaheilkennis eftir vel heppnaða kransæðavíkkun. Sjúklingum var slembiraðað og fengu annaðhvort prasugrel 5 eða 10 mg/sólarhring (daga 0-14) (n=1.306) eða prasugrel 5 eða 10 mg/sólarhring (daga 0-7) og fengu síðan minna öfluga hemilinn klópidógrel 75 mg/sólarhring (daga

8-14) (n=1.304) ásamt acetylsalicylsýru (<100 mg/sólarhring). Á fjórtánda degi var gert próf á starfsemi blóðflagna. Þeir sjúklingar sem fengu eingöngu prasugrel héldu áfram á prasugreli í 11,5 mánuði.

Sjúklingar sem fengu minna öflugan hemil gengust undir prófun á hávirkni blóðflögum (high on-treatment platelet reactivity, HPR). Ef HPR var  $\geq 46$  einingar voru sjúklingar aftur látnir fá prasugrel 5 eða 10 mg/sólarhring í 11,5 mánuði; ef HPR var <46 einingar héldu sjúklingar áfram að fá klópídógrei 75 mg/sólarhring í 11,5 mánuði. Í hópnum sem fékk minna öflugan hemil og fylgst var með voru því sjúklingar annaðhvort á prasugreli (40%) eða klópídógreli (60%). Allir sjúklingarnir héldu áfram að fá aspirín og var fylgt eftir í eitt ár.

Aðalendapunkturinn (sameinuð tíðni dauðsfalla af völdum hjarta- og æðasjúkdóma, hjartadreps, slags og BARC blæðinga stig  $\geq 2$  eftir 12 mánuði) var náð og sýndi að áhrifin voru ekki lakari. Tilvik komu fram hjá 95 sjúklingum (7%) í hópnum sem fékk minna öflugan hemil og 118 sjúklingum (9%) í viðmiðunarhópnum (p ekki lakara=0,0004). Hjá þeim sem fengu minna öflugan hemil varð ekki aukning á sameinaðri hættu á blóðþurrðartilvikum (2,5% hjá þeim sem fengu minna öflugan hemil á móti 3,2% í viðmiðunarhópnum; p ekki lakara =0,0115) og ekki heldur varðandi lykilaukaendapunkturinn fyrir BARC blæðingu  $\geq 2$  ((5%) hjá þeim sem fengu minna öflugan hemil á móti 6% hjá viðmiðunarhópnum (p=0,23)). Heildartíðni allra blæðingartilvika (BARC flokkur 1 til 5) var 9% (114 tilvik) hjá hópnum sem fékk minna öflugan hemil á móti 11% (137 tilvik) í viðmiðunarhópnum (p=0,14).

*DAPT við bráðri minniháttar heilablóðþurrð eða miðlungsmikilli/mikilli hættu á skammvinnu blóðþurrðarkasti í heila*

DAPT ásamt klópídógreli og acetylsalicylsýru sem fyrirbyggjandi meðferð við heilaslagi í kjölfarið á bráðri minniháttar heilablóðþurrð eða miðlungsmikilli/mikilli hættu á skammvinnu blóðþurrðarkasti í heila hefur verið metin í tveimur slembuðum rannsóknum styrktum af rannsakanda – CHANCE og POINT – ásamt klínískum niðurstöðum um öryggi og verkun.

*CHANCE (Clopidogrel in High-risk patients with Acute Non-disabling Cerebrovascular Events)*

Þessi slembaða, tvíblinda, fjölsetra klíníska samanburðarrannsókn með lyfleysu tók til 5.170 kínverskra sjúklinga með brátt skammvinnu blóðþurrðarkast í heila (ABCD2  $\geq 4$  stig) eða brátt minniháttar heilaslag (NIHSS  $\leq 3$  stig). Sjúklingar í báðum hópum fengu acetylsalicylsýru opið (open-label) á degi 1 (þar sem skammtar voru á bilinu 75 til 300 mg samkvæmt ákvörðun læknis sem sá um meðferðina). Sjúklingum sem var slembiraðað í klópídógrei–acetylsalicylsýru hópinn fengu 300 mg hleðsluskammt af klópídógreli á degi 1, fylgt eftir með 75 mg skammti af klópídógreli á dag á degi 2 til 90 og 75 mg skammt af acetylsalicylsýru á dag á degi 2 til 21. Sjúklingum sem var slembiraðað í acetylsalicylsýru hópinn fengu lyfleysuútgáfu af klópídógreli á degi 1 til 90 og 75 mg skammt af acetylsalicylsýru á dag á degi 2 til 90.

Meginniðurstaða verkunar voru öll ný tilfelli heilaslags (blóðþurrðar- og blæðingaslag) fyrstu 90 dagana eftir bráða minniháttar heilablóðþurrð eða mikla hættu á skammvinnu blóðþurrðarkasti í heila. Þetta kom fyrir hjá 212 sjúklingum (8,2%) í klópídógrei–acetylsalicylsýru hópnum samanborið við 303 sjúklinga (11,7%) í hópnum sem fékk acetylsalicylsýru (áhættuhlutfall, 0,68; 95% öryggisbil [CI], 0,57 til 0,81; P<0,001). Heilablóðþurrð kom fram hjá 204 sjúklingum (7,9%) í klópídógrei–acetylsalicylsýru hópnum samanborið við 295 (11,4%) í hópnum sem fékk acetylsalicylsýru (áhættuhlutfall, 0,67; 95% öryggisbil, 0,56 til 0,81; P<0,001). Blæðingarslag kom fram hjá 8 sjúklingum í hvorum rannsóknarhóp fyrir sig (0,3% í hvorum hópi). Miðlungsmikil til alvarleg blæðing kom fram hjá sjö sjúklingum (0,3%) í klópídógrei–acetylsalicylsýru hópnum og hjá átta (0,3%) í hópnum sem fékk acetylsalicylsýru (P = 0,73). Tíðni allra blæðinga var 2,3% í klópídógrei–acetylsalicylsýru hópnum samanborið við 1,6% í hópnum sem fékk acetylsalicylsýru (áhættuhlutfall, 1,41; 95% öryggisbil, 0,95 til 2,10; P = 0,09).

*POINT (Platelet-Oriented Inhibition in New TIA and Minor Ischemic Stroke)*

Þessi slembaða, tvíblinda, fjölsetra klíníska samanburðarrannsókn með lyfleysu tók til 4.881 alþjóðlegs sjúklings með brátt skammvinnu blóðþurrðarkast í heila (ABCD2  $\geq 4$  stig) eða minniháttar heilaslag (NIHSS  $\leq 3$  stig). Allir sjúklingar í báðum hópum fengu acetylsalicylsýru opið á degi 1 til 90



(50-325 mg samkvæmt ákvörðun læknis sem sá um meðferðina). Sjúklingum sem var slembiraðað í klópidógreiðingunni fengu 600 mg hleðsluskammt af klópidógreiðingunni á degi 1, fylgt eftir með 75 mg skammti af klópidógreiðingunni á dag á degi 2 til 90. Sjúklingum sem var slembiraðað í lyfleysuhópin fengu lyfleysuútgáfu af klópidógreiðingunni á degi 1 til 90.

Meginniðurstaða verkunar voru samsettur þættir alvarlegra blóðþurrðartilvika (heilablóðþurrð, hjartadrep eða dauðsfall vegna æðablóðþurrðar) á degi 90. Þetta kom fram hjá 121 sjúklingi (5,0%) sem fengu klópidógreiðingunni ásamt acetylsalicylsýru samanborið við 160 sjúklinga (6,5%) sem fengu eingöngu acetylsalicylsýru (áhættuhlutfall, 0,75; 95% öryggisbil, 0,59 til 0,95; P = 0,02).

Aukaniðurstaða með tilliti til heilablóðþurrðar kom fram hjá 112 sjúklingum (4,6%) sem fengu klópidógreiðingunni ásamt acetylsalicylsýru samanborið við 155 sjúklinga (6,3%) sem fengu acetylsalicylsýru eingöngu (áhættuhlutfall, 0,72; 95% öryggisbil, 0,56 til 0,92; P = 0,01). Meginniðurstaða varðandi öryggi vegna alvarlegrar blæðingar kom fram hjá 23 af 2.432 sjúklingum (0,9%) sem fengu klópidógreiðingunni ásamt acetylsalicylsýru og hjá 10 af 2.449 sjúklingum (0,4%) sem fengu eingöngu acetylsalicylsýru (áhættuhlutfall, 2,32; 95% öryggisbil, 1,10 til 4,87; P = 0,02). Væg blæðing kom fram hjá 40 sjúklingum (1,6%) sem fengu klópidógreiðingunni ásamt acetylsalicylsýru og hjá 13 (0,5%) sem fengu eingöngu acetylsalicylsýru (áhættuhlutfall, 3,12; 95% öryggisbil, 1,67 til 5,83; P < 0,001).

#### CHANCE og POINT greining með tilliti til tíma

Enginn ávinningur með tilliti til verkunar var af því að halda DAPT áfram lengur en 21 dag. Greining með tilliti til tíma var gerð á dreifingu alvarlegra blóðþurrðartilvika og alvarlegra blæðinga samkvæmt úthlutaðri meðferð til að kanna skammtímanotkun DAPT.

Tafla 1- Dreifing alvarlegra blóðþurrðartilvika og alvarlegra blæðinga með tilliti til tíma samkvæmt úthlutaðri meðferð í CHANCE og POINT

Niðurstöður úr CHANCE og POINT	Úthlutað meðferð	Fjöldi tilvika			
		Samtals	Vika 1	Vika 2	Vika 3
Alvarleg blóðþurrðartilvik	acetylsalicylsýra (n=5.035)	458	330	36	21
	klópidrógel+ acetylsalicylsýra (n=5.016)	328	217	30	14
	Mismunur	130	113	6	7
Alvarleg blæðing	acetylsalicylsýra (n=5.035)	18	4	2	1
	klópidrógel+ acetylsalicylsýra (n=5.016)	30	10	4	2
	Mismunur	-12	-6	-2	-1

#### Gáttatif

Sjúklingar sem voru með gáttatif og með a.m.k. einn áhættuþátt fyrir æðasjúkdómum tóku þátt í ACTIVE-W og ACTIVE-A rannsóknum sem eru aðskildar rannsóknir í ACTIVE rannsóknar-áætluninni. Samkvæmt inntökuviðmiðum voru sjúklingar skráðir í ACTIVE-W ef meðferð með K-vítamín hemlum (VKA) (eins og warfarín) kom til greina. Í ACTIVE-A rannsóknina voru skráðir sjúklingar sem ekki var hægt að gefa K-vítamín hemla vegna þess að meðferðin hentaði þeim ekki eða þeir afþökkuðu meðferð.

ACTIVE-W rannsóknin sýndi fram á að meðferð með K-vítamín hemli væri áhrifaríkari en meðferð með klópidógreiðingunni og acetylsalicylsýru.

Í ACTIVE-A rannsókninni (N=7.554), sem var fjölsetra, slembiröðuð, tvíblind samanburðarrannsókn, var borin saman meðferð með klópidógreiðingunni 75 mg/sólarhring ásamt acetylsalicylsýru (N=3.772) og meðferð með lyfleysu ásamt acetylsalicylsýru (N=3.782). Ráðlagður dagsskammtur acetylsalicylsýru var 75 til 100 mg/sólarhring. Sjúklingarnir voru meðhöndlaðir í allt að 5 ár.

Sjúklingarnir, sem voru slembivaldir í ACTIVE rannsóknina, voru með staðfest gáttatif, þ.e., annaðhvort langvinnt gáttatif eða höfðu fengið gáttatif a.m.k. tvisvar á síðustu 6 mánuðum og voru a.m.k. með einn af eftirfarandi áhættuþáttum:  $\geq 75$  ára eða 55 til 75 ára og annaðhvort með sykursýki sem krafðist lyfjameðferðar eða staðfesta sögu um hjartadrep eða staðfestan kransæðasjúkdóm; voru á meðferð við háþrýstingi; höfðu áður fengið heilablóðfall; skammvinnt blóðþurrðarkast (TIA) eða blóðtappa í slagæð utan miðtaugakerfis, vanstarfsemi vinstri slegils með útfalli vinstra slegils  $< 45\%$  eða staðfestan útlægan æðasjúkdóm. Meðalskor á mælikvarða á áhættu fyrir heilablóðfalli, CHADS<sub>2</sub>, var 2,0 (á bilinu 0-6).

Aðalskilyrði fyrir útilokun á þátttöku í rannsókninni voru staðfest greining á magasári á síðustu 6 mánuðum; saga um blæðingu innan höfuðkúpu; veruleg blóðflagnafæð (blóðflagnafjöldi  $< 50 \times 10^9/l$ ); þörf fyrir klópidógrei eða segavarnarlyf til inntöku (oral anticoagulants (OAC)); eða óþol fyrir öðru hvoru þessara tveggja efna.

Sjöttú og þrjú prósent (73%) sjúklinga sem skráðir voru í ACTIVE-A rannsóknina gátu ekki fengið K-vítamín hemla að mati læknis, voru ekki færir um að fylgja eftirlitsáætlun með INR (international normalised ratio) höfðu tilhneigingu til dettni eða höfuðáverka eða voru í sérstaklega mikilli blæðingarhættu; hjá 26% sjúklinga var ákvörðun læknis byggð á því að sjúklingur vildi ekki taka K-vítamín hemla.

Konur voru 41,8% af þýði sjúklinga. Meðalaldur var 71 ár, 41,6% sjúklinga voru  $\geq 75$  ára. Alls voru 23,0% sjúklinganna á lyfi við hjartsláttartruflunum, 52,1% á beta-blokka, 54,6% á ACE hemli og 25,4% á blóðfitulækkandi lyfi (statíni).

Fjöldi sjúklinga sem náðu fyrsta endapunkti (tími fram að fyrsta heilablóðfalli, hjartadrepi, blóðtappa í slagæð utan miðtaugakerfis eða dauða af völdum æðasjúkdóma) var 832 (22,1%) í hópnum sem fékk klópidógrei ásamt acetylsalicylsýru og 924 (24,4%) í hópnum sem fékk lyfleysu ásamt acetylsalicylsýru (hlutfallsleg áhættuminnkun var 11,1%; 95% CI af 2,4 til 19,1%;  $p=0,013$ ), aðallega vegna mikillar lækkunar á tíðni heilablóðfalls. Heilablóðfall kom fyrir hjá 296 (7,8%) sjúklingum sem fengu klópidógrei ásamt acetylsalicylsýru og 408 (10,8%) sjúklingum sem fengu lyfleysu ásamt acetylsalicylsýru (hlutfallsleg áhættuminnkun, 28,4%; 95% CI, 16,8% til 38,3%;  $p=0,00001$ ).

### Börn

Í rannsókn á stigvaxandi skömmtum hjá 86 nýburum eða ungbörnum allt að 24 mánaða aldri, sem voru í hættu á segamyndun (PICOLO), var klópidógrei metið í vaxandi skömmtum 0,01; 0,1 og 0,2 mg/kg hjá nýburum og ungbörnum og 0,15 mg/kg eingöngu hjá nýburum. Meðalhömlun við 0,2 mg/kg skammt var 49,3 % (5 $\mu$ M ADP-virkjuð samloðun blóðflagna) sem var sambærilegt við töku fullorðinna á Clopidogrel Zentiva 75 mg/sólarhring.

Í slembaðri, tvíblindri rannsókn með samhliða hópnum (CLARINET) tóku 906 börn þátt (nýburar og ungbörn) með bláma vegna meðfædds hjartasjúkdóms, sem höfðu gengist undir hjáveituaðgerð milli útæðablóðrásar og lungnablóðrásar til að draga úr einkennum (palliative surgery). Börnunum var slembiraðað til að fá 0,2 mg/kg klópidógrei ( $n=467$ ) eða lyfleysu ( $n=439$ ) til viðbótar við þá grunnmeðferð sem þau voru á, þangað til framhaldsaðgerð (second stage surgery) var gerð. Meðaltími frá hjáveituaðgerð að fyrstu gjöf rannsóknarlyfsins var 20 dagar. Um það bil 88% sjúklinganna fengu acetylsalicylsýru samhliða (á bilinu 1 til 23 mg/kg/sólarhring). Enginn marktækur munur var milli hópanna með tilliti til samsetta aðalendapunktsins sem var andlát, blóðsegamyndun í hjáveitu eða inngríp sem tengdist hjarta áður en börnin náðu 120 daga aldri eftir atvik sem greint var sem segamyndun (89 [19,1%] í hópnum sem fékk klópidógrei og 90 [20,5%] í lyfleysuhópnum) (sjá kafla 4.2). Blæðing var algengasta aukaverkunin sem greint var frá, bæði í hópnum sem fékk klópidógrei og lyfleysuhópnum, hinsvegar var ekki marktækur munur á tíðni blæðinga milli hópanna. Í langtíma öryggis eftirfylgni rannsóknarinnar fengu 26 sjúklingar, sem ennþá höfðu hjáveitu við eins árs aldur, klópidógrei allt að 18 mánaða aldri. Ekkert nýtt kom fram varðandi öryggi meðan á þessari langtíma eftirfylgni stóð.

Í CLARINET og PICOLO rannsóknunum var notuð sérútbúin klópidógrel lausn. Í aðgengisrannsókn hjá fullorðnum var frásog helsta umbrotsefnisins í blóðrás (óvirkt) álfka mikið og aðeins hraðara fyrir sérútbúnu klópidógrel lausnina en fyrir skráðu töfluna.

## 5.2 Lyfjahvörf

### Frásog

Eftir staka og endurtekna 75 mg skammta á sólarhring, til inntöku, frásogast klópidógrel hratt. Meðalhámarksþéttni óbreytts klópidógreis í plasma (u.þ.b. 2,2-2,5 ng/ml eftir stakan 75 mg skammt til inntöku) næst u.þ.b. 45 mínútum eftir inntöku. Frásog er a.m.k. 50% miðað við útskilnað umbrotsefna klópidógreis í þvagi.

### Dreifing

Klópidógrel og (óvirkt) aðalumbrotsefni þess bindast plasmapróteinum manna *in vitro* á afturkræfan hátt (98% og 94% hvort um sig). Bindingin er ómettanleg *in vitro* á breiðu þéttibili.

### Umbrot

Klópidógrel umbrotnar að mestu leyti í lifrinni. *In vitro* og *in vivo* umbrotnar klópidógrel eftir tveim meginumbrotsferlum: Annað ferlið er hvatað af esterösum, en það leiðir til hydrólýsu yfir í óvirka karboxýlsýruafleiðu (85% af umbrotsefnum í blóði) og hitt er hvatað af mörgum cýtókróm P450 ensímum. Klópidógrel umbrotnar fyrst í 2-oxó-klópidógrel millistigsumbrotsefni. Áframhaldandi umbrot 2-oxó-klópidógreis millistigsumbrotsefnisins leiðir til myndunar virka umbrotsefnisins sem er tíól-afleiða af klópidógreli. Virka umbrotsefnið er aðallega myndað af CYP2C19 með hjálp nokkurra annarra CYP ensíma, þar á meðal CYP1A2, CYP2B6 og CYP3A4. Virka tíól-umbrotsefnið, sem hefur verið einangrað *in vitro*, binst hratt og óafturkræft við viðtaka blóðflagna og hamlar því samloðun blóðflagna.

Hámarksþéttni ( $C_{max}$ ) virka umbrotsefnisins er tvöfalt hærri eftir gjöf staks 300 mg hleðsluskammts af klópidógreli en eftir gjöf 75 mg viðhaldsskammts í 4 sólarhringa. Hámarksþéttni ( $C_{max}$ ) næst um það bil 30 til 60 mínútur eftir inntöku.

### Brotthvarf

Eftir inntöku á  $^{14}\text{C}$ -merktu klópidógreli hjá mönnum voru u.þ.b. 50% skilin út í þvagi og u.þ.b. 46% í saur 120 klukkustundum eftir inntöku. Eftir stakan 75 mg skammt til inntöku hefur klópidógrel helmingunartíma sem er u.þ.b. 6 klukkustundir. Helmingunartími brotthvarfs aðalumbrotsefnisins (óvirka) var 8 klukkustundir eftir einn skammt og einnig eftir endurtekna skammta.

### Lyfjaerfðafræði

CYP2C19 stuðlar að myndun bæði virka umbrotsefnisins og millistigsumbrotsefnisins 2-oxó-klópidógreis. Lyfhrif virks umbrotsefnis klópidógreis sem og hamlandi áhrif þess á blóðflögur, skv. *ex vivo* blóðsegaprófi eru breytileg eftir CYP2C19 arfgerð.

CYP2C19\*1 samsætan svarar til fullkomlega virks umbrots, á meðan CYP2C19\*2 og CYP2C19\*3 samsæturnar hafa ekki áhrif. CYP2C19\*2 og CYP2C19\*3 samsæturnar eru meginuppistaðan af samsætum með skerta virkni hjá einstaklingum af hvítum kynstofni (85%) og hjá Asíubúum (99%) með lélegt umbrot. Aðrar samsætur tengdar skertu eða engu umbroti eru sjaldgæfari m.a. CYP2C19\*4, \*5, \*6, \*7, og \*8. Hjá sjúklingi með lélegt umbrot eru tvær samsætur óvirkar samkvæmt skilgreiningunni hér að ofan. Birtar tíðnitölur fyrir CYP2C19 arfgerðir sem eru með lélegt umbrot eru um það bil 2% fyrir einstaklinga af hvítum kynstofni, 4% fyrir þeldökka og 14% fyrir Kínverja. Fáanleg eru próf sem ákvarða CYP2C19 arfgerð sjúklings.

Í víxlrannsókn hjá 40 heilbrigðum sjálfboðaliðum, sem skipt var í fjóra 10 manna hópa eftir virkni CYP2C19 umbrots (ofurhratt, verulegt, í meðallagi og lélegt), var lagt mat á lyfjahvörf og blóðflagna-svörun við meðferð með 300 mg af klópidógreli sem fylgt var eftir með 75 mg/sólarhring og meðferð með 600 mg sem fylgt var eftir með 150 mg/sólarhring, í 5 daga (við jafnvægi) hjá öllum þátttakendum.

Enginn verulegur munur kom fram á útsetningu fyrir virka umbrotsefninu og meðalhömlun á samloðun blóðflagna (IPA) hjá mismunandi hópum einstaklinga með ofurhratt, verulegt, í meðallagi og lélegt

CYP2C19 umbrot. Hjá þeim sem voru með lélegt umbrot minnkaði útsetning fyrir virka umbrotsefninu um 63% -71% samanborið við einstaklinga með verulegt umbrot. Eftir meðferðina með 300 mg/75 mg skömmtunum minnkaði blóðflöguhemjandi svar hjá einstaklingum með lélegt umbrot með meðalhömlun á samloðun blóðflagna (IPA 5 míkrom ADP) um 24% (24 klst.) og 37% (á degi 5) samanborið við einstaklinga með verulegt umbrot, um 39% (24 klst.) og 58% (á degi 5) og 37% (24 klst.) og 60% (á degi 5) hjá einstaklingum með í meðallagi mikið umbrot. Eftir meðferð hjá einstaklingum með lélegt umbrot sem fengu 600 mg/150 mg skammtinn var útsetning fyrir virka umbrotsefninu meiri en eftir meðferð með 300 mg/75 mg skammtinn. Auk þess mældist hömlun á samloðun blóðflagna (IPA) 32% (24 klst.) og 61% (á degi 5), sem var hærra en hjá einstaklingum með lélegt umbrot sem fengu meðferð með 300 mg/75 mg skömmtunum, og reyndist svipuð og hjá hinum CYP2C19 umbrotahópnum, sem fengu meðferð með 300 mg/75 mg skömmtunum. Viðeigandi skammtaáætlun fyrir þennan sjúklingahóp hefur ekki verið ákvörðuð í klínískum rannsóknum.

Í samræmi við niðurstöðurnar hér að ofan sýndi safngreining sem tók til sex rannsókna með 335 einstaklingum sem voru meðhöndlaðir með klópídógreli við jafnvægi, að útsetning fyrir virka umbrotsefninu minnkaði um 28% hjá þeim sem voru með í meðallagi mikið umbrot og um 72% hjá þeim sem voru með lélegt umbrot. Hins vegar minnkuðu hamlandi áhrif á blóðflögur (5 míkrom ADP) og mismunur á IPA var 5,9% og 21,4%, talið í sömu röð, samanborið við einstaklinga með verulegt umbrot.

Áhrif CYP2C19 arfgerðar á klínískar útkomur hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með klópídógreli hafa ekki verið metin í framsýnum, slembiröðuðum samanburðarrannsóknum. Nokkrar afturvirkar greiningar hafa verið gerðar til þess að meta áhrifin hjá sjúklingum, með þekkta arfgerð, sem voru meðhöndlaðir með klópídógreli: CURE (n=2721), CHARISMA (n=2428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1477), og ACTIVE-A (n=601), og jafnframt á nokkrum birtum hóprannsóknum.

Í TRITON-TIMI 38 og þremur af hóprannsóknunum (Collet, Sibbing, Giusti) var rannsóknarþýðið sem var annaðhvort með í meðallagi mikið umbrot eða lélegt umbrot, með hærri tíðni hjarta- og æðatilfella (dauði, hjartadrep og heilablóðfall) eða segamyndunar í stoðneti heldur en sjúklingar með verulegt umbrot.

Í CHARISMA og einni hóprannsókn (Simon) sást einungis hærri tíðni hjá einstaklingum með lélegt umbrot samanborið við sjúklinga með verulegt umbrot.

Í CURE, CLARITY, ACTIVE-A rannsóknunum og í einni hóprannsóknanna (Trenk), var tíðni tilvika ekki aukin miðað við umbrotsvirkni.

Engin þessara greininga var nægilega stór til að hægt væri að greina mismun á niðurstöðum varðandi einstaklinga með lélegt umbrot.

#### Sérstakir hópar

Lyfjahvörf virks umbrotsefnis klópídógrels eru ekki þekkt í eftirfarandi sérstöku hópum.

#### *Skert nýrnastarfsemi*

Eftir endurtekna 75 mg skammta af klópídógreli á sólarhring hjá einstaklingum með verulega nýrnasjúkdóma (kreatínín úthreinsun frá 5 til 15 ml/mín), var hömlun á ADP-virkjaðri samloðun blóðflagna minni (25%) en hjá heilbrigðum einstaklingum, hins vegar var lenging blæðingartímans svipuð og hjá heilbrigðum einstaklingum sem fengu 75 mg af klópídógreli á dag. Auk þess var klínískt þol gott hjá öllum sjúklingum.

#### *Skert lifrarstarfsemi*

Eftir endurtekna 75 mg skammta á sólarhring í 10 daga hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi var hömlun á ADP-virkjaðri samloðun blóðflagna svipuð og hjá heilbrigðum einstaklingum. Meðallenging blæðingartíma var einnig svipuð í hópnum tveimur.

### *Kynþáttur*

Algengi CYP2C19 samsætna sem leiða til í meðallagi mikils eða lítills CYP2C19 umbrots er mismunandi eftir kynþætti/þjóðerni (sjá Lyfjaerfðafræði). Takmarkaðar upplýsingar um Asíubúa eru til í birtum heimildum til að meta klínískt mikilvægi breytilegra arfgerða þessara CYP á klínískan árangur.

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Við aðrar rannsóknir en klínískar hjá rottum og baviönnum voru algengustu áhrifin sem fram komu breytingar á lifur. Þessi áhrif komu fram við skammta sem voru a.m.k. 25 föld sú þéttni sem kemur fram hjá mönnum sem fá klíníska skammtinn 75 mg/dag og voru afleiðing áhrifa á umbrotsensím í lifur. Engin áhrif á umbrotsensím í lifur komu fram hjá mönnum sem fengu klópidógrel í lækningalegum skömmtum.

Einnig var greint frá því að rottur og bavianar þoldu mjög stóra skammta af klópidógrel í illa í maga (magabólga, fleiður í maga og/eða uppköst).

Þegar klópidógrel var gefið músum í 78 vikur og rottum í 104 vikur greindust engin merki um krabbameinsvaldandi áhrif við skammta allt að 77 mg/kg á dag (sem er a.m.k. 25 föld sú þéttni sem fram kemur hjá mönnum sem fá klíníska skammtinn 75 mg/dag).

Klópidógrel hefur verið prófað í margvíslegum *in vitro* og *in vivo* rannsóknum á eituráhrifum á erfðaefni og sýndi engin eituráhrif.

Klópidógrel hafði engin áhrif á frjósemi hjá karl- eða kvenkyns rottum og olli hvorki vansköpun hjá rottum né kaninum. Þegar klópidógrel var gefið mjólkandi rottum olli það vægri seinkun á þroska afkvæmisins. Sértaekar lyfjahvarfarannsóknir framkvæmdar með geislamerktu klópidógrel í hafa sýnt að upphafsefnið eða umbrotsefni þess eru skilin út í mjólk. Því er ekki hægt að útiloka bein áhrif (væg eitrun) eða óbein áhrif (vont bragð af mjólkinni).

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

#### *Kjarni:*

Mannitól (E421)  
Makrógól 6000  
Örkristallaður sellulósi  
Hert laxerolía  
Lítið útskiptur hýdroxýprópýlsellulósi.

#### *Húðun:*

Hýprómellósi (E464)  
Laktósaeinhýdrat  
Tríacetín (E1518)  
Títan tvíoxíð (E171)  
Rautt járnnoxíð (E172).

#### *Gljái:*

Karnauba vax.

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### 6.3 Geymsluþol

3 ár.

### 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Í PVC/PVDC/álþynnupakkningum, geymið við lægri hita en 30°C.

Í álþynnupakkningum, engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

### 6.5 Gerð íláts og innihald

#### Clopidogrel Zentiva 75 mg filmuhúðaðar töflur

7, 14, 28, 30, 50, 84, 90 og 100 filmuhúðaðar töflur pakkað í PVC/PVDC/ál þynnupakkningar eða í álþynnupakkningar í pappaöskjum.

50 x1 filmuhúðuð tafla pökkuð í rifgataða stakskammta PVC/PVDC/ál- eða álþynnupakkningar eða í pappaöskjum.

#### Clopidogrel Zentiva 300 mg filmuhúðaðar töflur

Rifgataðar stakskammta álþynnupakkningar í pappaöskjum með 4 x 1, 10 x 1, 30 x 1 og 100 x 1 filmuhúðaðri töflu.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## 7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Zentiva k.s.

U kabelovny 130

102 37 Prague 10

Tékkland

## 8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

#### Clopidogrel Zentiva 75 mg filmuhúðaðar töflur

EU/1/08/465/001 - Öskjur með 14 filmuhúðuðum töflum í PVC/PVDC/ál þynnupakkningu

EU/1/08/465/002 - Öskjur með 14 filmuhúðuðum töflum í álþynnupakkningu

EU/1/08/465/003 - Öskjur með 28 filmuhúðuðum töflum í PVC/PVDC/ál þynnupakkningu

EU/1/08/465/004 - Öskjur með 28 filmuhúðuðum töflum í álþynnupakkningu

EU/1/08/465/005 - Öskjur með 30 filmuhúðuðum töflum í PVC/PVDC/ál þynnupakkningu

EU/1/08/465/006 - Öskjur með 30 filmuhúðuðum töflum í álþynnupakkningu

EU/1/08/465/007 - Öskjur með 50x1 filmuhúðuðum töflum í PVC/PVDC/ál þynnupakkningu

EU/1/08/465/008 - Öskjur með 50x1 filmuhúðuðum töflum í álþynnupakkningu

EU/1/08/465/009 - Öskjur með 84 filmuhúðuðum töflum í PVC/PVDC/ál þynnupakkningu

EU/1/08/465/010 - Öskjur með 84 filmuhúðuðum töflum í álþynnupakkningu

EU/1/08/465/011 - Öskjur með 90 filmuhúðuðum töflum í PVC/PVDC/ál þynnupakkningu

EU/1/08/465/012 - Öskjur með 90 filmuhúðuðum töflum í álþynnupakkningu

EU/1/08/465/013 - Öskjur með 100 filmuhúðuðum töflum í PVC/PVDC/ál þynnupakkningu

EU/1/08/465/014 - Öskjur með 100 filmuhúðuðum töflum í álþynnupakkningu

EU/1/08/465/018 - Öskjur með 7 filmuhúðuðum töflum í PVC/PVDC/ál þynnupakkningu

EU/1/08/465/019 - Öskjur með 7 filmuhúðuðum töflum í álþynnupakkningu

EU/1/08/465/021 - Öskjur með 50 filmuhúðuðum töflum í PVC/PVDC/ál þynnupakkningu

Clpidogrel Zentiva 300 mg filmuhúðaðar töflur

EU/1/08/465/015 - Öskjur með 4x1 filmuhúðaðri töflu í rifgataðri stakskammta álfynnu.

EU/1/08/465/016 - Öskjur með 30x1 filmuhúðaðri töflu í rifgataðri stakskammta álfynnu.

EU/1/08/465/017 - Öskjur með 100x1 filmuhúðaðri töflu í rifgataðri stakskammta álfynnu.

EU/1/08/465/020 - Öskjur með 10x1 filmuhúðaðri töflu í rifgataðri stakskammta álfynnu.

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR  
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 16. júlí 2008

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 17. desember 2012

**10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>

## VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**



## **A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

### Heiti og heimilisföng framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

- Clopidogrel Zentiva 75 mg filmuhúðaðar töflur

Sanofi Winthrop Industrie  
1, rue de la Vierge  
Ambarès & Lagrave  
F-33565 Carbon Blanc cedex  
Frakkland

Delpharm Dijon  
6, Boulevard de l'Europe  
F-21800 Quétigny  
Frakkland

S.C. Zentiva S.A.  
B-dul Theodor Pallady nr. 50, sector 3,  
032266 Bukarest  
Rúmernía

- Clopidogrel Zentiva 300 mg filmuhúðaðar töflur

Sanofi Winthrop Industrie  
1, rue de la Vierge  
Ambarès & Lagrave  
F-33565 Carbon Blanc cedex  
Frakkland

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem ábyrgur er fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í útprentuðum fylgiseðli.

## **B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Lyfið er lyfseðilsskylt.

## **C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku vefgáttinni.

## **D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

## **A. ÁLETRANIR**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### YTRI ASKJA

#### 1. HEITI LYFS

Clopidogrel Zentiva 75 mg filmhúðaðar töflur  
klópídógrei

#### 2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 75 mg af klópídógrei (sem hýdrógensúlfat).

#### 3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur einnig: herta laxerolíu og mjólkursykur. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

14 filmhúðaðar töflur  
28 filmhúðaðar töflur  
30 filmhúðaðar töflur  
50x1 filmhúðaðar töflur  
84 filmhúðaðar töflur  
90 filmhúðaðar töflur  
100 filmhúðaðar töflur  
7 filmhúðaðar töflur  
50 filmhúðaðar töflur

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið við lægri hita en 30°C (á við PVC/PVDC/álþynnupakkningar)

Eða Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins (á við álþynnupakkningar)

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Zentiva k.s.  
U kabelovny 130  
102 37 Prague 10  
Tékkland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/08/465/001 14 töflur  
EU/1/08/465/002 14 töflur  
EU/1/08/465/003 28 töflur  
EU/1/08/465/004 28 töflur  
EU/1/08/465/005 30 töflur  
EU/1/08/465/006 30 töflur  
EU/1/08/465/007 50x1 töflur  
EU/1/08/465/008 50x1 töflur  
EU/1/08/465/009 84 töflur  
EU/1/08/465/010 84 töflur  
EU/1/08/465/011 90 töflur  
EU/1/08/465/012 90 töflur  
EU/1/08/465/013 100 töflur  
EU/1/08/465/014 100 töflur  
EU/1/08/465/018 7 töflur  
EU/1/08/465/019 7 töflur  
EU/1/08/465/021 50 töflur

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Clopidogrel Zentiva 75 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
(ÞYNNUR/ 7, 14, 28 eða 84 töflur)**

**1. HEITI LYFS**

Clopidogrel Zentiva 75 mg töflur  
klópídógrél

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Zentiva k.s.

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**



**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**

**ÞYNNUR/ 30, 50, 50x1, 90 eða 100 töflur**

**1. HEITI LYFS**

Clopidogrel Zentiva 75 mg töflur  
klópidógrei

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Zentiva k.s.

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAÐ**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**YTRI ASKJA**

**1. HEITI LYFS**

Clopidogrel Zentiva 300 mg filmhúðuð tafla  
klópídógrei

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver tafla inniheldur 300 mg af klópídógrei (sem hýdrógensúlfat)

**3. HJÁLPAEFNI**

Inniheldur einnig: herta laxerolíu og mjólkursykur. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

4x1 filmhúðuð tafla  
30x1 filmhúðuð tafla  
100x1 filmhúðuð tafla  
10x1 filmhúðuð tafla

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Zentiva k.s.  
U kabelovny 130  
102 37 Prague 10  
Tékkland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/08/465/0154x1 filmuhúðuð tafla  
EU/1/08/465/016 30x1 filmuhúðuð tafla  
EU/1/08/465/017 100x1 filmuhúðuð tafla  
EU/1/08/465/020 10x1 filmuhúðuð tafla

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Clopidogrel Zentiva 300 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**

**ÞYNNUR 4 x 1, 10 x 1, 30 x 1 eða 100 x 1 tafla**

**1. HEITI LYFS**

Clopidogrel Zentiva 300 mg töflur  
klópídógrei

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Zentiva k.s.

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

## **B. FYLGISEÐILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

### Clopidogrel Zentiva 75 mg filmuhúðaðar töflur klópídógrei

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að taka lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafraeðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafraeðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

#### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Clopidogrel Zentiva og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Clopidogrel Zentiva
3. Hvernig nota á Clopidogrel Zentiva
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Clopidogrel Zentiva
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

#### 1. Upplýsingar um Clopidogrel Zentiva og við hverju það er notað

Clopidogrel Zentiva inniheldur klópídógrei og tilheyrir flokki lyfja sem hindra samloðun blóðflagna. Blóðflögur eru mjög smáar agnir í blóðinu, sem festast saman við blóðstorknun. Lyf sem hindra samloðun blóðflagna minnka hættuna á myndun blóðkekkja (ferli sem nefnist segamyndun) með því að koma í veg fyrir þessa samloðun.

Clopidogrel Zentiva er tekið af fullorðnum til þess að koma í veg fyrir að blóðkökkur (blóðsegi) myndist í kölluðum æðum (slagæðum), en það ferli er þekkt sem segamyndun vegna æðakölkunar og getur leitt til áfalla af völdum æðakölkunar (svo sem heilablóðfalls, hjartaáfalls eða dauða).

Þér hefur verið ávísað Clopidogrel Zentiva til þess að fyrirbyggja myndun blóðkekkja og draga úr hættunni á alvarlegum áföllum vegna þess að:

- þú ert með ástand sem nefnist slagæðakölkun (einnig þekkt sem segamyndun vegna æðakölkunar) og
- þú hefur áður fengið hjartaáfall, heilablóðfall eða þjáist af ástandi þekktu sem útlægur slagæðasjúkdómur eða
- þú hefur fengið alvarlega tegund af brjóstverkjum þekktu sem „hvikula hjartaöng“ eða „hjartadrep“ (hjartaáfall). Til að meðhöndla slíkt gæti læknirinn hafa sett stoðnet í þrengdu eða lokuðu æðina til að koma aftur á eðlilegu blóðflæði. Læknirinn gæti einnig gefið þér acetylsalicylsýru (efni sem er í mörgum lyfjum sem notuð eru til verkjastillingar og lækkunar sótthita og er einnig notað til að hindra blóðstorknun.)
- þú hefur fengið einkenni heilablóðfalls sem hverfa á skömmum tíma (einnig þekkt sem skammvinnt blóðþurrðarkast) eða minniháttar heilablóðþurrð. Læknirinn gæti einnig gefið þér acetylsalicylsýru fyrstu 24 klukkustundirnar.
- þú ert með óreglulegan hjartslátt, ástand sem nefnist gáttatif og þú getur ekki tekið blóðþynningarlyf (K-vítamín hemla) sem hindrar myndun blóðtappa og kemur í veg fyrir að blóðtappar, sem þegar eru til staðar, stækki. Þér á að hafa verið sagt að blóðþynningarlyf séu áhrifaríkari en acetylsalicylsýra eða samsett meðferð með Clopidogrel Zentiva og acetylsalicylsýru við þessu ástandi. Læknirinn ætti að hafa ávísað þér Clopidogrel Zentiva og acetylsalicylsýru ef þú getur ekki tekið blóðþynningarlyf og ef þú ert ekki í hættu á að fá miklar blæðingar.

## 2. Áður en byrjað er að nota Clopidogrel Zentiva

### Ekki má nota Clopidogrel Zentiva:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir klópidógreli eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með virka blæðingu, svo sem frá magasári, eða blæðingu í heila
- ef þú ert með verulega skerta lifrarstarfsemi.

Ef þetta á við um þig eða ef þú ert í einhverjum vafa skaltu ráðfæra þig við lækinn áður en þú tekur Clopidogrel Zentiva.

### Varnaðarorð og varúðarreglur

Ef einhverjar af eftirfarandi ástæðum eiga við um þig skaltu segja læknum frá því áður en þú ferð að taka Clopidogrel Zentiva:

- ef hætta er á blæðingu vegna:
  - o sjúkdómsástands með hættu á innvortis blæðingu (svo sem magasári)
  - o blóðsjúkdóms sem eykur tilhneigingu til innvortis blæðingar (blæðingar inni í vefjum, líffærum eða liðum)
  - o nýlegs, alvarlegs áverka
  - o nýlegrar skurðaðgerðar (þar með talið tannaðgerðar)
  - o áætlaðrar skurðaðgerðar (þar með talið tannaðgerðar) næstu vikuna
- ef þú hefur fengið blóðtappa í heilaslagæð (blóðþurrð) á undangengnum sjö dögum
- ef þú ert með nýrna- eða lifrarsjúkdóm.
- ef þú hefur fengið ofnæmi eða ofnæmisviðbrögð við einhverju lyfi við sjúkdómnum.
- ef þú ert með sögu um heilablæðingu án höfuðáverka.

### Meðan á meðferð með Clopidogrel Zentiva stendur:

- Láttu lækinn vita ef áformað er að þú farir í skurðagerð (þ.m.t. tannaðgerð).
- Láttu lækinn vita um leið og vart verður við sjúkdómseinkenni (einnig þekkt sem blóðflagnafæðarpurpuri með segamyndun (TTP)) sem fela í sér hita og marbletti eða blettablæðingu undir húð sem getur litið út eins og rauðar dopper á stærð við tituprjónsodd, með eða án óútskýrðrar feikilegrar þreytu, ringlunar, gulnunar húðar eða augna (gulu) (sjá kafla 4, „Hugsanlegar aukaverkanir“).
- Ef þú skerð þig eða meiðir getur verið að blæðingin verði lengur en venjulega að stöðvast. Þetta tengist því hvernig lyfið verkar þar sem það hindrar myndun blóðkekkja. Venjulega þarf ekki að hafa áhyggjur af þessu ef um minni háttar skurði eða meiðsl er að ræða eins og t.d. þegar þú skerð þig við rakstur. Hafðu þó strax samband við lækinn ef þú hefur áhyggjur af blæðingunum (sjá kafla 4, „Hugsanlegar aukaverkanir“).
- Læknirinn gæti sent þig í blóðrannsókn.

### Börn og unglíngar

Gefið börnum ekki þetta lyf vegna þess að það verkar ekki.

### Notkun annarra lyfja samhliða Clopidogrel Zentiva

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils.

Sum önnur lyf geta haft áhrif á notkun Clopidogrel Zentiva og öfugt.

Þú skalt sérstaklega segja læknum frá því ef þú tekur:

- lyf sem auka blæðingarhættu, svo sem:
  - o segavarnarlyf til inntöku, lyf sem notuð eru til þess að minnka blóðstorknun
  - o bólgueyðandi verkjalyf sem ekki eru sterar, venjulega notuð til þess að meðhöndla sársauka og/eða bólgusjúkdóma í vöðvum og liðum
  - o heparín eða önnur stungulyf sem eru notuð til þess að draga úr blóðstorknun
  - o ticlopidin, annað lyf sem hindrar samloðun blóðflagna,
  - o sértækan serótónín-endurupptökuhemil (SSRI) (þar á meðal, en ekki einskorðað við, fluoxetin og fluvoxamin), lyf sem eru vanalega notuð við þunglyndi,

- rífampicín (notað við alvarlegum sýkingum)
- omeprazol eða esomeprazol, lyf við óþægindum í maga,
- fluconazol eða voriconazol, lyf við sveppasýkingum,
- efavirenz eða önnur andretróveirulyf (notuð til meðferðar á HIV sýkingu),
- carbamazepin, lyf við sumum tegundum flogaveiki,
- moclobemid, lyf við þunglyndi,
- repaglíníð, lyf við sykursýki,
- paclitaxel, lyf við krabbameini,
- ópíóíða þegar þú ert á meðferð með klópídógreli. Þú skalt láta lækinn vita áður en ópíóíðum er ávísað (notað við verulegum verkjum),
- rosuvastatín (notað til að lækka kólesterólgiði).

Ef þú hefur fundið fyrir verulegum verk fyrir brjósti (hvikul hjartaöng eða hjartaáfall), fengið skammvinnnt blóðþurrðarkast eða minniháttar heilablóðþurrð, gætir þú fengið ávísað Clopidogrel Zentiva ásamt acetylsalicylsýru, efni sem er í mörgum lyfjum til þess að stilla verki og lækka hita. Notkun acetylsalicylsýru öðru hverju (ekki meira en 1.000 mg á sólarhring) ætti almennt ekki að valda vandræðum en langvarandi notkun við aðrar aðstæður á að ræða við lækinn.

### **Notkun Clopidogrel Zentiva með mat eða drykk**

Clopidogrel Zentiva má taka með eða án matar.

### **Meðganga og brjóstgjöf**

Helst ætti ekki að taka þetta lyf á meðgöngu.

Ef þú ert barnshafandi eða grunar að þú sért barnshafandi skaltu láta lækinn eða lyfjafræðing vita áður en þú tekur Clopidogrel Zentiva. Ef þú verður barnshafandi á meðan þú tekur Clopidogrel Zentiva skaltu tafarlaust ráðfæra þig við lækinn, því það er ekki ráðlegt að taka inn klópídógreli á meðgöngu.

Konur sem hafa barn á brjósti mega ekki nota lyfið.

Ef þú ert með barn á brjósti eða áformar að hafa barn á brjósti skaltu ræða við lækinn áður en þú byrjar að nota lyfið.

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyf eru notuð.

### **Akstur og notkun véla**

Ólíklegt er að Clopidogrel Zentiva hafi áhrif á hæfni þína til þess að aka bifreið eða stjórna vélknúnum tækjum.

### **Clopidogrel Zentiva inniheldur mjólkursykur**

Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

### **Clopidogrel Zentiva inniheldur herta laxerólú**

Getur valdið ógleði og niðurgangi.

## **3. Hvernig nota á Clopidogrel Zentiva**

Notið lyfið alltaf eins og lækinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður skammtur, einnig fyrir sjúklinga með gáttatif (óreglulegur hjartsláttur), er ein 75 mg tafla af Clopidogrel Zentiva á sólarhring, til inntöku með eða án matar, á sama tíma dag hvern.

Ef þú hefur fundið fyrir verulegum verk fyrir brjósti (hvikul hjartaöng eða hjartaáfall) getur verið að lækinn gefi þér 300 mg eða 600 mg af Clopidogrel Zentiva (eina eða tvær 300 mg töflu eða fjórar



eða átta 75 mg töflur) í eitt skipti við upphaf meðferðar. Eftir það er ráðlagður skammtur ein 75 mg tafla af Clopidogrel Zentiva á sólarhring eins og lýst er hér að framan.

Ef þú hefur fengið einkenni heilablóðfalls sem hverfa á skömmum tíma (einnig þekkt sem skammvinnnt blóðþurrðarkast) eða minniháttar heilablóðþurrð, gæti lækurinn gefið þér 300 mg af Clopidogrel Zentiva (eina 300 mg töflu eða fjórar 75 mg töflur) einu sinni í byrjun meðferðar. Eftir það er ráðlagður skammtur ein 75 mg tafla af Clopidogrel Zentiva á dag eins og lýst er hér fyrir ofan ásamt acetylsalicylsýru í 3 vikur. Eftir það ávísar lækurinn annaðhvort Clopidogrel Zentiva eingöngu eða acetylsalicylsýru eingöngu.

Þú skalt taka Clopidogrel Zentiva meðan lækurinn heldur áfram að ávísa því.

**Ef tekinn er stærri skammtur af Clopidogrel Zentiva en mælt er fyrir um**  
Hafðu samband við lækurinn eða næsta sjúkrahús vegna aukinnar blæðingarhættu.

#### **Ef gleymist að taka Clopidogrel Zentiva**

Ef þú gleymir að taka skammt af Clopidogrel Zentiva, en manst eftir því innan 12 klst. frá venjulegum inntökutíma, skaltu taka töfluna strax og síðan næstu töflu á venjulegum tíma.

Ef þú gleymir töflunni lengur en í 12 klst. skaltu taka næsta skammt á venjulegum tíma. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp töflu sem gleymst hefur að taka.

#### **Ef hætt er að nota Clopidogrel Zentiva**

**Stöðvaðu ekki meðferðina nema lækurinn segir þér að gera það.** Hafðu samband við lækurinn eða lyfjafraeðing áður en þú hættir að nota lyfið.

Leitið til læknisins eða lyfjafraeðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

## **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

#### **Hafðu tafarlaust samband við lækurinn:**

- ef þú færð hita, merki um sýkingu eða verður mjög þröttlaus. Þetta gæti verið vegna þess að einstaka sinnum fækkar sumum gerðum blóðkorna
- ef þú færð einkenni lifrarkvilla, svo sem ef húð og/eða augu gulna (gula), hvort sem það tengist blæðingu sem kemur fram undir húð sem rauðar dopper á stærð við tituprjónsodd og/eða ringlun eða ekki (sjá kafla 2, „Varnaðarorð og varúðarreglur“)
- ef þú færð munnþrota eða einkenni frá húð, svo sem útbrot og kláða eða blöðrur. Þetta geta verið merki um ofnæmisviðbrögð.

#### **Algengasta aukaverkunin sem tilkynnt hefur verið um vegna Clopidogrel Zentiva er blæðingar.**

Blæðingar geta komið fyrir sem blæðing í maga eða þörmum, mar, margúlar (óvenjulegar blæðingar eða marblettir undir húðinni), blóðnasir, blóð í þvagi. Í stöku tilvikum hefur einnig verið tilkynnt um blæðingu í auga, höfði, í lungum eða liðum.

#### **Ef blæðing heldur áfram þegar þú tekur Clopidogrel Zentiva**

Ef þú skerð þig eða meiðir getur verið að blæðingin sé lengur en venjulega að stöðvast. Þetta tengist því hvernig lyfið verkar þar sem það hindrar myndun blóðkekkja. Venjulega þarf ekki að hafa áhyggjur af þessu ef um minni háttar skurði eða meiðsl er að ræða, t.d. þegar þú skerð þig eða við rakstur. Hafðu þó strax samband við lækurinn ef þú hefur áhyggjur af blæðingunum (sjá kafla 2 „Varnaðarorð og varúðarreglur“).

#### **Aðrar aukaverkanir eru m.a.:**

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):  
Niðurgangur, kviðverkir, meltingartruflanir eða brjóstsviði.

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum): Höfuðverkur, magasár, uppköst, ógleði, hægðatregða, aukin loftmyndun í maga eða þörmum, útbrot, kláði, sundl, náladofi.

Mjög sjaldgæf aukaverkun ( getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum): Svimi, brjóstastækkun hjá körlum.

Aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum):

Gula, verulegur kviðverkur, með eða án bakverks; hiti, öndunarörðugleikar, stundum með hósta; útbreidd ofnæmisviðbrögð (t.d. almenn hitatilfinning sem fylgir skyndileg almenn vanlíðan sem endar með yfirliði), þroti í munni, blöðrur á húð, húðofnæmi, særindi í munni (munnbólga) lækkun blóðþrýstings, ringlun, ofskynjanir, liðverkir, vöðvaverkir, breytingar á bragðskyni eða bragðleysi.

Aukaverkanir þar sem tíðni er ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum): Ofnæmisviðbrögð með brjóst- eða kviðverkjum, þrálát einkenni lágs blóðsykurs.

Þessu til viðbótar getur verið að lækningin greini breytingar á þvag- og blóðprufum.

### **Tilkynning aukaverkana**

Látið lækningin eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## **5. Hvernig geyma á Clopidogrel Zentiva**

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnusjaldinu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Vísað er í geymsluskilyrði sem tilgreind eru á öskjunni.

Ef Clopidogrel Zentiva er í PVC/PVDC/álþynnupakkningu á að geyma lyfið við lægri hita en 30°C. Ef Clopidogrel Zentiva er í álþynnupakkningu eru engin sérstök fyrirmæli um geymsluaðstæður lyfsins.

Notið ekki lyfið ef einhver ummerki um skemmdir eru sjáanleg.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## **6. Pakkningar og aðrar upplýsingar**

### **Clopidogrel Zentiva inniheldur**

Virka innihaldsefnið er klópídógreli. Hver tafla inniheldur 75 mg af klópídógreli (sem hýdrógensúlfat).

Önnur innihaldsefni eru (sjá kafla 2 „Clopidogrel Zentiva inniheldur mjólkursykur“ og „Clopidogrel Zentiva inniheldur herta laxerolíu“):

- Töflukjarni: mannitól (E421), hýdrógeneruð laxerolíu, örkrystallaður sellulósi, makrógól 6000 og lítið útskiptur hýdroxýprópylsellulósi,
- Töfluhúð: laktósaeinhýdrat (mjólkursykur), hýprómellósi (E464), tríacetín (E1518), rautt

- járnnoxíð (E172) og títantvíoxíð (E171)  
Gljáefni: karnaubavax.

### Lýsing á útliti Clopidogrel Zentiva og pakkningastærðir

Clopidogrel Zentiva 75 mg filmuhúðaðar töflur (töflur) eru kringlóttar, tvíkúptar, bleikar, áletraðar með tölunni „75“ á annarri hliðinni og tölunni „1171“ á hinni. Clopidogrel Zentiva fæst í pappáskjum sem innihalda:

- 7, 14, 28, 30, 50, 84, 90 og 100 töflur í PVC/PVDC/álþynnupakkningum eða í álþynnupakkningum
- 50x1 töflu í rifgötuðum stakskammta PVC/PVDC/ál- eða álþynnupakkningum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Markaðsleyfishafi:

Zentiva k.s.

U kabelovny 130

102 37 Prague 10

Tékkland

Framleiðendur:

Sanofi Winthrop Industrie

1, rue de la Vierge, Ambarès & Lagrave, F-33565 Carbon Blanc cedex, Frakkland

eða

Delpharm Dijon

6, boulevard de l'Europe, F-21800 Quétigny, Frakkland.

eða

S.C. Zentiva S.A.

B-dul Theodor Pallady nr. 50, sector 3,

032266 Bukarest

Rúmenía

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

#### **België/Belgique/Belgien**

Zentiva, k.s.

Tél/Tel: +32 280 86 420

PV-Belgium@zentiva.com

#### **Lietuva**

Zentiva, k.s.

Tel: +370 52152025

PV-Lithuania@zentiva.com

#### **България**

Zentiva, k.s.

Тел: + 35924417136

PV-Bulgaria@zentiva.com

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Zentiva, k.s.

Tél/Tel: +352 208 82330

PV-Luxembourg@zentiva.com

#### **Česká republika**

Zentiva, k.s.

Tel: +420 267 241 111

PV-Czech-Republic@zentiva.com

#### **Magyarország**

Zentiva Pharma Kft.

Tel.: +36 1 229 1058

PV-Hungary@zentiva.com

#### **Danmark**

Zentiva Denmark ApS

Tlf: +45 787 68 400

PV-Denmark@zentiva.com

#### **Malta**

Zentiva, k.s.

Tel: +356 2778 0890

PV-Malta@zentiva.com

**Deutschland**

Zentiva Pharma GmbH  
Tel: +49 (0) 800 53 53 010  
PV-Germany@zentiva.com

**Eesti**

Zentiva, k.s.  
Tel: +372 52 70308  
PV-Estonia@zentiva.com

**Ελλάδα**

Zentiva, k.s.  
Τηλ: +30 211 198 7510  
PV-Greece@zentiva.com

**España**

Zentiva, k.s.  
Tel: +34 931 815 250  
PV-Spain@zentiva.com

**France**

Zentiva France  
Tél: +33 (0) 800 089 219  
PV-France@zentiva.com

**Hrvatska**

Zentiva d.o.o.  
Tel: +385 1 6641 830  
PV-Croatia@zentiva.com

**Ireland**

Zentiva, k.s.  
Tel: +353 818 882 243  
PV-Ireland@zentiva.com

**Ísland**

Zentiva Denmark ApS  
Sími: +354 539 0650  
PV-Iceland@zentiva.com

**Italia**

Zentiva Italia S.r.l.  
Tel: +39-02-38598801  
PV-Italy@zentiva.com

**Κύπρος**

Zentiva, k.s.  
Τηλ: +357 240 30 144  
PV-Cyprus@zentiva.com

**Latvija**

Zentiva, k.s.  
Tel: +371 67893939  
PV-Latvia@zentiva.com

**Nederland**

Zentiva, k.s.  
Tel: +31 202 253 638  
PV-Netherlands@zentiva.com

**Norge**

Zentiva Denmark ApS  
Tlf: +47 219 66 203  
PV-Norway@zentiva.com

**Österreich**

Zentiva, k.s.  
Tel: +43 720 778 877  
PV-Austria@zentiva.com

**Polska**

Zentiva Polska Sp. z o.o.  
Tel: + 48 22 375 92 00  
PV-Poland@zentiva.com

**Portugal**

Zentiva Portugal, Lda  
Tel: +351210601360  
PV-Portugal@zentiva.com

**România**

ZENTIVA S.A.  
Tel: +4 021.304.7597  
PV-Romania@zentiva.com

**Slovenija**

Zentiva, k.s.  
Tel: +386 360 00 408  
PV-Slovenia@zentiva.com

**Slovenská republika**

Zentiva, a.s.  
Tel: +421 2 3918 3010  
PV-Slovakia@zentiva.com

**Suomi/Finland**

Zentiva Denmark ApS  
Puh/Tel: +358 942 598 648  
PV-Finland@zentiva.com

**Sverige**

Zentiva Denmark ApS  
Tel: +46 840 838 822  
PV-Sweden@zentiva.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Zentiva, k.s.  
Tel: +44 (0) 800 090 2408  
PV-United-Kingdom@zentiva.com

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í <mánuður ÁÁÁÁ>

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <http://www.ema.europa.eu/>

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

### Clopidogrel Zentiva 300 mg filmuhúðaðar töflur klópídógrei

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að taka lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafraeðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafraeðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

#### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Clopidogrel Zentiva og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Clopidogrel Zentiva
3. Hvernig nota á Clopidogrel Zentiva
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Clopidogrel Zentiva
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

#### 1. Upplýsingar um Clopidogrel Zentiva og við hverju það er notað

Clopidogrel Zentiva inniheldur klópídógrei og tilheyrir flokki lyfja sem hindra samloðun blóðflagna. Blóðflögur eru mjög smáar agnir í blóðinu, sem festast saman við blóðstorknun. Lyf sem hindra samloðun blóðflagna minnka hættuna á myndun blóðkekkja (ferli sem nefnist segamyndun) með því að koma í veg fyrir þessa samloðun.

Clopidogrel Zentiva er tekið af fullorðnum til þess að koma í veg fyrir að blóðkökkur (blóðsegi) myndist í kölluðum æðum (slagæðum), en það ferli er þekkt sem segamyndun vegna æðakölkunar og getur leitt til áfalla af völdum æðakölkunar (svo sem heilablóðfalls, hjartaáfalls eða dauða).

Þér hefur verið ávísað Clopidogrel Zentiva til þess að fyrirbyggja myndun blóðkekkja og draga úr hættunni á alvarlegum áföllum vegna þess að:

- þú ert með ástand sem nefnist slagæðakölkun (einnig þekkt sem segamyndun vegna æðakölkunar) og
- þú hefur áður fengið hjartaáfall, heilablóðfall eða þjáist af ástandi þekktu sem útlægur slagæðasjúkdómur eða
- þú hefur fengið alvarlega tegund af brjóstverkjum þekktu sem „hvikula hjartaöng“ eða „hjärtadrep“ (hjartaáfall). Til að meðhöndla slíkt gæti læknirinn hafa sett stoðnet í þrengdu eða lokuðu æðina til að koma aftur á eðlilegu blóðflæði. Læknirinn gæti einnig gefið þér acetylsalicylsýru (efni sem er í mörgum lyfjum sem notuð eru til verkjastillingar og lækkunar sótthita og er einnig notað til að hindra blóðstorknun)
- þú hefur fengið einkenni heilablóðfalls sem hverfa á skömmum tíma (einnig þekkt sem skammvinnnt blóðþurrðarkast) eða minniháttar heilablóðþurrð. Læknirinn gæti einnig gefið þér acetylsalicylsýru fyrstu 24 klukkustundirnar.
- þú ert með óreglulegan hjartslátt, ástand sem nefnist gáttatif og þú getur ekki tekið blóðþynnningarlyf (K-vítamín hemla) sem hindrar nýmyndun blóðtappa og kemur í veg fyrir að blóðtappar, sem þegar eru til staðar, stækki. Þér á að hafa verið sagt að blóðþynnningarlyf séu áhrifaríkari en acetylsalicylsýra eða samsett meðferð með Clopidogrel Zentiva og acetylsalicylsýru við þessu ástandi. Læknirinn ætti að hafa ávísað þér Clopidogrel Zentiva og acetylsalicylsýru ef þú getur ekki tekið blóðþynnningarlyf og ef þú ert ekki í hættu á að fá miklar blæðingar.

## 2. Áður en byrjað er að nota Clopidogrel Zentiva

### Ekki má nota Clopidogrel Zentiva:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir klópidógreli eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með virka blæðingu, svo sem frá magasári, eða blæðingu í heila
- ef þú ert með verulega skerta lifrarstarfsemi.

Ef þetta á við um þig eða ef þú ert í einhverjum vafa skaltu ráðfæra þig við lækinn áður en þú tekur Clopidogrel Zentiva.

### Varnaðarorð og varúðarreglur

Ef einhverjar af eftirfarandi ástæðum eiga við um þig skaltu segja læknum frá því áður en þú ferð að taka Clopidogrel Zentiva:

- ef hætta er á blæðingu vegna:
  - o sjúkdómsástands með hættu á innvortis blæðingu (svo sem magasári)
  - o blóðsjúkdóms sem eykur tilhneigingu til innvortis blæðingar (blæðinga inni í vefjum, líffærum eða liðum)
  - o nýlegs, alvarlegs áverka
  - o nýlegrar skurðaðgerðar (þar með talið tannaðgerðar)
  - o áætlaðrar skurðaðgerðar (þar með talið tannaðgerðar) næstu vikuna
- ef þú hefur fengið blóðtappa í heilaslagæð (blóðþurrð) á undangengnum sjö dögum
- ef þú ert með nýrna- eða lifrarsjúkdóm.
- ef þú hefur fengið ofnæmi eða ofnæmisviðbrögð við einhverju lyfi við sjúkdómnum.
- ef þú ert með sögu um heilablæðingu án höfuðáverka.

Meðan á meðferð með Clopidogrel Zentiva stendur:

- Láttu lækinn vita ef áformað er að þú farir í skurðagerð (þ.m.t. tannaðgerð).
- Láttu lækinn vita um leið og vart verður við sjúkdómseinkenni (einnig þekkt sem blóðflagnafæðarpurpuri með segamyndun (TTP)) sem fela í sér hita og marbletti eða blettablæðingu undir húð sem getur litið út eins og rauðar dopper á stærð við tituprjónsodd, með eða án óútskýrðrar feikilegrar þreytu, ringlunar, gulnunar húðar eða augna (gulu) (sjá kafla 4, „Hugsanlegar aukaverkanir“).
- Ef þú skerð þig eða meiðir getur verið að blæðingin verði lengur en venjulega að stöðvast. Þetta tengist því hvernig lyfið verkar þar sem það hindrar myndun blóðkekkja. Venjulega þarf ekki að hafa áhyggjur af þessu ef um minni háttar skurði eða meiðsl er að ræða eins og t.d. þegar þú skerð þig við rakstur. Hafðu þó strax samband við lækinn ef þú hefur áhyggjur af blæðingunum (sjá kafla 4, „Hugsanlegar aukaverkanir“).
- Læknirinn gæti sent þig í blóðrannsókn.

### Börn og unglíngar

Gefið börnum ekki þetta lyf vegna þess að það verkar ekki.

### Notkun annarra lyfja samhliða Clopidogrel Zentiva

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils.

Sum önnur lyf geta haft áhrif á notkun Clopidogrel Zentiva og öfugt.

Þú skalt sérstaklega segja læknum frá því ef þú tekur:

- lyf sem auka blæðingarhættu, svo sem:
  - o segavarnarlyf til inntöku, lyf sem notuð eru til þess að minnka blóðstorknun
  - o bólgueyðandi verkjalyf sem ekki eru sterar, venjulega notuð til þess að meðhöndla sársauka og/eða bólgusjúkdóma í vöðvum og liðum,
  - o heparín eða önnur stungulyf sem eru notuð til þess að draga úr blóðstorknun
  - o ticlopidin, annað lyf sem hindrar samloðun blóðflagna,

- sértækan serótónín-endurupptökuhemil (SSRI) (þar á meðal, en ekki einskorðað við, fluoxetin og fluvoxamin), lyf sem eru vanalega notuð við þunglyndi,
- rífampicín (notað við alvarlegum sýkingum)
- omeprazol eða esomeprazol, lyf við óþægindum í maga
- fluconazol eða voriconazol, lyf við sveppasýkingum
- efavirenz eða önnur andretróveirulyf (notuð til meðferðar á HIV sýkingu),
- carbamazepin, lyf við sumum tegundum flogaveiki
- moclobemid, lyf við þunglyndi
- repaglíníð, lyf við sykursýki,
- paclitaxel, lyf við krabbameini,
- ópíóíða þegar þú ert á meðferð með klópídógreli. Þú skalt láta lækinn vita áður en ópíóíðum er ávísað (notað við verulegum verkjum),
- rosuvastatín (notað til að lækka kólesteról-gildi).

Ef þú hefur fundið fyrir verulegum verk fyrir brjósti (hvikul hjartaöng eða hjartaáfall), fengið skammvinnnt blóðþurrðarkast eða minniháttar heilablóðþurrð, gætir þú fengið ávísað Clopidogrel Zentiva ásamt acetylsalicylsýru, efni sem er í mörgum lyfjum til þess að stilla verki og lækka hita. Notkun acetylsalicylsýru öðru hverju (ekki meira en 1.000 mg á sólarhring) ætti almennt ekki að valda vandræðum en langvarandi notkun við aðrar aðstæður á að ræða við lækinn.

### **Notkun Clopidogrel Zentiva með mat eða drykk**

Clopidogrel Zentiva má taka með eða án matar.

### **Meðganga og brjóstagjöf**

Helst ætti ekki að taka þetta lyf á meðgöngu.

Ef þú ert barnshafandi eða grunar að þú sért barnshafandi skaltu láta lækinn eða lyfjafræðing vita áður en þú tekur Clopidogrel Zentiva. Ef þú verður barnshafandi á meðan þú tekur Clopidogrel Zentiva skaltu tafarlaust ráðfæra þig við lækinn því það er ekki ráðlegt að taka inn klópídógreli á meðgöngu.

Konur sem hafa barn á brjósti mega ekki nota lyfið.

Ef þú ert með barn á brjósti eða áformar að hafa barn á brjósti skaltu ræða við lækinn áður en þú byrjar að nota lyfið.

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyf eru notuð.

### **Akstur og notkun véla**

Ólíklegt er að Clopidogrel Zentiva hafi áhrif á hæfni þína til þess að aka bifreið eða stjórna vélknúnum tækjum.

### **Clopidogrel Zentiva inniheldur mjólkursykur**

Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

### **Clopidogrel Zentiva inniheldur herta laxerolíu**

Getur valdið ógleði og niðurgangi.

## **3. Hvernig nota á Clopidogrel Zentiva**

Notið lyfið alltaf eins og lækinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig á að nota lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður skammtur, einnig fyrir sjúklinga með gáttatif (óreglulegur hjartsláttur), er ein 75 mg tafla af Clopidogrel Zentiva á sólarhring, til inntöku með eða án matar, á sama tíma dag hvern.



Ef þú hefur fundið fyrir verulegum verki fyrir brjósti (hvikul hjartaöng eða hjartaáfall) getur verið að læknirinn gefi þér 300 mg af Clopidogrel Zentiva (eina eða tvær 300 mg töflu eða fjórar eða átta 75 mg töflur) í eitt skipti við upphaf meðferðar. Eftir það er ráðlagður skammtur ein 75 mg tafla af Clopidogrel Zentiva á sólarhring eins og lýst er hér að framan.

Ef þú hefur fengið einkenni heilablóðfalls sem hverfa á skömmum tíma (einnig þekkt sem skammvinnu blóðþurrðarkast) eða minniháttar heilablóðþurrð, gæti læknirinn gefið þér 300 mg af Clopidogrel Zentiva (eina 300 mg töflu eða fjórar 75 mg töflur) einu sinni í byrjun meðferðar. Eftir það er ráðlagður skammtur ein 75 mg tafla af Clopidogrel Zentiva á dag eins og lýst er hér fyrir ofan ásamt acetylsalicylsýru í 3 vikur. Eftir það ávísar læknirinn annaðhvort Clopidogrel Zentiva eingöngu eða acetylsalicylsýru eingöngu.

Þú skalt taka Clopidogrel Zentiva meðan læknirinn heldur áfram að ávísa því.

**Ef tekinn er stærri skammtur af Clopidogrel Zentiva en mælt er fyrir um**  
Hafðu samband við lækninn eða næsta sjúkrahús vegna aukinnar blæðingarhættu.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

#### 4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Hafðu tafarlaust samband við lækninn:

- ef þú færð hita, merki um sýkingu eða verður mjög þröttlaus. Þetta gæti verið vegna þess að einstaka sinnum fækkar sumum gerðum blóðkorna
- ef þú færð einkenni lifrarkvilla, svo sem ef húð og/eða augu gulna (gula), hvort sem það tengist blæðingu sem kemur fram undir húð sem rauðar dopper á stærð við títuþrjónsodd og/eða ringlun eða ekki (sjá kafla 2, „Varnaðarorð og varúðarreglur“)
- ef þú færð munnþrota eða einkenni frá húð, svo sem útbrot og kláða eða blöðrur. Þetta geta verið merki um ofnæmisviðbrögð.

**Algengasta aukaverkunin sem tilkynnt hefur verið um vegna Clopidogrel Zentiva er blæðingar.** Blæðingar geta komið fyrir sem blæðing í maga eða þörmum, mar, margúlar (óvenjulegar blæðingar eða marblettir undir húðinni), blóðnasir, blóð í þvagi. Í stöku tilvikum hefur einnig verið tilkynnt um blæðingu í auga, höfði, í lungum eða liðum.

#### **Ef blæðing heldur áfram þegar þú tekur Clopidogrel Zentiva**

Ef þú skerð þig eða meiðir getur verið að blæðingin sé lengur en venjulega að stöðvast. Þetta tengist því hvernig lyfið verkar þar sem það hindrar myndun blóðkekkja. Venjulega þarf ekki að hafa áhyggjur af þessu ef um minni háttar skurði eða meiðsl er að ræða, t.d. þegar þú skerð þig við rakstur. Hafðu þó strax samband við lækninn ef þú hefur áhyggjur af blæðingunum (sjá kafla 2 „Varnaðarorð og varúðarreglur“).

#### **Aðrar aukaverkanir eru m.a.:**

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):  
Niðurgangur, kviðverkir, meltingartruflanir eða brjóstsviði.

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):  
Höfuðverkur, magasár, uppköst, ógleði, hægðatregða, aukin loftmyndun í maga eða þörmum, útbrot, kláði, sundl, náladofi.

Mjög sjaldgæf aukaverkun (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):  
Svimi, brjóstastækkun hjá körlum.

Aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum):

Gula, verulegur kviðverkur með eða án bakverks, hiti, öndunarö rügleikar stundum með hósta, útbreidd ofnæmisviðbrögð (t.d. almenn hitatilfinning sem fylgir skyndileg almenn vanlíðan sem endar með yfirliði), þroti í munni, blöðrur á húð, húðofnæmi, særindi í munni (munnbólga) lækkun blóðþrýstings, ringlun, ofskynjanir, liðverkir, vöðvaverkir, breytingar á bragðskyni eða bragðleysi.

Þessu til viðbótar getur verið að læknirinn greini breytingar á þvag- og blóðprufum.

Aukaverkanir þar sem tíðni er ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum): Ofnæmisviðbrögð með brjóst- eða kviðverkjum, þrálát einkenni lágs blóðsykurs.

### **Tilkynning aukaverkana**

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig**, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## **5. Hvernig geyma á Clopidogrel Zentiva**

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnuspjaldinu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki skal nota lyfið ef einhver ummerki um skemmdir eru sjáanleg.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## **6. Pakkningar og aðrar upplýsingar**

### **Clopidogrel Zentiva inniheldur**

Virka innihaldsefnið er klópídógrei. Hver tafla inniheldur 300 mg af klópídógrei (sem hýdrógen súlfat).

Önnur innihaldsefni eru (sjá kafla 2 „Clopidogrel Zentiva inniheldur mjólkursykur“ og „Clopidogrel Zentiva inniheldur herta laxerolíu“):

- Töflukjarni: mannitól (E421), hýdrógeneruð laxerolía, örkristallaður sellulósi, makrógól 6000 og lítið útskiptur hýdroxýprópýlsellulósi.
- Töfluhúð: laktósaehýdrat (mjólkursykur), hýprómellósi (E464), tríacetín (E1518), rautt járnóxíð (E172), og títantvíoxíð (E171)
- Gljáefni: karnaubavax.

### **Lýsing á útliti Clopidogrel Zentiva og pakkningastærðir**

Clopidogrel Zentiva 300 mg filmuhúðaðar töflur (töflur) eru ílangar, bleikar, áletraðar með tölunni „300“ á annarri hliðinni og tölunni „1332“ á hinni. Clopidogrel Zentiva fæst í pappapöskjum sem

innihalda 4 x 1, 10 x 1, 30 x 1 og 100 x 1 töflu í rifgötuðum stakskammta álþynnupakkningum. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Markaðsleyfishafi:

Zentiva k.s.

U kabelovny 130

102 37 Prague 10

Tékkland

Framleiðandi:

Sanofi Winthrop Industrie

1, rue de la Vierge, Ambarès & Lagrave, F-33565 Carbon Blanc cedex, Frakkland.

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

### **België/Belgique/Belgien**

Zentiva, k.s.

Tél/Tel: +32 280 86 420

PV-Belgium@zentiva.com

### **Lietuva**

Zentiva, k.s.

Tel: +370 52152025

PV-Lithuania@zentiva.com

### **България**

Zentiva, k.s.

Тел: + 35924417136

PV-Bulgaria@zentiva.com

### **Luxembourg/Luxemburg**

Zentiva, k.s.

Tél/Tel: +352 208 82330

PV-Luxembourg@zentiva.com

### **Česká republika**

Zentiva, k.s.

Tel: +420 267 241 111

PV-Czech-Republic@zentiva.com

### **Magyarország**

Zentiva Pharma Kft.

Tel.: +36 1 229 1058

PV-Hungary@zentiva.com

### **Danmark**

Zentiva Denmark ApS

Tlf: +45 787 68 400

PV-Denmark@zentiva.com

### **Malta**

Zentiva, k.s.

Tel: +356 2778 0890

PV-Malta@zentiva.com

### **Deutschland**

Zentiva Pharma GmbH

Tel: +49 (0) 800 53 53 010

PV-Germany@zentiva.com

### **Nederland**

Zentiva, k.s.

Tel: +31 202 253 638

PV-Netherlands@zentiva.com

### **Eesti**

Zentiva, k.s.

Tel: +372 52 70308

PV-Estonia@zentiva.com

### **Norge**

Zentiva Denmark ApS

Tlf: +47 219 66 203

PV-Norway@zentiva.com

### **Ελλάδα**

Zentiva, k.s.

Τηλ: +30 211 198 7510

PV-Greece@zentiva.com

### **Österreich**

Zentiva, k.s.

Tel: +43 720 778 877

PV-Austria@zentiva.com

### **España**

Zentiva, k.s.

Tel: +34 931 815 250

PV-Spain@zentiva.com

### **Polska**

Zentiva Polska Sp. z o.o.

Tel: + 48 22 375 92 00

PV-Poland@zentiva.com

**France**

Zentiva France  
Tél: +33 (0) 800 089 219  
PV-France@zentiva.com

**Hrvatska**

Zentiva d.o.o.  
Tel: +385 1 6641 830  
PV-Croatia@zentiva.com

**Ireland**

Zentiva, k.s.  
Tel: +353 818 882 243  
PV-Ireland@zentiva.com

**Ísland**

Zentiva Denmark ApS  
Sími: +354 539 0650  
PV-Iceland@zentiva.com

**Italia**

Zentiva Italia S.r.l.  
Tel: +39-02-38598801  
PV-Italy@zentiva.com

**Κύπρος**

Zentiva, k.s.  
Τηλ: +357 240 30 144  
PV-Cyprus@zentiva.com

**Latvija**

Zentiva, k.s.  
Tel: +371 67893939  
PV-Latvia@zentiva.com

**Portugal**

Zentiva Portugal, Lda  
Tel: +351210601360  
PV-Portugal@zentiva.com

**România**

ZENTIVA S.A.  
Tel: +4 021.304.7597  
PV-Romania@zentiva.com

**Slovenija**

Zentiva, k.s.  
Tel: +386 360 00 408  
PV-Slovenia@zentiva.com

**Slovenská republika**

Zentiva, a.s.  
Tel: +421 2 3918 3010  
PV-Slovakia@zentiva.com

**Suomi/Finland**

Zentiva Denmark ApS  
Puh/Tel: +358 942 598 648  
PV-Finland@zentiva.com

**Sverige**

Zentiva Denmark ApS  
Tel: +46 840 838 822  
PV-Sweden@zentiva.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Zentiva, k.s.  
Tel: +44 (0) 800 090 2408  
PV-United-Kingdom@zentiva.com

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í <mánuður ÁÁÁÁ>.**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <http://www.ema.europa.eu/>