

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

## 1. HEITI LYFS

Clopidogrel Viatris 75 mg filmuhúðaðar töflur

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 75 mg af klópidógreli (sem besílat).

### Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 2,5 mg af laktósa (sem einhýdrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Bleikar, kringlóttar, tvíkúptar, filmuhúðaðar töflur.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

*Síðforvarnarmeðferð við æðastíflu*

Klópidógreli 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 acetýlsalicýlsýru (ASA).
  - Brátt hjartadrep með ST-hækkun samhliða meðferð með acetýlsalicýlsýru 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)*

Klópidógreli 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 skammvinnu blóðþurrðarkast í heila eða heilablóðþurrð kom fram.

*Fyrirbyggjandi meðferð við æðastíflu og segareki við gáttartif*

- Klópidógreli ásamt acetýlsalicýlsýru er ætlað fullorðnum sjúklingum með gáttatif 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.

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

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

## 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

### Skammtar

- Fullorðnir og aldraðir

Klópídógrei á að gefa í einum daglegum 75 mg skammti.

Sjúklingar með brátt kransæðaheilkenni:

- Hefja skal klópídógrei meðferð með 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 sólarhring (með acetylsalicylsýru 75 mg-325 mg á dag). Ráðlagt er að skammtur acetylsalicylsýru sé ekki hærri en 100 mg þar sem hærri skammtar af acetylsalicylsýru 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 acetylsalicylsýru 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 acetylsalicylsýru 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 (ABCD2  $\geq$ 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 sólarhring ásamt acetylsalicylsýru (75 mg -100 mg einu sinni á dag). Hefja á meðferð með klópídógrei og acetylsalicylsýru innan 24 klukkustunda frá tilvikinu og halda meðferð áfram í 21 dag sem síðan er fylgt eftir með stakri blóðflöguhemjandi meðferð.

Gefa á sjúklingum með gáttatif klópídógrei daglega í einum 75 mg skammti. Hefja skal acetylsalicylsýru (ASA) meðferð (75-100 mg á sólarhring) og halda henni áfram samhliða klópídógrei 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  
Klópídógrei 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 lifrarástarfsemi  
Takmörkuð reynsla er af notkun lyfsins hjá sjúklingum með í meðallagi skerta lifrarástarfsemi 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 klópídógrei með varúð hjá sjúklingum með blæðingartilhneigingu eftir slys, skurðaðgerð eða sjúkdóma og hjá sjúklingum á meðferð með acetylsalicýlsýru, heparíni, glýkóprótein IIb/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 klópídógreis og segavarnarlyfja til inntöku er ekki ráðlögð þar sem blæðingar gætu orðið meiri (sjá kafla 4.5).

Stöðva skal meðferð með klópídógrei 7 dögum fyrir skurðaðgerð ef sjúklingur á að gangast undir fyrirfram ákveðna skurðaðgerð þar sem tímabundið ekki er æskilegt að beita segavörnum. Sjúklingar skulu láta lækna og tannlækna vita að þeir taki klópídógrei áður en ákvörðun um aðgerð er tekin og einnig áður en ný lyf eru notuð. Klópídógrei 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 klópídógrei (eitt sér eða samtímis acetylsalicýlsýru) 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 klópídógrei hjá sjúklingum með brátt kransæðaheilkenni án ST-hækkunar og >75 ára vegna aukinnar blæðingarhættu hjá þessum sjúklingum.

#### *Purpuri með segamyndun og fækkun blóðflagna (TTP)*

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

#### *Áunnin dreyrasyki*

Greint hefur verið frá áunninni dreyrasyki í kjölfar notkunar klópídógreis. Hafa skal áunna dreyrasyki 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 dreyrasyki á að vera í umsjá sérfræðinga og hætta skal notkun klópídógreis.

### *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 (klópídógreli og acetýlsalicýlsýru) eigi síðar en 24 klst. frá því að einkenni koma fram.
- Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi 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 klópídógreli 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 hættu 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 brottnáms 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 klópídógreli þegar klópídógreli er gefið í ráðlögðum skömmtum sem hefur því minni áhrif á blóðflögustarfsemi. Fáanleg eru próf sem gera mögulegt að greina arfgerð sjúklinga með lélegt CYP2C19 umbrot.

Þar sem klópídógreli 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 klópídógreli. Óvíst er hvort þessi milliverkun hafi klínísku 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 klópídógreli 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 ténópýridína*

Meta skal sjúklinga með tilliti til sögu um ofnæmi fyrir ténópýridínum (svo sem klópídógreli, ticlopidíni og prasugreli) þar sem greint hefur verið frá víxlviðbrögðum meðal ténópýridína (sjá kafla 4.8). Ténópýridín 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 ténópýridíni eru í aukinni hættu á sömu eða öðrum viðbrögðum við öðru ténópýridíni. Ráðlagt er að fylgjast með sjúklingum með þekkt ofnæmi fyrir ténópýridínum með tilliti til ofnæmiseinkenna.

### *Skerta nýrnastarfsemi*

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

### *Skert lifrarstarfsemi*

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

### *Hjálparefni*

Clopidogrel Viatrix inniheldur laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða vanfrásog glúkósa-galaktósa, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

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

*Lyf tengd blæðingarhættu:* Hugsanleg samanlögð 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 klópidógrels og segavarnarlyfja til inntöku er ekki ráðlögð þar sem það getur valdið því að blæðing verði meiri (sjá kafla 4.4). Þó að gjöf klópidógrels, 75 mg/sólarhring, breytti hvorki lyfjahvörfum S-warfarins (CYP2C9 hvarfefni) né gildum (international normalised ratio) hjá sjúklingum sem voru á langtíma meðferð með warfarini, þá eykur meðferð með klópidógrelri samhliða warfarini hættu á blæðingum, vegna óháðra áhrifa á blóðstorknun.

*Glykóprótein IIb/IIIa hemlar:* Klópidógrel skal notað með varúð hjá sjúklingum sem þarfnast samhliða gjafar glykóprótein IIb/IIIa hemla (sjá kafla 4.4).

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

*Heparín:* Í klínískri rannsókn á heilbrigðum einstaklingum olli klópidógrel ekki þörf fyrir breytingu á skammti heparíns og breytti ekki áhrifum heparíns á storknun. Gjöf heparíns samhliða klópidógrelri hafði engin áhrif á hömlun klópidógrels á blóðflagnasamloðun. Milliverkanir lyfhrifa eru mögulegar milli klópidógrels 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 klópidógrels 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 acetylsalicýlsýru (sjá kafla 4.8).

*NSAID:* Í klínískri rannsókn á heilbrigðum sjálfboðaliðum jók gjöf klópidógrels 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 taldir, og klópidógrel 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 klópidógrels.

### *Önnur samhliða meðferð:*

#### **CYP2C19 virkjar**

Þar sem klópidógrel 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 klópidógrels.

Rífampicín er öflugur CYP2C19 virkir sem leiðir til bæði aukinnar þéttni virks umbrotsefnis klópidógreis 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 klópidógrei 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 umbrotsefni klópidógreis. Óvíst er hvort þessi milliverkun hafi klíniska 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, carbameazepin og efavirenz.

#### *Prótónpumpuhamlar (PPI):*

Þegar omeprazol var gefið í einum 80 mg skammti daglega, annaðhvort samtímis klópidógrei eða 12 klst. voru á milli þess sem hvort lyf var gefið, minnkaði útsetning fyrir virku umbrotsefni klópidógreis 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 klópidógrei.

Skýrt hefur verið frá ósamkvæmum upplýsingum um klínískar vísbendingar varðandi þessa lyfjahvarfa/lyfhrifa milliverkun með tilliti til alvarlegra tilvika hjarta- og æðasjúkdóma bæði úr áhorfsrannsóknnum (observational studies) og klínískum rannsóknnum. Sem varúðarráðstöfun er því ekki mælt með samhliða notkun klópidógreis 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 klópidógrei samhliða pantoprazoli.

Engin gögn liggja fyrir um að önnur lyf sem draga úr magasýru svo sem H<sub>2</sub>-blokkar eða sýrubindandi lyf hafi áhrif á verkun klópidógreis við að hindra blóðflagnasamloðun.

Örðuð 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 aukaverkanatilkyningar 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 klópidógrei 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 klópidógrei hafði ekki marktæk áhrif á lyfhrif klópidógreis.

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

Upplýsingar úr CAPRIE rannsókninni benda til þess að fenýtóín og tolbutamíð sem umbrotna fyrir tilstilli CYP2C9 megi gefa samhliða klópidógrei á öruggan hátt.

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

Fyrir utan ofangreindar sértækar upplýsingar um lyfjamilliverkanir hafa rannsóknir á milliverkunum með klópídógrei 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 klópídógrei 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 P2Y12 hemla til inntöku er hugsanlegt að gjöf ópíóíða samhliða geti seinkað og dregið úr frásogi klópídógreis 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 klópídógrei auki útsetningu fyrir rosuvastatíni tvöfalt (AUC) og 1,3 falt ( $C_{max}$ ) hjá sjúklingum eftir gjöf af 300 mg klópídógrei skammti og 1,4 falt (AUC) án áhrifa á  $C_{max}$  eftir endurtekna gjöf á 75 mg klópídógrei skammti.

#### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

##### *Meðganga*

Þar sem engin klínísk gögn um notkun klópídógreis á meðgöngu liggja fyrir er mælt með þeirri varúðarráðstöfun að nota ekki klópídógrei á meðgöngu.

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

##### *Brjóstgjöf*

Ekki er vitað hvort klópídógrei skilst út í brjóstamjól kvenna. Rannsóknir á dýrum hafa sýnt að klópídógrei skilst út í brjóstamjól. Sem varúðarráðstöfun á ekki að halda áfram brjóstgjöf meðan á Clopidogrel Viatrix meðferð stendur.

##### *Frjósemi*

Dýrarrannsóknir benda ekki til að klópídógrei hafi áhrif á frjósemi.

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

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

#### **4.8 Aukaverkanir**

##### *Samantekt á upplýsingum um öryggi*

Klópídógrei 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 klópídógrei 75 mg/sólarhring 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 aukaverkanatilkyningum 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 oftast var greint frá blæðingum á fyrsta mánuði meðferðar.

Hjá sjúklingum sem fengu annað hvort klópídógrél eða acetýlsalicýlsýru í CAPRIE rannsókninni var heildartíðni blæðinga 9,3%. Tíðni alvarlegra tilvika var svipuð fyrir klópídógrél og fyrir acetýlsalicýlsýru.

Í CURE rannsókninni varð engin aukning á alvarlegum blæðingum af klópídógréli ásamt acetýlsalicýlsýru 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 klópídógrél ásamt acetýlsalicýlsýru og 6,3% fyrir lyfleysu ásamt acetýlsalicýlsýru.

Í CLARITY rannsókninni jókst tíðni blæðinga almennt hjá þeim sem fengu klópídógrél ásamt acetýlsalicýlsýru samanborið við þá sem fengu lyfleysu ásamt acetýlsalicýlsýru. Tíðni alvarlegra 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 fíbrínleysandi meðferðar eða heparínmeðferðar.

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

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

#### Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem komu annað hvort 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 fyrirliggjandi 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	Húðblæðingar með segamyndun og fækkun blóðflagna (TTP) (sjá kafla 4.4), vanmyndunarblóðleysi, blóðfrumnafæð, kyrningahrap, veruleg blóðflagnafæð, áunnin dreyrasyki A, kyrningafæð, blóðleysi

Líffæraflokkur	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir, tíðni ekki þekkt*
Hjarta				Kounis-heilkenni (æðakrampa ofnæmis hjartaöng/ ofnæmis hjartadrep) í tengslum við ofnæmisviðbrögð vegna klópidógrels*
Ónæmiskerfi				Sermissótt, bráðaofnæmislík viðbrögð, kross-ofnæmi meðal tíenópýridína (svo sem ticlopidin, prasugrel) (sjá kafla 4.4)*, heilkenni mótefnatengdrar sykursýki 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 tárur, augum, sjónu)		
Eyru og völungarhús			Svimi	
Æðar	Margúll			Alvarlegar blæðingar, blæðingar frá sárum eftir skurðaðgerð, æðabólga, lágur blóðþrýstingur
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Blóðnasir			Blæðingar í öndunarvegi (blóðhósti, lungnablæðingar), berkjukrampi, millivefslungnabólga, eósínófil lungnabólga

Líffæraflokkur	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir, tíðni ekki þekkt*
Meltingarfæri	Blæðingar í meltingarfærum, niðurgangur, kviðverkir, meltingartruflanir	Maga- og skeifugarnarsár, magabólga, uppköst, ógleði, hægðatregða, uppþemba	Blæðingar aftan skínu	Blæðing í meltingarfærum og blæðingar aftan skínu sem leiddu til dauða), brisbólga, ristilbólga (þar með talið sáraristilbólga og eitifrumuristilbólga), munnbólga
Lifur og gall				Bráð lifrabílan, lifrabólga, óeðlileg lifrarpróf
Húð og undirhúð	Mar	Útbrot, kláði, húðblæðingar (purpuri)		Blöðruhúðbólga (drep í húðþekju, Stevens Johnson heilkenni, regnbogaroði, bráð útbreidd grafrarútpot (acute generalised exanthematous pustulosis -AGEP)), ofsabjúgur, lyfjaofnæmi, útbrot af völdum lyfja með eósínfíklafjöld og altækum einkennum (DRESS heilkenni), roðapot eða skinnflagningsútbrot, ofsakláði, exem, flatskæningur (lichen planus)
Æxlunarfæri og brjóst			Brjóstastækkun hjá körlum	
Stoðkerfi og stoðvefur				Blæðingar í stoðkerfi (blæðingar í liði), liðbólgur, liðverkir, vöðvaverkir
Nýru og þvaggfæri		Blóðmiga		Nýrnahnoðrabólga, hækkað kreatínín í blóði
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Blæðing á stungustað			Hiti
Rannsóknaniðurstöður		Lengdur blæðingartími, fækkun hlutleysiskyrninga 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 Ofskömmtnun**

Ofskömmtnun klópidógreis getur leitt til lengingar á blæðingartíma og þeirra afleiðinga sem slíkt hefur á blæðingar. Íhuga skal viðeigandi meðferð ef blæðingar eiga sér stað.

Ekkert mótefni gegn lyfjafræðilegri verkun klópidógreis hefur fundist. Ef þörf er á tafarlausri leiðréttingu á lengdum blæðingartíma getur gjöf blóðflagna unnið gegn áhrifum klópidógreis.

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

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

#### *Verkunarháttur*

Klópidógrei er forlyf, en eitt umbrotsefna þess er hemill á blóðflagnasamloðun. Klópidógrei þarf að umbrotna fyrir tilstilli CYP450 ensíma svo virka umbrotsefnið sem hindrar blóðflagnasamloðun myndist. Virkt umbrotsefni klópidógreis hindrar sértækt bindingu adenósínadífosfats (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 blæðingartími 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 acetylsalicylsýru og í CURE, CLARITY, COMMIT, CHANCE, POINT og ACTIVE-A rannsóknunum þar sem klópidógrei var borið saman við lyfleysu, en bæði lyfin voru gefin samhliða acetylsalicylsýru 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 hjartadrepi (<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/sólarhring eða acetýlsalicýlsýru 325 mg/sólarhring og var þeim fylgt eftir í 1 til 3 ár. Í undirhópi sjúklinga með hjartadrep fengu flestir sjúklinganna acetýlsalicýlsýru fyrstu dagana eftir brátt hjartadrep.

Klópídógrei 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 klópídógrei 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 klópídógreis (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 klópídógrei 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 klópídógreis 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 hærri en eðlileg efri mörk. Sjúklingar fengu handahófskennt klópídógrei (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 klópídógreis og lyfleysu breyttist ekki marktækt við samhliða heparínmeðferð.

Fjöldi sjúklinga sem náðu aðal endapunkti [dauðsfall vegna hjarta- og æðakerfis, hjartadrep eða heilablóðfall] var 582 (9,3%) í klópídógrei meðferðarhópnum og 719 (11,4%) í lyfleysuhópnum, 20% hlutfallsleg áhættulækkun (95% CI 10%-28%;  $p=0,00009$ ) fyrir klópídógrei 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 æðakerfisáföll (aðal 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 klópídógreis + acetýlsalicýlsýruhópsins, en hætta á blæðingum var enn til staðar (sjá kafla 4.4).

Notkun klópídógreis 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 náðu samsetta aðalendapunkti (dauðsfall vegna hjarta- og æðakerfis, hjartadrep, heilablóðfall eða endurtekna blóðþurrð) var 1.035 (16,5%) í klópídógrei meðferðarhópnum og 1.187 (18,8%) í lyfleysuhópnum, 14% hlutfallsleg áhættulækkun (95% CI af 6%-21%;  $p=0,0005$ ) fyrir klópídógrei meðhöndlaða hópinn. Þessi ávinningur fólst aðallega í tölfraðilega marktækri lækkun á tíðni hjartadreps [287 (4,6%) í klópídógrei

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 einkennum (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 klópídógrei, samanborið við lyfleysu, sýndi marktæka minnkun á hlutfallslegri áhættu um 26,2% klópídógrei í hag samsetta aðalendapunkti (co-primary endpoint – dauðsfall vegna hjarta- og æðakerfis, hjartadrep, heilablóðfall) og einnig marktæka minnkun á hlutfallslegri áhættu um 23,9% fyrir annan samsetta aðalendapunktinn (second co-primary endpoint - dauðsfall vegna hjarta- og æðakerfis, hjartadrep, heilablóðfall eða endurtekna blóðþurrð). Auk þess vakti mat á öryggi klópídógreis hjá þessum undirhópi sjúklinga engar sérstakar áhyggjur. Því eru niðurstöður þessa undirhóps í samræmi við heildarniðurstöður rannsóknarinnar.

Ávinningurinn sem sást með klópídógrei 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 klópídógreis sást óháð skammti acetylsalicylsýru (75-325 mg einu sinni á dag).

Öryggi og virkni klópídógreis hafa verið metin með tveimur slembiröðum, tvíblindum samanburðarránsóknum 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 annað hvort klópídógrei (300 mg hleðsluskammt og síðan 75 mg á sólarhring, n=1.752) eða lyfleysu (n=1.739), hvoru tveggja samhliða acetylsalicylsýru (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. Aðalendapunktur var þegar slagæðastífla kom fram á æðamynd fyrir útskrift eða dauði eða endurtekið hjartadrep fyrir kransæðamyndatöku. Aðalendapunkturinn 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  $\geq 65$  ára. Alls fengu 99,7% sjúklinganna meðferð með segaleysandi lyfjum (68,7% fibrín sértæk, 31,1% fibrín ósértæk), 89,5% heparín, 78,7% beta-blokka, 54,7% ACE hemla og 63% statin.

Fimmtán hundruðustu (15,0%) sjúklinganna í klópídógrei hópnum og 21,7% í lyfleysuhópnum náðu aðalendapunkti, sem gefur til kynna 6,7% heildarfækkun og 36% minni líkur klópídógrei 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 einkennum um hjartadrep komu fram og hjartarafrit staðfesti óeðlilega starfsemi (t.d. ST-hækkun, ST-lækkun eða vinstra greinrof). Sjúklingum var gefið klópídógrei (75 mg/sólarhring, n=22.961) eða lyfleysa (n=22.891), samhliða acetylsalicylsýru (162 mg/sólarhring) í 28 daga eða þar til þeir voru útskrifaðir af sjúkrahúsi.

Samsettir aðalendapunktur 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.

Klópídógrei lækkaði marktækt hlutfallslega áhættu á dauða af hvaða völdum sem er um 7% ( $p=0,029$ ) og hlutfallslega áhættuna á endurteknu hjartadrep, 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> hemlum við bráðu kransæðaheilkenni

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

Klínískur ávinningur sem kom fram í lykilrannsóknum með ticagrelor og prasugreli sem eru öflugari P2Y<sub>12</sub> hemlar tengist marktækri lækkun endurtekinnna blóðþurrðartilvika (þ.m.t. bráðum og meðalbráðum blóðtappa í æðastodneti, hjartadrepi og bráðum enduræðunaraðgerðum). Enda þótt samræmi væri á ávinningi varðandi blóðþurrð allt fyrsta árið varð frekari minnkun endurtekinnna blóðþurrðartilvika eftir brátt kransæðaheilkenni fyrstu dagana eftir að meðferð hófst. Aftur á móti sýndu eftirágreiningar (*post-hoc*) tölfræðilega marktæka aukningu á blæðingarhættu með öflugari P2Y<sub>12</sub> hemlunum, einkum 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** (*tímasetning blóðflöguhemlunar eftir brátt kransæðaheilkenni, Timing Of Platelet Inhibition after acute Coronary syndrome*)

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

Greining var gerð hjá alls 645 af 646 sjúklingum með hjartadrep með ST-hækkun (STEMI) eða hjartadrep án ST-hækkunar (NSTEMI) eða hvikula hjartaöng ((minna öflug DAPT (n=322); óbreytt DAPT (n=323)). Eftirfylgni var með 316 sjúklingum í eitt ár (98,1%) hjá hópnum sem fékk minna öfluga DAPT og 318 sjúklingum (98,5%) sem fengu óbreytta 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%) í hópnum sem fékk minna öfluga DAPT og hjá 85 sjúklingum (26,3%) í hópnum sem fékk óbreytta DAPT ( $p < 0,01$ ). Þessi tölfræðilega marktæki munur var einkum vegna færri blæðingartilvika, ekki var greint frá mun á blóðþurrðarendapunktum ( $p=0,36$ ) en BARC  $\geq 2$  blæðing kom sjaldnar fram hjá hópnum sem fékk minna öfluga DAPT (4,0%) á móti 14,9% hjá þeim sem fengu óbreytt DAPT ( $p < 0,01$ ). Blæðingartilvik skilgreind sem öll BARC sem kom fram hjá 30 sjúklingum (9,3%) í hópnum sem fékk minna öfluga DAPT og hjá 76 sjúklingum (23,5%) í hópnum sem fékk óbreytta DAPT ( $p < 0,01$ ).

### **TROPICAL-ACS** (*prófun á svörum við blóðflöguhemlun í langvarandi segaleysandi meðferð við bráðu kransæðaheilkenni, Testing Responsiveness to Platelet Inhibition on Chronic Antiplatelet Treatment for Acute Coronary Syndromes*)

Þessi slembiraðaða, opna rannsókn tók til 2.610 sjúklinga sem voru jákvæðir 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 öflugan hemilinn klópídógreli 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 var sjúklingnum aftur látinn fá prasugrel 5 eða 10 mg/sólarhring í 11,5 mánuði; ef HPR var  $< 46$  einingar hélt sjúklingurinn áfram á klópídógreli 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.

Aðalendapunkturinum (sameinuð tíðni dauðsfalla af völdum hjarta- og æðasjúkdóma, hjartadreps, slags og BARC blæðinga á stigi  $\geq 2$  eftir 12 mánuði) var náð og sýndi að áhrifin voru ekki lakari (non-inferiority). 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 stýrða meðferð með minna öflugum hemli (guided de-escalation) 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 stýrða meðferð með minna öflugum hemli 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 skammvinnt 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 klópídógreli–acetylsalicylsýru hópinn fengu 300 mg hleðsluskammt af klópídógreli á degi 1, fylgt eftir með 75 mg skammti af klópídógreli á sólarhring á degi 2 til 90 og 75 mg skammt af acetylsalicylsýru á sólarhring 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 sólarhring 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 klópídógreli–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 klópídógreli–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). Blæðingaslag 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 klópídógreli–acetylsalicylsýru hópnum og hjá átta (0,3%) í hópnum sem fékk acetylsalicylsýru (P = 0,73). Tíðni allra blæðinga var 2,3% í klópídógreli–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 skammvinnt 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 klópídógreli hópinn fengu 600 mg hleðsluskammt af klópídógreli á degi 1, fylgt eftir með 75 mg skammti af klópídógreli á sólarhring á degi 2 til 90. Sjúklingum sem var slembiraðað í lyfleysuhópinn fengu lyfleysuútgáfu af klópídógreli á degi 1 til 90.

Meginniðurstaða verkunar voru samsettir þættir alvarlegra blóðþurrðartilvika (heilablóðþurrð, hjartadrep eða dauðsfall vegna æðablóðþurrðar) á degi 90. Þetta kom fram hjá 121 sjúklingi (5,0%) sem fengu klópídógreli 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 klópidógrel 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 klópidógrel 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 klópidógrel 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 inntökuvíðmiðum 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 klópidógrel og acetylsalicylsýru.

Í ACTIVE-A rannsókninni (N=7.554), sem var fjölsetra, slembiröðuð, tvíblind samanburðarrannsókn, var borin saman meðferð með klópidógrel og 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 vorub 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 (blóðflagfjöldi < 50 x 10<sup>9</sup>/l); þörf fyrir klópidógrel eða segavarnarlyf til inntöku (oral anticoagulants (OAC)); eða óþol fyrir öðru hvoru þessara tveggja efna.

Sjötíu og þrjár hundraðshlutar (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 ≥ 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 aðalendapunkti (tími fram að fyrsta heilablóðfalli, hjartadrep, blóðtappa í slagæð utan miðtaugakerfis eða dauða af völdum æðasjúkdóma) var 832 (22,1%) í hópnum sem fékk klópidógrel ásamt acetýlsalicýlsýru og 924 (24,4%) í hópnum sem fékk lyfleysu ásamt acetýlsalicýlsýru (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 klópidógrel ásamt acetýlsalicýlsýru og 408 (10,8%) sjúklingum sem fengu lyfleysu ásamt acetýlsalicýlsýru (hlutfallsleg áhættuminnkun, 28,4%; 95% CI, 16,8% til 38,3%; p=0,0001).

### *Börn*

Í rannsókn á stigvaxandi skömmtum hjá 86 nýburum eða ungbörnum allt að 24 mánaða aldri, sem voru í hættu á segamyndun (PICOLO), var klópidógrel 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 µM ADP-örvuð samloðun blóðflagna) sem var sambærilegt við töku fullorðinna á Clopidogrel Viatrix 75 mg/sólarhring.

Í slembaðri, tvíblindri rannsókn með samhliða hópum (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 klópidógrel (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 acetýlsalicýlsýru 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 klópidógrel og 90 [20,5%] í lyfleysuhópnum) (sjá kafla 4.2). Blæðing var algengasta aukaverkunin sem greint var frá, bæði í hópnum sem fékk klópidógrel 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, klópidógrel 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) álíka 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 klópidógrels í plasma (u.þ.b. 2,2-2,5 ng/ml eftir stakan 75 mg skammt til inntöku) náðist u.þ.b. 45 mínútum eftir inntöku. Frásog er a.m.k. 50% miðað við útskilnað umbrotsefna klópidógrels í þvagi.

### Dreifing

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

### Umbrot

Klópídógrél umbrotnar að mestu leyti í lifrinni. *In vitro* og *in vivo* umbrotnar klópídógrél eftir tveim meginumbrotsferlum: Annað ferlið er hvatað af esterösum, en það leiðir til hýdrólýsu yfir í óvirka karboxýlsýruafleiðu (85% af umbrotsefnum í blóði) og hitt er hvatað af mörgum cýtókróm P450 ensímum. Klópídógrél umbrotnar fyrst í 2-oxó-klópídógrél millistigsumbrotsefni. Áframhaldandi umbrot 2-oxó-klópídógrél millistigsumbrotsefnisins leiðir til myndunar virka umbrotsefnisins sem er tíól-afleiða af klópídógréli. 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 þannig samloðun blóðflagna.

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

### Brotthvarf

Eftir inntöku á  $^{14}\text{C}$ -merktu klópídógréli 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 klópídógrél helmingunartíma sem er u.þ.b. 6 klukkustundir. Brotthvarfshelmingunartími 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-klópídógréls. Lyfhrif virks umbrotsefnis klópídógréls 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 og í meðallagi), var lagt mat á lyfjahvörf og blóðflagna- svörun við meðferð með 300 mg af klópídógréli 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 herra en hjá einstaklingum með lélegt umbrot sem fengu meðferð með 300 mg/75 mg skömmtunum, og reyndist svipuð og hjá hinum

CYP2C19 umbrotahópunum, 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=2.721), CHARISMA (n=2.428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1.477), og ACTIVE-A (n=601), og jafnframt á nokkrum birtum hóprannsóknum.

Í TRITON-TIMI 38 og þremur af hóprannsóknum (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

Lyfjahlörf virks umbrotsefnis klópídógrels eru ekki þekkt í eftirfarandi sérstökum 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-örvaðri samloðun blóðflagna væri minni (25%) en hjá heilbrigðum einstaklingum, hins vegar var lenging blæðingartímans svipuð og hjá heilbrigðum einstaklingum sem fengu 75 mg af klópídógreli á sólarhring. Auk þess var klínískt þol gott hjá öllum sjúklingum.

#### *Skert lifrastarfsemi*

Eftir endurtekna 75 mg skammta á sólarhring í 10 daga hjá sjúklingum með verulega skerta lifrastarfsemi var hömlun á ADP-örvaðri samloðun blóðflagna svipuð og hjá heilbrigðum einstaklingum. Meðallenging blæðingartíma var einnig svipuð í hópunum 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/sólarhring 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 bavíanar þöldu 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/sólarhringá dag (sem er a.m.k. 25 föld sú þéttni sem fram kemur hjá mönnum sem fá klíniska skammtinn 75 mg/sólarhring).

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

Klópidógrel hafði engin áhrif á frjósemi hjá karl- eða kvenkyns rottum og olli ekki vansköpun hvorki hjá rottum né kanínum. Þegar klópidógrel var gefið mjólkandi rottum olli það vægri seinkun á þroska afkvæmisins. Sérstakar 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:*

Hýdroxýprópýlsellulósi (E463)  
Mannítól (E421)  
Krospóvídón (tegund A)  
Sítrónusýrueinhýdrat  
Makrógól 6000  
Örkristallaður sellulósi  
Sterínsýra  
Talkúm

*Filmuhúð:*

Hýprómellósi (E464)  
Laktósaehýdrat  
Tríacetín (E1518)  
Títantvíoxíð (E171)  
Rautt járnóxíð (E172)

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

3 ár.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Í PVC/PE/PVDC/álþynnupakkningum, geymið við lægri hita en 25°C.

Í álþynnupakkningum, engin sérstök fyrirsmáli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

## 6.5 Gerð íláts og innihald

Hvítar PVC/PE/PVDC-álþynnur eða PA/ALL/PVC-álþynnur.

Pakkningar með 7, 14, 28, 30, 30 x 1 (stakskammtaþynnur), 50, 50 x 1 (stakskammtaþynnur), 56, 84, 90 eða 100 filmuhúðuðum töflum.

PA/ALL/PVC-álþynnur.

Pakkningar með 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90 eða 100 filmuhúðuðum töflum.

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

Viatrix Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart,  
Dublin 15,  
DUBLIN  
Írland

## 8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/09/568/001 Öskjur með 7 filmuhúðuðum töflum í PVC/PE/PVDC/ál þynnupakkningu  
EU/1/09/568/002 Öskjur með 14 filmuhúðuðum töflum í PVC/PE/PVDC/ál þynnupakkningu  
EU/1/09/568/003 Öskjur með 28 filmuhúðuðum töflum í PVC/PE/PVDC/ál þynnupakkningu  
EU/1/09/568/004 Öskjur með 30 filmuhúðuðum töflum í PVC/PE/PVDC/ál þynnupakkningu  
EU/1/09/568/005 Öskjur með 50 filmuhúðuðum töflum í PVC/PE/PVDC/ál þynnupakkningu  
EU/1/09/568/006 Öskjur með 56 filmuhúðuðum töflum í PVC/PE/PVDC/ál þynnupakkningu  
EU/1/09/568/007 Öskjur með 84 filmuhúðuðum töflum í PVC/PE/PVDC/ál þynnupakkningu  
EU/1/09/568/008 Öskjur með 90 filmuhúðuðum töflum í PVC/PE/PVDC/ál þynnupakkningu  
EU/1/09/568/009 Öskjur með 100 filmuhúðuðum töflum í PVC/PE/PVDC/ál þynnupakkningu  
EU/1/09/568/010 Öskjur með 7 filmuhúðuðum töflum í PA/ALL/PVC/ál þynnupakkningu  
EU/1/09/568/011 Öskjur með 14 filmuhúðuðum töflum í PA/ALL/PVC/ál þynnupakkningu  
EU/1/09/568/012 Öskjur með 28 filmuhúðuðum töflum í PA/ALL/PVC/ál þynnupakkningu  
EU/1/09/568/013 Öskjur með 30 filmuhúðuðum töflum í PA/ALL/PVC/ál þynnupakkningu  
EU/1/09/568/014 Öskjur með 50 filmuhúðuðum töflum í PA/ALL/PVC/ál þynnupakkningu  
EU/1/09/568/015 Öskjur með 56 filmuhúðuðum töflum í PA/ALL/PVC/ál þynnupakkningu  
EU/1/09/568/016 Öskjur með 84 filmuhúðuðum töflum í PA/ALL/PVC/ál þynnupakkningu  
EU/1/09/568/017 Öskjur með 90 filmuhúðuðum töflum í PA/ALL/PVC/ál þynnupakkningu  
EU/1/09/568/018 Öskjur með 100 filmuhúðuðum töflum í PA/ALL/PVC/ál þynnupakkningu  
EU/1/09/568/019 Öskjur með 30 x 1 filmuhúðaðri töflu í PVC/PE/PVDC/ál þynnupakkningu  
EU/1/09/568/020 Öskjur með 50 x 1 filmuhúðaðri töflu í PVC/PE/PVDC/ál þynnupakkningu

## 9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 16.10.2009

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 18.09.2014

## **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 heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt

Pharmathen S.A.  
6, Dervenakion  
15351 Pallini Attiki  
Grikkland

Pharmathen International S.A  
Industrial Park Sapes  
Rodopi Prefecture, Block No 5  
Rodopi 69300  
Grikkland

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

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

Lyfið er lyfseðilsskylt.

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

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

Markaðsleyfishafi skal leggja fram samantektir um öryggi lyfsins í samræmi við skilyrði sem koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83 og er birtur í vefgátt fyrir evrópsk lyf.

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

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Á ekki við.

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

## **A. ÁLETRANIR**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### ASKJA FYRIR PVC/PE/PVDC/ÁLÞYNNUR

#### 1. HEITI LYFS

Clopidogrel Viartis 75 mg filmhúðaðar töflur  
klópídógrei

#### 2. VIRK(T) EFNI

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 75 mg af klópídógrei (sem besílat).

#### 3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig laktósa. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

7 filmhúðaðar töflur  
14 filmhúðaðar töflur  
28 filmhúðaðar töflur  
30 filmhúðaðar töflur  
50 filmhúðaðar töflur  
56 filmhúðaðar töflur  
84 filmhúðaðar töflur  
90 filmhúðaðar töflur  
100 filmhúðaðar töflur  
30 x 1 filmhúðuð tafla  
50 x 1 filmhúðuð tafla

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

Til inntöku.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

#### 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**

Geymið við lægri hita en 25°C

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

Viartis Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Írland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/09/568/001-009  
EU/1/09/568/019-020

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Clopidogrel Viatris 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

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA fyrir PA/ALL/PVC/álþynnur

### 1. HEITI LYFS

Clopidogrel Viartis 75 mg filmhúðaðar töflur  
klópídógrei

### 2. VIRK(T) EFNI

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 75 mg af klópídógrei (sem besílat).

### 3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig laktósa. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

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

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

Til inntöku.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

### 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**

Viartis Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Írland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/09/568/010-018

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Clopidogrel Viatris 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**

**1. HEITI LYFS**

Clopidogrel Viatris 75 mg filmhúðaðar töflur  
klópídógrél

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Viatris Limited

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

## **B. FYLGISEDILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

### Clopidogrel Viatris 75 mg filmuhúðaðar töflur klópídógrél

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

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um lyfið.
- 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 lækinn eða lyfjafræðing 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 Viatris og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Clopidogrel Viatris
3. Hvernig nota á Clopidogrel Viatris
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Clopidogrel Viatris
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

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

Clopidogrel Viatris inniheldur klópídógrél og tilheyrir flokki lyfja sem hindra samloðun blóðflagna. Blóðflögur eru mjög smáar agnir í blóðinu sem festast saman þegar blóð storknar. Lyf sem hindra samloðun blóðflagna minnka hættuna á myndun blóðkekkja (ferli sem nefnist segamyndun) með því að koma í veg fyrir þessa samloðun.

Clopidogrel Viatris er tekið af fullorðnum til þess að koma í veg fyrir að blóðkókkur (blóðsegi) myndist í kólkuðum 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 Viatris til þess að fyrirbyggja myndun blóðkekkja og draga úr hættunni á alvarlegum áföllum vegna þess að:

- þú ert með ástand sem nefnist æðakölkun (einnig þekkt sem segamyndun vegna æðakölkunar) og
- þú hefur áður fengið hjartaáfall eða heilablæðingu, eða þú ert með sjúkdóm sem nefnist sjúkdómur í útlægum slagæðum, eða
- þú hefur fengið alvarlega tegund af brjóstverkjum þekkta 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 lækunar hita 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 Viatris og acetylsalicylsýru við þessu ástandi. Læknirinn ætti að hafa ávísað þér Clopidogrel Viatris 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 Viatris

### Ekki má nota Clopidogrel Viatris

- Ef um er að ræða ofnæmi fyrir klópidógreli eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6)
- Ef þú ert með sjúkdóm sem veldur blæðingum svo sem magasár eða blæðingar í heila
- Ef þú þjáist af alvarlegum lifrarsjúkdómi

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

### Varnaðarorð og varúðarreglur

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

- ef þú átt hættu á að fá blæðingar, svo sem vegna:
  - sjúkdómsástands með hættu á innvortis blæðingu (svo sem magasári) blæðingasjúkdóms sem veldur því að þú hefur tilhneigingu til að fá innvortis blæðingar (blæðing inni í vefjum, líffærum eða liðum)
  - nýlegs alvarlegs áverka
  - nýlegrar skurðaðgerðar (þ.m.t. tannaðgerðar)
  - áætlaðrar skurðaðgerðar (þar með talið tannaðgerðar) næstu sjö daga
- ef þú hefur fengið blóðtappa í heila (blóðþurrðaráfall) innan s.l. 7 daga
- 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 Clopidogrel Viatris meðferð 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 purpuri með segamyndun og fækkun blóðflagna (TTP)) sem fela í sér hita og marbletti eða blettablæðingu undir húð sem getur litið út eins og rauðar dopper á stærð við títuprjónsodd, 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 unglingar

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

### Notkun annarra lyfja samhliða Clopidogrel Viatris

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

Sum önnur lyf geta haft áhrif á notkun Clopidogrel Viatris 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 gigtarlyf, venjulega notuð til þess að meðhöndla sársauka og/eða bólgusjúkdóma í vöðvum og liðum
  - o heparín eða annað stungulyf sem er notað til þess að draga úr blóðstorknun,
  - o ticlopidín, 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 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 Viatris 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 Viatris með mat eða drykk**

Clopidogrel Viatris 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 Viatris. Ef þú verður barnshafandi á meðan þú tekur Clopidogrel Viatris 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 Viatris hafi áhrif á hæfni þína til aksturs eða til stjórnunar véla.

### **Clopidogrel Viatris inniheldur laktósa**

Ef óþol fyrir sykrum (t.d. mjólkusykri) hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

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

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

Ráðlagður skammtur, þar með talið fyrir sjúklinga með kvilla sem kallast „gáttatif“ (óreglulegur hjartsláttur), er ein 75 mg tafla af Clopidogrel Viatris 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 Viatris (fjórar eða átta 75 mg töflur) í eitt skipti við upphaf meðferðar. Eftir það er ráðlagður skammtur ein 75 mg tafla af Clopidogrel Viatris 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 lækningin gefið þér 300 mg af Clopidogrel Viatris (fjórir 75 mg töflur) einu sinni í byrjun meðferðar. Eftir það er ráðlagður skammtur ein 75 mg tafla af Clopidogrel Viatris á dag eins og lýst er hér að ofan ásamt acetylsalicylsýru í 3 vikur. Eftir það ávísar lækningin annaðhvort Clopidogrel Viatris eingöngu eða acetylsalicylsýru eingöngu.

Þú skalt taka Clopidogrel Viatris meðan lækningin heldur áfram að ávísa því.

#### **Ef stærri skammtur af Clopidogrel Viatris en mælt er fyrir um er tekinn:**

Hafðu samband við lækningu eða næsta sjúkrahús vegna aukinnar blæðingarhættu.

#### **Ef gleymist að taka Clopidogrel Viatris**

Ef þú gleymir að taka Clopidogrel Viatris skammt, 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 sleppa henni og 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 taka Clopidogrel Viatris**

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

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 lækningu ef þú færð:**

- hita, einkenni sýkingar eða verulega þreyta. Þetta gæti verið vegna þess að einstaka sinnum fækkar sumum gerðum blóðkorna.
- einkenni um lifrarástandamál, svo sem gulnun á húð og/eða hvítu augna (gula), hvort sem það tengist blæðingu sem kemur fram undir húð sem rauðar dopper á stærð við tituprjónsodd og/eða ringlun (sjá kafla 2, „Varnaðarorð og varúðarreglur“)
- þrota í munni 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 Viatris er blæðing.**

Blæðing getur komið fram sem blæðing í maga eða þörmum, mar og blóðgúll (óvenjulegar blæðingar eða marblettir undir húðinni), blóðnasir, blóð í þvagi. Í stöku tilvikum hefur einnig verið tilkynnt um blæðingu í auga, höfði, lungum eða liðum

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

Ef þú skerð þig eða slasar, gæti blæðingin verið lengur en venjulega að stöðvast. Þetta tengist verkun lyfsins, þar sem það hindrar myndun blóðkekkja. Yfirleitt þarf ekki að hafa áhyggjur af minniháttar skurðum og sárum, t.d. skurði við rakstur. Ef þú hefur hins vegar áhyggjur af blæðingunni skalt þú strax hafa samband við lækningu (sjá kafla 2 „Varnaðarorð og varúðarreglur“).

#### **Aðrar aukaverkanir:**

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, veruleg loftmyndun í maga eða þörmum, útbrot, kláði, sundl, skynjun af náladofa og dofa

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum): Svimi, stækkuð brjóst hjá körlum.

Aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum): Gulla; verulegir kviðverkir með eða án bakverkja; hiti; öndunarörðugleikar; stundum ásamt 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; rugl; 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.

Að auki gæti læknirinn greint breytingar á niðurstöðum blóð- eða þvagprófa.

### **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 Viatris**

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.

Vísað er í geymsluskiyrði sem tilgreind eru á öskjunni.

Ef Clopidogrel Viatris er í PVC/PE/PVDC/álþynnupakkningu á að geyma lyfið við lægri hita en 25°C. Ef Clopidogrel Viatris er í álþynnupakkningu eru engin sérstök fyrirmæli um geymsluaðstæður lyfsins.

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

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir 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 Viatris inniheldur**

Virka innihaldsefnið er (sjá kafla 2, Clopidogrel Viatris inniheldur laktósa). Hver tafla inniheldur 75 mg af klópidógreli (sem besílat).

Önnur innihaldsefni eru:

- Töflukjarni: hýdroxýprópýlsellulósi (E463), mannitól (E421), krospóvidón (tegund A), sítrónusýrueinhýdrat, örkristallaður sellulósi makrógól 6000, sterínsýra, talkúm
- Töfluhúð: rautt járnnoxíð (E172), laktósaehínýdrat (mjólkursykur), hýprómellósi (E464), tríacetín (E1518) rautt járnnoxíð (E172) og titantvíoxíð (E171)

## Lýsing á útliti Clopidogrel Viatris og pakkningastærðir

Clopidogrel Viatris filmuhúðaðar töflur eru bleikar, kringlóttar og tvíkúptar.

Þær fást í:

- PVC/PE/PVDC-álþynnum sem pakkað er í öskjur sem innihalda 7, 14, 28, 30, 30 x 1 (stakskammtaþynnur), 50, 50 x 1 (stakskammtaþynnur), 56, 84, 90 eða 100 filmuhúðaðar töflur.
- PA/ALL/PVC-álþynnum sem pakkað er í öskjur sem innihalda 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90 eða 100 filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### Markaðsleyfishafi og framleiðendur:

Markaðsleyfishafi:

Viatris Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart,  
Dublin 15,  
DUBLIN  
Írland

Framleiðendur:

Pharmathen S.A.,  
6 Dervenakion  
15351 Pallini Attiki  
Grikkland

Pharmathen International S.A  
Industrial Park Sapes  
Rodopi Prefecture, Block No 5  
Rodopi 69300  
Grikkland

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

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

Mylan Healthcare UAB  
Tel: +370 5 205 1288

#### **България**

Майлан ЕООД  
Тел: +359 2 44 55 400

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

Mylan EPD Kft  
Tel: + 36 1 465 2100

#### **Danmark**

Viatriis ApS  
Tlf: +45 28 11 69 32

#### **Malta**

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



**Deutschland**

Viatrix Healthcare GmbH  
Tel: +49 800 0700 800

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

Generics Pharma Hellas EΠE  
Τηλ: +30 210 993 6410

**España**

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

**France**

Viatrix Santé  
Tél: +33 4 37 25 75 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Mylan Ireland Limited  
Tel: +353 1 8711600

**Ísland**

Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Varnavas Hadjipanayis Ltd  
Τηλ: +357 2220 7700

**Latvija**

Mylan Healthcare SIA  
Tel: +371 676 055 80

**Nederland**

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

**Norge**

Viatrix AS  
Tlf: + 47 66 75 33 00

**Österreich**

Arcana Arzneimittel GmbH  
Tel: +43 1 416 2418

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

BGP Products SRL  
Tel: +40 372 579 000

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Viatrix Oy  
Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Mylan IRE Healthcare Limited  
Tel: +353 18711600

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í {MM/ÁÁÁÁ}.**

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

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.