

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 75 mg/75 mg filmuhúðaðar töflur
Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 75 mg/100 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 75 mg/75 mg filmuhúðaðar töflur
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 75 mg af klópídógreli (sem hýdrógensúlfat) og 75 mg af acetýlsalicýlsýru.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 7 mg af laktósa og 3,3 mg af hertri laxerolíu.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 75 mg/100 mg filmuhúðaðar töflur
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 75 mg af klópídógreli (sem hýdrógensúlfat) og 100 mg af acetýlsalicýlsýru.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 8 mg af laktósa og 3,3 mg af hertri laxerolíu.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 75 mg/75 mg filmuhúðaðar töflur
Gul, sporöskjulaga, lítillaga tvíkúpt, «C75» er greipt í aðra hliðina og «A75» í hina.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 75 mg/100 mg filmuhúðaðar töflur
Ljósbleik, sporöskjulaga, lítillaga tvíkúpt, «C75» er áletrað á aðra hliðina og «A100» í hina.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva er ætlað sem síðforvarnarmeðferð við æðastíflum hjá fullorðnum sjúklingum sem taka bæði klópídógreli og acetýlsalicýlsýru. Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva er samsett lyf með staðlaða skammta fyrir framhaldsmeðferð þegar um er að ræða:

- Brátt kransæðaheilkenni án ST-hækkunar (hvikula hjartaöng eða hjartadrep án Q-takka-myndunar), þ.á m. hjá sjúklingum sem gangast undir stoðnetsísetningu eftir kransæðavíkkun
- Brátt hjartadrep með ST-hækkun hjá sjúklingum sem eru í lyfjameðferð og uppfylla skilyrði segaleysandi meðferðar.

Vinsamlegast sjá kafla 5.1 fyrir frekari upplýsingar.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Fullorðnir og aldraðir

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 75 mg/75 mg filmuhúðaðar töflur

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva á að gefa í einum daglegum 75 mg/75 mg skammti.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 75 mg/100 mg filmuhúðaðar töflur

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva á að gefa í einum daglegum 75 mg/100 mg skammti.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva í fastri skammtasamsendingu á að gefa eftir upphaf meðferðar með klópidógreli og acetylsalicylsýru sitt í hvoru lagi og kemur í stað lyfjanna klópidógrels og acetylsalicylsýru hvors fyrir sig.

- *Hjá sjúklingum með brátt kransæðaheilkenni án ST-hækkunar* (hvikula hjartaöng eða hjartadrep án Q-takka-myndunar): Kjör lengd meðferðar hefur ekki verið formlega staðfest. Klínískar rannsóknarniðurstöður styðja allt að 12 mánaða notkun og hámarksávinnings sást eftir 3 mánuði (sjá kafla 5.1). Ef notkun Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva er hætt getur verið að sjúklingar hafi hag af að halda áfram meðferð með einu blóðflöguvirku lyfi.

- *Hjá sjúklingum með brátt hjartadrep með ST-hækkun*: Hefja á meðferð eins fljótt og hægt er eftir að einkennum koma fram og halda meðferð áfram í að minnsta kosti 4 vikur. Kostir samsettrar meðferðar klópidógrels með acetylsalicylsýru í meira en 4 vikur hafa ekki verið rannsakaðir hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 5.1). Ef notkun Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva er hætt getur verið að sjúklingar hafi hag af að halda áfram meðferð með einu blóðflöguvirku lyfi.

Ef gleymist að taka skammt:

- Ef færri en 12 klukkustundir eru liðnar frá því að taka átti skammtinn: eiga sjúklingar að taka skammtinn strax og taka svo næsta skammt á venjulegum tíma.
- Ef fleiri en 12 klukkustundir eru liðnar: eiga sjúklingar að taka næsta skammt á venjulegum tíma og ekki á að tvöfalda skammtinn.

•Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára. Notkun Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva hjá börnum er ekki ráðlögð.

•Skert nýrnastarfsemi

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva má ekki nota hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.3).

Takmörkuð reynsla er af notkun lyfsins hjá sjúklingum með væga eða í meðallagi skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4). Því skal gæta varúðar við notkun Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva hjá þessum sjúklingum.

•Skert lifr starfsemi

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva á ekki að nota hjá sjúklingum með verulega skerta lifr starfsemi (sjá kafla 4.3).

Takmörkuð reynsla er af notkun lyfsins hjá sjúklingum með í meðallagi skerta lifr starfsemi sem geta haft blæðingahneigð (sjá kafla 4.4). Því skal gæta varúðar við notkun Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva hjá þessum sjúklingum.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Má taka með eða án matar.

4.3 Frábendingar

Á grundvelli beggja virku efnanna í lyfinu má ekki nota Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva þegar um er að ræða:

- Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Verulega skerta lifr starfsemi.
- Virka blæðingu vegna sjúkdóms t.d. magasárs eða blæðingar innan höfuðkúpu.

Þar að auki, vegna þess að lyfið inniheldur acetylsalicylsýru, má ekki heldur nota það::

- þegar um er að ræða ofnæmi fyrir bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAID) og heilkenni astma, nefslímubólgu og nefbólguþega. Einnig er frábending fyrir notkun þess hjá sjúklingum með mastfrumnager (mastocytosis), þar sem notkun þeirra á acetýlsalicýlsýru getur valdið alvarlegum ofnæmisviðbrögðum (m.a. losti ásamt andlitsroða, lágþrýstingi, hraðtaki og uppköstum).
- þegar um er að ræða verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun <30 ml/mín).
- á síðasta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.6).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Blæðingar og blóðsjúkdómar

Vegna hættu á blæðingu og aukaverkunum tengdum 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). Þar sem um er að ræða tvö blóðflöguvirk lyf, skal nota Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva með varúð hjá sjúklingum sem geta verið í hættu vegna blæðinga eftir slys, skurðaðgerð eða sjúkdóma og hjá sjúklingum á meðferð með öðrum bólgueyðandi gigtarlyfjum, þar með talið Cox-2 hemlum, heparíni, glýkóprótein IIb/IIIa hemlum, sérhæfðum serótónín endurupptöku hemlum (SSRI), segaleysandi lyfjum, 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 Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva og segavarnarlyfja til inntöku er ekki ráðlögð þar sem blæðingar gætu orðið meiri (sjá kafla 4.5).

Sjúklingar skulu láta lækna og tannlækna vita að þeir taki Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva áður en ákvörðun um skurðaðgerð er tekin og áður en meðferð með nýju lyfi er hafin. Ef skurðaðgerð er ráðgerð skal endurmeta þörf á meðferð með tveimur blóðflöguvirkum lyfjum og íhuga að nota lyf sem inniheldur eitt slíkt lyf. Ef sjúklingar þurfa að hætta blóðflöguvirkri meðferð tímabundið skal stöðva meðferð með Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 7 dögum fyrir skurðaðgerð.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 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 fyrir blæðingu að stöðvast þegar þeir taka Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva og að þeir skuli láta lækinn vita verði þeir varir við óvenjulegar blæðingar (m.t.t. staðsetningar eða tímalengdar).

Blóðflagnafæðarpurpuri með segamyndun (TTP)

Örsjaldan hefur verið lýst blóðflagnafæðarpurpura með segamyndun (TTP) eftir notkun klópídógreis, 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, skerðingu á nýrnastarfsemi eða sótthita. TTP er hugsanlega lífshættulegt ástand sem þarfnast tafarlausrar meðferðar þ.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 skammvinn heilablóðþurrð eða heilablóðfall

Hjá sjúklingum með nýlega skammvinna heilablóðþurrð eða heilablóðfall sem eru í mikilli áhættu á að fá endurtekna heilablóðþurrð hefur verið sýnt fram á að samsetning acetýlsalicýlsýru og klópídógreis auki meiriháttar blæðingar. Því skal íhuga slíka viðbót með varúð utan klínískra aðstæðna þar sem sýnt hefur verið fram á að samsetningin sé gagnleg.

Cýtókróm P450 2C19 (CYP2C19)

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

Þar sem klópídógrell 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 klópídógrels. 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).

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.

Vegna acetylsalicylsýru skal gæta varúðar:

- hjá sjúklingum með sögu um astma eða ofnæmissjúkdóma þar sem þeir eru í meiri hættu á að fá ofnæmisviðbrögð
- hjá sjúklingum með þvagsýrugigt þar sem litlir skammtar af acetylsalicylsýru auka þéttni úrats
- hjá börnum yngri en 18 ára, hugsanlega eru tengsl milli acetylsalicylsýru og Reyes heilkennis. Reyes heilkenni er mjög sjaldgæfur sjúkdómur sem getur verið lífshættulegur.
- hjá sjúklingum með skort á glúkósa-6-dehýdrógenasa (G6PD) á að gefa lyfið undir nánu eftirliti læknis þar sem hættu er á blóðlýsu (sjá kafla 4.8).
- neysla áfengis getur aukið hættuna á meltingarfærasárum þegar það er notað samhliða acetylsalicylsýru. Veita skal sjúklingum ráðgjöf um hættuna á meltingarfærasárum og blæðingum þegar klópídógrell með acetylsalicylsýru er tekið inn með áfengi, sérstaklega ef áfengisnotkun er langvarandi eða mikil (sjá kafla 4.5).

Meltingarvegur

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva skal nota með varúð hjá sjúklingum með sögu um ætissár eða blæðingar í maga/skeifugörn eða minniháttar einkenni í efri hluta meltingarvegar þar sem þetta gæti verið af völdum magasárs sem getur valdið magablæðingu. Aukaverkanir í meltingarvegi, þ.m.t. magaverkur, brjóstsviði, ógleði, uppköst og blæðingar geta komið fram. Minniháttar einkenni frá meltingarvegi, eins og t.d. meltingartruflun, eru algeng og geta komið fram hvenær sem er meðan á meðferð stendur. Læknar skulu vera á varðbergi gagnvart merkjum um magasár og blæðingu, jafnvel þó að einkenni frá meltingarvegi hafi ekki komið fram áður. Upplýsa skal sjúklinga um vísbendingar og einkenni aukaverkana frá meltingarvegi og hvað skal gera ef þau koma fram. (Sjá kafla 4.8).

Hjá sjúklingum á samhliða meðferð með nicorandíl og bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAID), þar með talið acetylsalicylsýru og lýsín acetylsalicylsýru (LAS), er aukin hættu á alvarlegum fylgikvillum svo sem sáramyndun í meltingarvegi, gatamyndun og blæðingum (sjá kafla 4.5).

Hjálparefni

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva inniheldur laktósa. Sjúklingar með galaktósaóþol, laktasa þurrð eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem eru sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki að taka lyfið.

Lyfið inniheldur einnig herta laxerolíu sem getur valdið óþægindum í maga og niðurgangi.

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 Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva og segavarnarlyfja til inntöku er ekki ráðlögð þar sem það getur valdið því að blæðing verði meiri (sjá kafla 4.4). Þó að gjöf klópídógrels, 75 mg/sólarhring, breytti ekki lyfjahvörfum S-warfaríns (CYP2C9 hvarfefni) eða INR gildum (international normalised ratio) hjá sjúklingum sem voru á langtímameðferð með warfaríni, þá eykur meðferð með klópídógreli samhliða warfaríni hættu á blæðingum, vegna óháðra áhrifa á blóðstorknun.

Glýkóprótein IIb/IIIa hemlar

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

Heparín

Í klínískri rannsókn á heilbrigðum einstaklingum varð klópídógrel gjöf ekki til þess að breyta þyrfti skammti heparíns né breytti hún áhrifum heparíns á storknun. Gjöf heparíns samhliða klópídógreli hafði engin áhrif á hömlun klópídógrels á blóðflagnasamloðun. Milliverkanir lyfhrifa eru mögulegar milli Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 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 klópídógrels 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). Ekki hefur verið formlega sýnt fram á öryggi samhliða notkunar Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva og annarra segaleysandi lyfja og skal framkvæma með varúð (sjá kafla 4.4).

Bólqueyðandi gigtarlyf (NSAID)

Í klínískri rannsókn á heilbrigðum sjálfboðaliðum jók gjöf klópídógrels samhliða naproxeni duldar blæðingar í meltingarvegi. Af þessari ástæðu er ekki mælt með samhliða notkun bólqueyðandi gigtarlyfja og eru Cox-2 hemlar þar með taldir, (sjá kafla 4.4).

Tilraunir benda til þess að íbúprófen geti hindrað verkun lítilla skammta af aspirín á samloðun blóðflagna þegar þessi lyf eru gefin samhliða. Þar sem gögnin eru takmörkuð og ekki fullvíst að hve miklu leyti hægt er að yfirfæra niðurstöður *ex vivo* rannsókna yfir á klínískar aðstæður, er þó líklega ekki hægt að leiða af þeim afgerandi niðurstöður hvað varðar áhrif reglulegrar töku íbúprófens og ekki talið líklegt að notkun íbúprófens öðru hverju hafi klíníska þýðingu (sjá kafla 5.1).

Metamizól

Metamizól getur dregið úr áhrifum acetylsalicylsýru á blóðflagnasamloðun þegar það er tekið samhliða. Því skal gæta varúðar við notkun þessarar samsetningar hjá sjúklingum sem eru á lágum skömmtum acetylsalicylsýru vegna hjartaverndandi áhrifa.

Sérhæfðir serótónín endurupptöku hemlar (SSRI)

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

Önnur samhliða meðferð með klópídógreli

Þar sem klópídógrel er umbrotið í virka umbrotsefnið að hluta fyrir tilstilli CYP2C19 má búast við að notkun lyfja sem hamla virkni þessa ensíms leiði til skerts styrks af virku umbrotsefni klópídógrels. 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, carbameazepin og efavirenz.

Prótónupumpuhamlar (PPI)

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

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 rannsóknum. Sem varúðarráðstöfun er því ekki mælt með samhliða notkun klópídógrels og omeprazols eða esomeprazols (sjá kafla 4.4).

Útsetning fyrir virku umbrotsefni minnkar ekki jafn mikið við samhliðameðferð 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 meggi klópídógrel 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 klópídógrels við að hindra blóðflagnasamloðun.

Önnur lyf

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

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

Upplýsingar úr CAPRIE rannsókninni benda til þess að fenýtóín og tolbutamíð, sem umbrotna fyrir tilstuðlan CYP2C9, meggi hættulaust gefa samhliða klópídógreli.

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

Önnur samhliða meðferð með acetylsalicylsýru

Greint hefur verið frá milliverkunum eftirtalinna lyfja og acetylsalicylsýru:

Þvagsýrugigtarlyf (benzbrómarón, próbenesíð, súlfínþýrazón)

Gæta skal varúðar þar sem acetylsalicylsýra getur dregið úr verkun þvagsýrugigtarlyfja með samkeppnis brotthvarfi þvagsýru.

Metótrexat

Vegna acetylsalicylsýru skal nota metótrexat í skömmtum sem eru stærri en 20 mg/viku með varúð samhliða Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva þar sem það getur dregið úr úthreinsun metótrexats um nýru, sem getur valdið eitruverkunum á beinmergi.

Tenofovir

Samhliðanotkun á tenofovir disoproxil fumarati og bólgueyðandi gigtarlyfjum getur valdið aukinni hættu á nýrnabilun.

Valpróinsýra

Samhliðanotkun á salicíylötum og valpróinsýru getur valdið minnkaðri próteinbindingu valpróinsýru og hindrun á efnaskiptum valpróinsýru, sem leiðir til hækkunar á gildum heildar- og frírrar valpróinsýru í sermi.

Bóluefni gegn hlaupabólu

Mælt er með að sjúklingar fái ekki salicíylöt í sex vikur eftir bólusetningu við hlaupabólu. Tilvik um Reyes heilkenni hafa komið fram í kjölfarið á notkun salicíylata meðan á hlaupabólusýkingum stendur (sjá kafla 4.4).

Acetazolamíð

Gæta skal varúðar við samhliða gjöf salicíylata og acetazolamíðs þar sem aukin hætta er á blóðsýringu.

Nicorandíl

Hjá sjúklingum á samhliða meðferð með nicorandíl og og bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAID), þar með talið acetýlsalicýlsýru og lýsín acetýlsalicýlsýru (LAS), er aukin hætta á alvarlegum fylgikvillum svo sem sáramyndun í meltingarvegi, gatamyndun og blæðingum (sjá kafla 4.4).

Aðrar milliverkanir við acetýlsalicýlsýru

Einnig hefur verið greint frá milliverkunum eftirtalinna lyfja með stærri (bólgueyðandi) skömmtum af acetýlsalicýlsýru: angiotensín converting ensím (ACE) hemlar, fenýtóín, beta-blokkar, þvagræsilyf og blóðsykurslækkandi lyf til inntöku.

Áfengi

Neysla áfengis getur aukið hættuna á meltingarfærasárum þegar það er notað með acetýlsalicýlsýru. Veita skal sjúklingum ráðgjöf um hættuna á meltingarfærasárum og blæðingum þegar klópídógrel með acetýlsalicýlsýru er tekið inn með áfengi, sérstaklega ef áfengisnotkun er langvarandi eða mikil (sjá kafla 4.4).

Aðrar milliverkanir við klópídógrel og acetýlsalicýlsýru

Fleiri en 30.000 sjúklingar hafa tekið þátt í klínískum rannsóknum á klópíðógrel og acetýlsalicýlsýru með 325 mg viðhaldsskömmtum eða lægri og tekið samhliða ýmis lyf þ.m.t. þvagræsilyf, beta-blokka, ACE-hemla, kalsíumgangaloka, kólesteróllækkandi lyf, kransæðavíkkandi lyf, sykursýkislyf (þ.m.t. insúlín), flogaveikilyf, hormónauppbótarmeðferð og GPIIb/IIIa hemla án marktækra klínískra milliverkana.

Fyrir utan ofangreindar sértækar upplýsingar um lyfjamilliverkanir hafa rannsóknir á milliverkunum Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva og ýmissa lyfja, sem algengt er að gefa sjúklingum með segamyndun af völdum æðakölkunarsjúkdóma, ekki verið gerðar.

Eins og við á um aðra P2Y₁₂ hemla til inntöku er hugsanlegt að gjöf ópíóíða samhliða geti seinkað og dregið úr frásogi klópíðógrels sennilega vegna hærrar magatæmingar. Klínísk þýðing er ekki þekkt. Íhuga á notkun blóðflöguvirks lyfs á stungulyfsformi hjá sjúklingum með brátt kransæðaheilkenni sem þurfa morfín eða aðra ópíóíða.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engin klínísk gögn liggja fyrir um notkun Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva á meðgöngu. Ekki má nota Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva á fyrstu tveimur þriðjungum meðgöngu nema meðferð með klópíðógrel og acetýlsalicýlsýru sé nauðsynleg vegna klíníks ástands konunnar.

Þar sem Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva inniheldur acetylsalicylsýru má ekki að nota það á síðasta þriðjungi meðgöngu.

Klópídógrei:

Til öryggis ætti að forðast notkun klópídógreis á meðgöngu þar sem engar klínískar upplýsingar um áhrif klópídógrei 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).

Acetylsalicylsýra:

Litlir skammtar (allt að 100 mg/sólahring):

Klínískar rannsóknir benda til þess að skammtar allt að 100 mg/sólahring sem eingöngu eru til notkunar við fæðingarhjálp og þarfnast sérfræðieftirlits, séu öruggir.

Skammtar 100-500 mg/sólahring:

Klínísk reynsla af skömmtum yfir 100 mg/sólahring allt að 500 mg/sólahring er ófullnægjandi. Því eiga leiðbeiningar hér fyrir neðan um skammta, 500 mg/sólahring og stærri, einnig við á þessu skammtabili.

Skammtar 500 mg/sólahring og stærri:

Hömlun prostaglandínmyndunar getur haft skaðleg áhrif á meðgöngu og/eða fósturvísi-/fósturþroska. Upplýsingar úr faraldsfræðilegum rannsóknum benda til aukinnar hættu á fósturláti, vansköpun á hjarta og utanálíggjandi þörmum af notkun lyfja sem hamla myndun prostaglandína snemma á meðgöngu. Heildarhætta á vansköpun á hjarta jókst úr minna en 1% í u.þ.b. 1,5%. Talið er að áhættan aukist með stærri skömmtum og aukinni tímallengd meðferðar. Hjá dýrum hefur verið sýnt fram á að gjöf hemils á myndun prostaglandína veldur eiturveikunum á æxlun (sjá kafla 5.3). Þar til á 24. meðgönguviku (5. mánuði meðgöngu) skal ekki gefa acetylsalicylsýru nema brýna nauðsyn beri til. Ef acetylsalicylsýra er notuð af konu sem er að reyna að verða barnshafandi, eða á meðgöngu fram að 24. meðgönguviku, skal hafa skammtinn eins lítinn og lengd meðferðar eins stutta og hægt er.

Í byrjun sjötta mánaðar meðgöngu geta öll lyf sem hemja nýmyndun prostaglandína valdið eftirfarandi:

- hjá fóstroinu:
 - eiturveikunum á hjarta og lungu (ótímabær lokun á slagæðarási (ductus arteriosus) og lungnaháþrýstingur);
 - truflun á starfsemi nýrna sem getur leitt til nýrnabilunar með legvatnsbresti;
- hjá móður og nýbura við lok meðgöngu:
 - hugsanlegri lengingu á blæðingartíma, veikun sem hemur blóðflagnasamloðun og getur jafnvel komið fram við mjög litla skammta;
 - hömlun á samdrætti legs og seinkun fæðingar.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort klópídógrei skilst út í brjóstamjólk. Dýrarannsóknir hafa sýnt að klópídógrei skilst út í móðurmjólk. Þekkt er að acetylsalicylsýra skilst út í takmörkuðu magni í brjóstamjólk. Hætta skal brjóstagjöf meðan á meðferð með Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva stendur.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva á frjósemi. Dýrarannsóknir hafa sýnt að klópídógrei hefur ekki áhrif á frjósemi. Ekki er vitað hvort magn acetylsalicylsýru í Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva hafi áhrif á frjósemi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Klópídógreiðing hefur verið metið m.t.t. öryggis hjá rúmlega 42.000 sjúklingum sem hafa tekið þátt í klínískum rannsóknum, þ.á m. voru meira en 30.000 sjúklingar meðhöndlaðir með klópídógreiðing og acetýlsalicýlsýru, og yfir 9.000 sjúklingar meðhöndlaðir í 1 ár eða lengur. Hér á eftir er fjallað um aukaverkanir, sem hafa klíníska þýðingu og komu fram í fjórum stórum rannsóknum, í CAPRIE rannsókninni (rannsókn þar sem klópídógreiðing eitt og sér var borið saman við acetýlsalicýlsýru) og CURE, CLARITY og COMMIT rannsóknunum (rannsóknir þar sem klópídógreiðing ásamt acetýlsalicýlsýru borið saman við acetýlsalicýlsýru eingöngu). Þegar á heildina er litið var klópídógreiðing 75 mg/sólarhring sambærilegt við acetýlsalicýlsýru 325 mg/sólarhring í CAPRIE rannsókninni, óháð aldri, kyni og kynþætti. Til viðbótar við aukaverkanir sem komu fram í klínískum rannsóknum, hefur verið greint frá aukaverkunum 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 í fyrsta mánuði meðferðar.

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

Í CURE rannsókninni varð engin aukning á alvarlegum blæðingum af klópídógreiðing 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 hjáveituskurðaðgerðina, var tíðni þessara aukaverkana 9,6% fyrir klópídógreiðing ásamt acetýlsalicýlsýru og 6,3% fyrir lyfleysu ásamt acetýlsalicýlsýru.

Í CLARITY rannsókninni jókst tíðni blæðinga almennt hjá þeim sem fengu klópídógreiðing ásamt acetýlsalicýlsýru samanborið við þá sem fengu eingöngu acetýlsalicýlsýru. Tíðni alvarlegra blæðinga var svipuð hjá hópnum. Tíðni blæðinga var svipuð hjá sjúklingum sem flokkaðir voru í undirhópa og skilgreindir voru samkvæmt einkennum í upphafi og tegund fíbrínleysandi meðferðar eða heparín-meðferðar.

Í COMMIT rannsókninni var heildarhlutfall alvarlegra blæðinga sem ekki voru heilablæðingar og heilablæðinga lágt og svipað í báðum hópnum.

Samantekt á aukaverkunum, sett upp í töflu

Aukaverkanir sem komu fyrir við notkun klópídógreiðing eingöngu, acetýlsalicýlsýru eingöngu eða klópídógreiðing ásamt acetýlsalicýlsýru í klínískum rannsóknum eða sem greint var frá af sjálfsdádóm 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 ($< 1/10.000$) eða tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Lífæraflokkur	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir eða tíðni ekki þekkt
Blóð og eitlar		Blóðflagnafæð, hvítfrumnafæð, eósinfíklafjöld	Hlutleysis-kyrningafæð þ.m.t. veruleg hlutleysis-kyrningafæð	Blóðflagnafæðarpurpu ri með segamyndun (TTP) (sjá kafla 4.4), beinmergsbilun*, vanmyndunar-blóðleysi, blóðfrumnafæð,

Líffæraflokkur	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir eða tíðni ekki þekkt
				tvenns konar frumufæð (bicytopenia*), kyrningahrap, veruleg blóðflagnafæð, áunnin dreyrasýki A, kyrningafæð, blóðleysi, blóðlýsublóðleysi hjá sjúklingum með skort á glúkósa-6-fosfat dehydógenasa (G6DP)* (sjá kafla 4.4)
Hjarta				Kounis-heilkenni (æðakrampa ofnæmis hjartaðng / ofnæmis hjartadrep) í tengslum við ofnæmisviðbrögð vegna acetylalicylsýru* eða klópidógrals**
Ónæmiskerfi				Bráðafnæmislost*, Sermissótt, bráðafnæmislík 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)**, versnun einkenna fæðuofnæmis*
Efnaskipti og næring				Blóðsykurslækkun*, þvagsýrugigt* (sjá kafla 4.4)
Geðræn vandamál				Ofskynjanir, rugl
Taugakerfi		Blæðingar innan höfuðkúpu (sem í sumum tilvikum leiddi til dauða, sérstaklega hjá öldruðum), höfuðverkur,		Bragðtruflanir, bragðleysi

Líffæraflokkur	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir eða tíðni ekki þekkt
		náladofi, sundl		
Augu		Augnblæðingar (í tárú, augum, sjónu)		
Eyru og völundarhús			Svimi	Heyrnartap* eða eyrnasuð*
Æðar	Margúll			Alvarlegar blæðingar, blæðingar í skurðsárum, æðabólga (þar á meðal ofnæmispurpuri (Henoch-Schönlein purpura)*), lágbrýstingur
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Blóðnasir			Blæðingar í öndunarvegi (blóðhósti, lungnablæðing), berkjukrampi, millivefslungnabólga, lungnabjúgur, sem ekki tengist hjarta (non- cardiogenic), vegna langvarandi notkunar og í tengslum við ofnæmisviðbrögð vegna acetyl-salicylsýru*, eósínófil lungnabólga
Meltingarfæri	Blæðingar í meltingarfærum, niðurgangur, kviðverkir, meltingartruflanir	Maga- og skeifugarnarsár, magabólga, uppköst, ógleði, hægðatregða, vindgangur	Blæðingar aftan skinu	Blæðingar í meltingarvegi og aftan skinu (sum tilvik voru banvæn), brisbólga. Sjúkdómar í efri hluta meltingarveggar (vélindabólga, sáramyndun í vélinda, rof, magabólga með fleiðri, skeifugarnarbólga með fleiðri, sár/rof í maga/skeifugörn)*, sjúkdómar í neðri hluta meltingarveggar (sáramyndun í smágirni [ásgörn og dausgörn] og digurgirni [ristli og endaparmi], ristilbólga og rof í þörmum)* einkenni frá efri hluta meltingarveggar* eins og t.d. magaverkur

Líffæraflokkur	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir eða tíðni ekki þekkt
				(sjá kafla 4.4), þessum aukaverkunum í meltingarvegi sem eru vegna acetýlsalicýlsýru getur ýmist fylgt blæðing eða ekki, og þær geta komið fyrir við hvaða skammt af acetýlsalicýlsýru sem er og hjá sjúklingum með eða án viðvörunareinkenna eða fyrri sögu um alvarlega sjúkdóma í meltingarvegi*. Ristilbólga (þar með talin sáraristilbólga og eitilfrumuristilbólga), munnbólga, bráð brisbólga í tengslum við ofnæmisviðbrögð vegna acetýlsalicýlsýru*
Lifur og gall				Bráð lifrabíllun, lifrarskaði, aðallega í lifrarfrumum*, lifrabólga, hækkuð gildi lifrarensíma*, óeðlileg lifrarpróf, langvinn lifrabólga*
Húð og undirhúð	Marblettir	Útbrot, kláði, húðblæðingar (purpuri)		Blöðruhúðbólga (eitrunardrepos húðþekju, Stevens Johnson heilkenni, regnbogaroði, bráð, dreifð húðútbrot með vilsublöðrum), ofsabjúgur, lyfjaofnæmi, útbrot af völdum lyfja með eósíníklafjöld og altækum einkennum (DRESS heilkenni), roðaútbrot eða skinnflagningsútbrot, ofsakláði, exem, flatskæningur, endurtekin útbrot á sama stað*
Æxlunarfæri og brjóst			Brjóstastækkun hjá körlum	
Stoðkerfi og bandvefur				Blæðingar í vöðvum og beinum (liðblæðingar),

Líffæraflokkur	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir eða tíðni ekki þekkt
				liðbólgur, liðverkir, vöðvaverkir
Nýru og þvaggfæri		Blóð í þvagi		Nýrnabilun*, bráð skerðing á nýrnastarfsemi (sérstaklega hjá sjúklingum með undirliggjandi skerta nýrnastarfsemi, hjartabilun eða nýrnabólguheilkenni, eða eru samhliða á meðferð með þvagræsilyfjum)*, nýrnahnoðrabólga, hækkað kreatínín í blóði
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Blæðing á stungustað			Sótthiti, bjúgur*
Rannsóknaniðurstöður		Lengdur blæðingatími, fækkun hlutleysiskyrninga, fækkun blóðflagna		

* Upplýsingar sem koma fram í gögnum um acetylsalicylsýru þar sem tíðni er „ekki þekkt“.

** 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

Klópidógreli

Ofskömmtnun klópidógreli getur leitt til lengingar á blæðingartíma og þar með blæðinga. Íhuga skal viðeigandi meðferð ef blæðingar eiga sér stað.

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

Acetylsalicylsýra

Eftirfarandi einkenni eru afleiðing af miðlungsmiklum eitrunaráhrifum: sundl, höfuðverkur, eyrnasuð, rugl og einkenni frá meltingarvegi (ógleði, uppköst og magaverkur).

Við alvarleg eitrunaráhrif getur komið fram veruleg röskun á sýru-basajafnvægi. Í byrjun veldur oföndun öndunarblóðlýtingi. Því næst verður öndunarblóðsýring vegna bælandi áhrifa á öndunarstöð. Blóðsýring kemur einnig fram af völdum salicylata. Þar sem börn, ungbörn og smábörnum koma oftast til læknis á síðari stigum eitrunar, er eitrunin yfirleitt komin á það stig að blóðsýring hefur átt sér stað.

Eftirfarandi einkenni geta einnig komið fram: ofhitnun og aukin svitamyndun sem geta leitt til vökvaskorts, eirðarleysis, krampa, ofskynjana og blóðsykurslækkunar. Bæling á miðtaugakerfi getur orsakað dá, blóðrásarbilun og öndunarstopp. Banvænn skammtur af acetylsalicylsýru eru 25-30 g. Salicylatþéttni í plasma yfir 300 mg/l (1,67 mmól/l) bendir til eitrunar.

Ofskömmun með acetylsalicylsýru/klópídógreli í fastri skammtasamsetningu getur verið tengd auknum blæðingum og fylgikvillum blæðinga vegna lyfjafræðilegrar verkunar klópídógrels og acetylsalicylsýru.

Lungnabjúgur, sem ekki tengist hjarta (non- cardiogenic), getur komið fram við bráða og langvarandi ofskömmun acetylsalicylsýru (sjá kafla 4.8).

Ef skammtur sem veldur eiturvekunum hefur verið tekinn inn er innlögn á sjúkrahús nauðsynleg. Við miðlungsmikla eitrun má reyna að framkalla uppköst; ef það tekst ekki er magaskolun ráðlögð. Lyfjakol (sem aðsoga lyfið) og natriúmsúlfat (hægðalyf) eru því næst gefin. Ráðlagt er að gera þvagið basískt (250 mmól natriumbikarbónat í 3 klst.) og mæla sýrustig þvags. Mælt er með blóðskilun sem meðferð við alvarlegri eiturvekun. Veita skal meðferð við öðrum einkennum eiturvekana.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Segavarnarlyf, lyf sem hindra samloðun blóðflagna önnur en heparín, ATC flokkur: B01AC30.

Verkunarháttur

Klópídógreli er forlyf, en eitt umbrotsefna þess er hemill á blóðflagnasamloðun. Klópídógreli þarf að umbrotna fyrir tilstilli CYP450 ensíma svo virka umbrotsefnið sem hindrar blóðflagnasamloðun myndist. Virkt umbrotsefni klópídógrels hindrar sértækt bindingu adenósínðífosfats (ADP) við P2Y₁₂ viðtakann á blóðflögum og þar með ADP miðlaðri virkjun á glýkoprótein 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 klópídógrels, 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.

Acetylsalicylsýra hindrar samloðun blóðflagna með því að hindra óafturkræft prostaglandín cyclooxygenasa og hindrar þannig myndun thromboxane A₂, sem örvar samloðun blóðflagna og æðasamdrátt. Þessi áhrif verka út líftíma blóðflagnanna.

Tilraunir benda til þess að íbúprófen geti hindrað verkun lágskammta af aspiríni á samloðun blóðflagna þegar þessi lyf gefin samhliða. Í einni rannsókn, þar sem stakur 400 mg skammtur af íbúprófeni var tekinn inn innan 8 klst fyrir eða innan 30 mín eftir skammt af aspiríni sem leysist strax

upp (81 mg), kom fram skert verkun acetýlsalicýlsýru á myndun thromboxans eða samloðun blóðflagna. Þar sem gögnin eru takmörkuð og ekki fullvíst að hve miklu leyti hægt er að yfirfæra niðurstöður *ex vivo* rannsókna yfir á klínískar aðstæður, er þó líklega ekki hægt að leiða af þeim afgerandi niðurstöður hvað varðar áhrif reglulegrar töku íbúprófens og ekki talið líklegt að notkun íbúprófens öðru hverju hafi klíníska þýðingu.

Verkun og öryggi

Öryggi og virkni klópídógreis ásamt acetýlsalicýlsýru hafa verið metin í þremur tvíblindum rannsóknum með meira en 61.900 sjúklingum: CURE, CLARITY og COMMIT rannsóknirnar þar sem klópídógrel ásamt acetýlsalicýlsýru var borið saman við acetýlsalicýlsýru eingöngu, en bæði lyfin voru gefin samhliða annarri hefðbundinni meðferð.

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 klópídógrel (300 mg hleðsluskammt fylgt eftir með 75 mg/dag, N=6.259) ásamt acetýlsalicýlsýru (75-325 mg einu sinni á sólarhring) eða acetýlsalicýlsýru eingöngu (N=6.303), (75-325 mg einu sinni á sólarhring) 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 ásamt acetýlsalicýlsýru og acetýlsalicýlsýru eingöngu 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 klópídógrel ásamt acetýlsalicýlsýru meðferðarhópnum og 719 (11,4%) í hópnum sem fékk eingöngu acetýlsalicýlsýru, 20% hlutfallsleg áhættulækkun (95% CI 10%-28%; $p=0,0009$) fyrir klópídógrel ásamt acetýlsalicýlsýru meðhöndlaða hópinn [17% hlutfallsleg áhættulækkun hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með varúð, 29% þegar þeir gengust undir kransæðavíkkun (PTCA) með eða án stoðnetsígræðslu og 10% þegar þeir gengust undir kransæðar-hjáveituaðgerð (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 ásamt acetýlsalicýlsýru meðferðarhópsins, 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 fengu samsetta endapunktinn (dauðsfall vegna hjarta- og æðakerfis, hjartadrep, heilablóðfall eða erfiða blóðþurrð) var 1.035 (16,5%) í klópídógrel ásamt acetýlsalicýlsýru meðferðarhópnum og 1.187 (18,8%) í hópnum sem eingöngu fékk acetýlsalicýlsýru, 14% hlutfallsleg áhættulækkun (95% CI af 6%-21%; $p=0,0005$) fyrir klópídógrel ásamt acetýlsalicýlsýru meðhöndlaða hópinn. Þessi ávinningur fólst aðallega í tölfræðilega marktækri lækkun á tíðni hjartadreps [287 (4,6%) í klópídógrel ásamt acetýlsalicýlsýru meðhöndlaða hópnum og 363 (5,8%) í hópnum sem eingöngu var meðhöndlaður með acetýlsalicýlsýru]. Það voru engin sjáanleg áhrif á tíðni endur-innlagnar 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 klópídógrel, samanborið við lyfleysu, sýndi marktæka minnkun á hlutfallslegri áhættu um 26,2% klópídógrel 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 klópidógrels hjá þessum undirhópi sjúklinga vakti engar sérstakar áhyggjur. Því eru niðurstöður þessa undirhóps í samræmi við heildarniðurstöður rannsóknarinnar.

Öryggi og virkni klópidógrels hafa verið metin með tveimur slembiröðuðum, tvíblindum samanburðarrannsóknum 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, $n=1.752$) ásamt acetylsalicylsýru eða acetylsalicylsýru eingöngu ($n=1.739$), (150 til 325 mg sem hleðsluskammtur, síðan 75 til 162 mg á sólarhring), segaleysandi lyfi og heparíni þegar það átti við. Fylgst var með sjúklingunum í 30 daga. Aðal endapunkturinn var þegar lokið kransæð í hjartadrepinu kom fram á kransæðamynd fyrir útskrift eða dauði eða endurtekið hjartadrep áður en kom að kransæðamyndatöku. Aðal endapunkturinn hjá sjúklingum sem fóru ekki í kransæðamyndatöku, 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% statín.

Fimmtán hundruðustu (15,0%) sjúklinganna í klópidógrei ásamt acetylsalicylsýru hópnum og 21,7% í hópnum sem eingöngu fékk acetylsalicylsýru náðu aðal 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 kransæð hjartadrepsins. 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 2×2 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 klópidógrei (75 mg/sólarhring, $n=22.961$) ásamt acetylsalicylsýru (162 mg/sólarhring) eða eingöngu acetylsalicylsýru (162 mg/sólarhring) ($n=22.891$), í 28 daga eða þar til þeir voru útskrifaðir af sjúkrahúsi. Samsettur endapunktur var dauði af hvaða orsök sem er og endurtekið hjartadrep, heilablóðfall eða dauði. 27,8% sjúklingaþýðisins voru konur, 58,4% sjúklinga voru ≥ 60 ára (26% ≥ 70 ára) og 54,5% sjúklinga fengu meðferð með fíbrínleysa.

Klópidógrei ásamt acetylsalicylsýru 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 fíbrínleysandi lyfjum og kom fram innan 24 klst.

Meðferð með minna öflugum (de-escalated) P2Y₁₂ hemli við bráðu kransæðaheilkenni

Skipti úr öflugari P2Y₁₂ viðtakahemli í klópidógrei ásamt aspiríni 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 prasugreli sem eru öflugari P2Y₁₂ 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. Áftur á móti sýndi eftirágreiningar tölfræðilega marktæka aukningu á blæðingarhættu með öflugari P2Y₁₂ 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 sem tók til sjúklinga með brátt kransæðaheilkenni sem þurfa að gangast undir kransæðavíkkun. Sjúklingar sem fengu aspirín og öflugari P2Y₁₂ hemla og voru án aukaverkana eftir einn mánuð voru látnir skipta yfir í fasta skammtasamsetningu af aspiríni ásamt klópídógreli (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 ≥ 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 ≥ 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 sem 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 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 ≥ 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.

Aðalendapunktinum (sameinuð tíðni dauðsfalla af völdum hjarta- og æðasjúkdóma, hjartadreps, slags og BARC blæðinga stig ≥ 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 ≥ 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 ($p = 0,14$).

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva hjá öllum undirhópum barna og unglinga vegna meðferðar á æðakölkun í kransæðum (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Klópídógreli:

Frásog

Eftir staka og endurtekna 75 mg skammta á sólarhring til inntöku frásogast klópídógreli hratt. Meðalhámarksþéttni óbreytts klópídógrels 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 klópídógrels í þvagi.

Dreifing

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

Umbrot

Klópídógreli umbrotnar að mestu leyti í lifrinni. *In vitro* og *in vivo* umbrotnar klópídógreli 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 cytókróm P450 ensímum. Klópídógreli umbrotnar fyrst í 2-oxó-klópídógreli millistigsumbrotsefni. Áframhaldandi umbrot 2-oxó-klópídógreli millistigsumbrotsefnisins leiðir til myndunar virka umbrotsefnisins sem er tíól-afleiða af klópídógreli. 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 staks 300 mg hleðsluskammts af klópídógreli 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}C -merktu klópídógreli hjá mönnum voru u.þ.b. 50% skilin út í þvagi og u.þ.b. 46% í saur 120 klukkustundum eftir inntöku. Helmingunartími brotthvarfs klópídógrels var u.þ.b. 6 klukkustundir eftir stakan 75 mg skammt til inntöku. Brotthvarfshelmingunartími aðalumbrotsefnisins (óvirks) var 8 klukkustundir eftir einn skammt og einnig eftir endurtekna skammta.

Lyfjaerfðafræði

CYP2C19 stuðlar að myndun bæði virka umbrotsefnisins og millistigsumbrotsefnis 2-oxó-klópídógrels. Lyfhrif virks umbrotsefnis klópídógrels 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 samsætturnar hafa ekki áhrif. CYP2C19*2 og CYP2C19*3 samsætturnar eru meirihluti samsæta 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 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 klópídógreli 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 ofurhrott, 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 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=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 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 rannsóknum 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-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 sólarhring. 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.

Acetýlsalicýlsýra :

Frásog

Eftir frásog verður acetýlsalicýlsýran í Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva fyrir vatnsrofi og breytist í salicýlsýru, hámarksplasmaþéttni salicýlsýrunnar næst 1 klst. eftir skammtagjöf þannig að magn acetýlsalicýlsýru í blóði er ekki mælanlegt 1,5-3 klst eftir skammtagjöf.

Dreifing

Acetýlsalicýlsýra er lítið bundið plasmapróteinum og sýnilegt dreifirúmmál er lágt (10 l). Umbrotsefni hennar, salicýlsýra, er mikið bundin plasmapróteinum en bindingin er háð þéttni (ólínuleg). Við lága þéttni (<100 míkrogrömm/ml) eru u.þ.b. 90% salicýlsýrunnar bundin albúminu. Salicýlsýra dreifist vel um alla vefi og vökva í líkamanum, þ.m.t. miðtaugakerfið, brjóstamjólk og fósturvefir.

Umbrot og brotthvarf

Acetýlsalicýlsýran í Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva verður fljótt fyrir vatnsrofi yfir í salicýlsýru, með helmingurtíma 0,3-0,4 klst fyrir acetýlsalicýlsýruskammta frá 75 til 100 mg. Salicýlsýra er aðallega samtengd í lifur yfir í salicýluric-sýru, fenólglykúróníð, acýlglykúróníð og önnur minniháttar umbrotsefni. Helmingunartími salicýlsýru í Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva í plasma er u.þ.b. 2 klst. Umbrot salicýlsýru er mettanlegt og heildar útskilnaður minnkar við hærri þéttni í sermi vegna takmarkaðrar getur lifrarinnar til að mynda bæði salicýluric-sýru og fenólglykúróníð. Eftir skammta sem hafa eiturverkanir (10-20 g) getur helmingunartíminn orðið lengri en 20 klst. Við stóra skammta af acetýlsalicýlsýru fylgir útskilnaður salicýlsýru núllta stigs hraðafræði (zero-order kinetics) (þ.e. hraði útskilnaðar er fasti óháður plasmaþéttni), með helmingunartíma upp á 6 klst. eða meira. Útskilnaður óbreytts virks efnis um nýru er háður sýrustigi þvags. Ef sýrustig þvags hækkar upp yfir 6,5 eykst úthreinsun óbundinnar salicýlsýru um nýru úr <5% í >80%. Eftir lækningalega skammta eru um 10% skilin út í þvagi sem salicýlsýra, 75% sem salicýluronic-sýra, 10% sem fenól- og 5% sem acýlglykúróníð salicýlsýru.

Byggt á lyfjahvörfum og eiginleikum beggja efnanna, eru klínískt marktækar lyfjahvarfamilliverkanir ólíklegar.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Klópídógrei

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 klópídógrei í lækningalegum skammtum.

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

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

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

Klópídógrél hafði engin áhrif á frjósemi hjá karl- eða kvenkyns rottum og olli ekki vansköpun hvorki hjá rottum né kaninum. Þegar klópídógrél var gefið mjólkandi rottum olli það vægri seinkun á þroska afkvæmisins. Sértekur lyfjahvarfarannsóknir framkvæmdar með geislamerktu klópídógreli 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).

Acetylsalicylsýra

Stakskammta rannsóknir hafa sýnt að eftir inntöku hefur acetylsalicylsýra litla eiturverkun.

Rannsóknir með endurteknum skömmtum hafa sýnt að skammtar allt að 200 mg/kg/sólarhring þolast vel í rottum; hundar virðast vera viðkvæmari, líklega vegna mikillar næmni hunda gagnvart sárvaldandi eiginleikum bólgueyðandi gigtarlyfja. Ekki hefur verið sýnt fram á að acetylsalicylsýra valdi eiturverkun á erfðaeefni eða litningagöllum. Þó engar formlegar rannsóknir hafa verið gerðar á krabbameinsvaldandi áhrifum acetylsalicylsýru, hefur verið sýnt fram á að hún er ekki æxlshvetjandi.

Æxlunarrannsóknir sýna að acetylsalicylsýra valdi vansköpun hjá nokkrum rannsóknardýrum.

Hjá dýrum hefur notkun lyfja sem hemja myndun prostaglandína leitt til hærri tíðni fósturvísamissis fyrir og eftir bólfestu sem og hærri dánartíðni fósturvísa-/fóstra. Auk þess hefur verið greint frá aukinni tíðni vanskapana þ.á m. hjarta- og æðakerfis, hjá dýrum sem fá lyf sem hemja myndun prostaglandína, meðan á myndun líffæra stendur.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Kjarni

Mannitól (E421)

Makrógól 6000

Örkristallaður sellulósi

Lítið útskiptur hýdroxýprópýlsellulósi

Maíssterkja

Hert laxerolía

Stearínsýra

Vatnsfrí kísilkvoða

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 75 mg/75 mg filmuhúðaðar töflur

Húðun

Laktósueinhýdrat

Hýprómellósi (E464)

Títaníum tvíoxíð (E171)

Tríacetín (E1518)

Gult járnnoxíð (E172)

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 75 mg/100 mg filmuhúðaðar töflur

Húðun

Laktósueinhýdrat

Hýprómellósi (E464)

Títaníum tvíoxíð (E171)

Tríacetín (E1518)

Rautt járnnoxíð (E172)

Gljáfni

Karnauba vax

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

2 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið ekki við hærri hita en 25°C.

6.5 Gerð íláts og innihald

Clpidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 75 mg/75 mg filmuhúðaðar töflur
Álpynnupakkningar í pappaðskjum með 14, 28, 30 og 84 filmuhúðuðum töflum.

Clpidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 75 mg/100 mg filmuhúðaðar töflur
Álpynnupakkningar í pappaðskjum með 14, 28 og 84 filmuhúðuðum töflum.

Rifgataðar stakskammta álpynnupakkningar í pappaðskjum með 30 x 1, 50 x 1, 90 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 lyfjaleyfum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
F-75008 Paris
Frakkland.

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Clpidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 75 mg/75 mg filmuhúðaðar töflur
EU/ 1/10/623/001 - Öskjur með 14 filmuhúðuðum töflum í álpynnupakkningu
EU/ 1/10/623/002 - Öskjur með 28 filmuhúðuðum töflum í álpynnupakkningu
EU/ 1/10/623/003 - Öskjur með 30x1 filmuhúðaðri töflu í álpynnupakkningu
EU/ 1/10/623/004 - Öskjur með 50x1 filmuhúðaðri töflu í álpynnupakkningu
EU/ 1/10/623/005 - Öskjur með 84 filmuhúðuðum töflum í álpynnupakkningu
EU/ 1/10/623/006 - Öskjur með 90x1 filmuhúðaðri töflu í álpynnupakkningu
EU/ 1/10/623/007 - Öskjur með 100x1 filmuhúðaðri töflu í álpynnupakkningu
EU/ 1/10/623/015 - Öskjur með 30 filmuhúðuðum töflum í álpynnupakkningu

Clpidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 75 mg/100 mg filmuhúðaðar töflur

EU/ 1/10/623/008 - Öskjur með 14 filmuhúðuðum töflum í álþynnupakkningu
EU/ 1/10/623/009 - Öskjur með 28 filmuhúðuðum töflum í álþynnupakkningu
EU/ 1/10/623/010 - Öskjur með 30 x 1 filmuhúðaðri töflu í álþynnupakkningu
EU/ 1/10/623/011 - Öskjur með 50 x 1 filmuhúðaðri töflu í álþynnupakkningu
EU/ 1/10/623/012 - Öskjur með 84 filmuhúðuðum töflum í álþynnupakkningu
EU/ 1/10/623/013 - Öskjur með 90 x 1 filmuhúðaðri töflu í álþynnupakkningu
EU/ 1/10/623/014 - Öskjur með 100 x 1 filmuhúðaðri töflu í álþynnupakkningu

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 15. mars 2010

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 15. mars 2015

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

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

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

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:

Sanofi Winthrop Industrie
1 rue de la Vierge
Ambarès et Lagrave
F-33565 Carbon Blanc Cedex
Frakkland.

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

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFI

- **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 FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA****1. HEITI LYFS**

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 75 mg/75 mg filmuhúðaðar töflur
klópídógrei/acetýlsalicýlsýra

2. VIRK(T) EFNI

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

3. HJÁLPAREFNI

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

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

14 filmuhúðaðar töflur
28 filmuhúðaðar töflur
30 x 1 filmuhúðuð tafla
50 x 1 filmuhúðuð tafla
84 filmuhúðaðar töflur
90 x 1 filmuhúðuð tafla
100 x 1 filmuhúðuð tafla
30 filmuhúðaðar 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**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 25°C.

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

Fargið samkvæmt gildandi reglum

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
F-75008 Paris
Frakkland.

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/10/623/001 14 filmuhúðaðar töflur
EU/1/10/623/002 28 filmuhúðaðar töflur
EU/1/10/623/003 30 x 1 filmuhúðuð tafla
EU/1/10/623/004 50 x 1 filmuhúðuð tafla
EU/1/10/623/005 84 filmuhúðaðar töflur
EU/1/10/623/006 90 x 1 filmuhúðuð tafla
EU/1/10/623/007 100 x 1 filmuhúðuð tafla
EU/1/10/623/015 30 filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMÉR

Lot:

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

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

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 75 mg/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
ÞYNNA / 14, 28 eða 84 töflur-**

1. HEITI LYFS

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 75 mg/75 mg töflur
klópídógrei/acetýlsalicýlsýra

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

sanofi-aventis groupe

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot:

5. ANNÆÐ

Mán.
Þri.
Mið.
Fim.
Fös.
Lau.
Sun.

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**ÞYNNA / 30, 30x1, 50x1, 90x1 eða 100x1 tafla****1. HEITI LYFS**

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 75 mg/75 mg töflur
klópídógrei/acetýlsalicýlsýra

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

sanofi-aventis groupe

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot:

5. ANNÆÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 75 mg/100 mg filmuhúðaðar töflur
klópídógrei/acetýlsalicýlsýra

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur: 75 mg af klópídógrei (sem hýdrógensúlfat) og 100 mg af acetýlsalicýlsýru.

3. HJÁLPAEFNI

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

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

14 filmuhúðaðar töflur
28 filmuhúðaðar töflur
30 x 1 filmuhúðuð tafla
50 x 1 filmuhúðuð tafla
84 filmuhúðaðar töflur
90 x 1 filmuhúðuð tafla
100 x 1 filmuhúðuð tafla

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ 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 VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 25°C.

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

Fargið samkvæmt gildandi reglum

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
F-75008 Paris
Frakkland.

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/10/623/008 14 filmuhúðaðar töflur
EU/1/10/623/009 28 filmuhúðaðar töflur
EU/1/10/623/010 30 x 1 filmuhúðuð tafla
EU/1/10/623/011 50 x 1 filmuhúðuð tafla
EU/1/10/623/012 84 filmuhúðaðar töflur
EU/1/10/623/013 90 x 1 filmuhúðuð tafla
EU/1/10/623/014 100 x 1 filmuhúðuð tafla

13. LOTUNÚMER

Lot:

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

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

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 75 mg/100 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
ÞYNNA / 14, 28 eða 84 töflur**

1. HEITI LYFS

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 75 mg/100 mg töflur
klópídógrei/acetýlsalicýlsýra

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

sanofi-aventis groupe

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot:

5. ANNÆÐ

Mán.
Þri.
Mið.
Fim.
Fös.
Lau.
Sun.

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA / 30x1, 50x1, 90x1 eða 100x1 tafla

1. HEITI LYFS

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 75 mg/100 mg töflur
klópídógrei/acetýlsalicýlsýra

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

sanofi-aventis groupe

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot:

5. ANNAD

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 75 mg/75 mg filmuhúðaðar töflur Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 75 mg/100 mg filmuhúðaðar töflur

klópídógrel / acetýlsalicýlsýra

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.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má að 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/Acetylsalicylic acid Zentiva og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva
3. Hvernig nota á Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva og við hverju það er notað

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva inniheldur klópídógrel og acetýlsalicýlsýru og tilheyrir flokki lyfja sem hindra samloðun blóðflagna. Blóðflögur eru mjög smáar, minni en rauð eða hvít blóðkorn og 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 í tilteknum æðum (slagæðum).

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva er tekið af fullorðnum til þess að koma í veg fyrir að blóðkökkur myndist í kölluðum slagæðum sem getur leitt til áfalla af völdum æðakölkunar (svo sem heilablóðfalls, hjartaáfalls eða dauða).

Þér hefur verið ávísað Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva í stað tveggja annarra lyfja, klópíðógrels og acetýlsalicýlsýru, til þess að fyrirbyggja myndun blóðkekkja vegna þess að þú hefur fengið alvarlega tegund af brjóstverkjum þekktu sem hvikula hjartaöng eða hjartadrep (hjartaáfall). Til að meðhöndla slíkt gæti lækinn hafa sett stoðnet í þrengdu eða lokuðu æðina til að koma aftur á eðlilegu blóðflæði.

2. Áður en byrjað er að nota Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva

Ekki má nota Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir klópíðógrel, acetýlsalicýlsýru eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með ofnæmi fyrir lyfjum sem kallast bólgueyðandi gigtarlyf sem venjulega eru notuð til þess að meðhöndla verki og/eða bólgu í vöðvum og liðum.
- ef þú ert með sjúkdóm sem felur í sér astma, nefrennsli og nefbólguþega (sem vaxa í nefinu).
- ef þú ert með sjúkdóm sem veldur virkri blæðingu svo sem magasár eða heilablæðingu.
- ef þú ert með alvarlegan lifrarsjúkdóm.
- ef þú ert með alvarlegan nýrnasjúkdóm.

- ef þú ert á síðasta þriðjungi meðgöngu.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Ef eitthvert af eftirfarandi ástandi á við um þig skaltu segja læknum frá því áður en þú ferð að taka Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva:

- Hætta er á blæðingu vegna:
 - sjúkdómsástands með hættu á innvortis blæðingu (svo sem magasár)
 - blóðsjúkdóms sem eykur tilhneigingu til innvortis blæðingar (blæðinga inn í vefjum, líffærum eða liðum)
 - nýlegs, alvarlegur áverka
 - nýlegrar skurðaðgerðar (þar með talið tannaðgerðar)
 - áætlaðar skurðaðgerðar (þar með talið tannaðgerðar) næstu vikuna
- ef þú hefur fengið blóðtappa í heilaslagæð (blóðþurrð) á undangengnum sjö dögum
- ef þú hefur nýrna- eða lifrarsjúkdóm
- ef þú hefur sögu um astma eða ofnæmisviðbrögð, þar á meðal ofnæmisviðbrögð við einhverju lyfi við sjúkdómnum
- ef þú ert með þvagsýrugigt
- ef þú neytir áfengis, vegna aukinnar hættu á blæðingum og meltingarfærasárum
- ef þú ert með glúkósa-6-fosfatdehýdrógenasa (G6PD) skortvegna hættu á ákveðinni gerð blóðleysis (lítill fjöldi rauða blóðkorna).

Meðan á Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva meðferð stendur:

- Láttu lækinn vita
 - ef áformað er að þú farir í skurðagerð (þ.m.t. tannaðgerð).
 - ef þú ert með maga- eða kviðverki eða blæðingar í maga eða þörmum (rautt í hægðum eða svartar hægðir).
- Láttu lækinn vita um leið og vart verður við sjúkdómseinkenni, þekkt sem blóðflagnafæðarpurpurí með segamyndun sem fela í sér hita og marbletti eða blettablæðingu undir húð sem getur litið út eins og rauðar doppur á stærð við tíuprjónsodd, með eða án óútskýrðar feikilegrar þreytu, ringlunar, gulnunar húðar eða augna (gulu) (sjá kafla 4).
- 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 óskað eftir blóðrannsókn.

Börn og unglingar

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva er ekki ætlað börnum og unglingum yngri en 18 ára. Hugsanlega eru tengsl milli acetylsalicylsýru og Reye's heilkennis þegar lyf með acetylsalicylsýru eru gefin börnum eða unglingum með veirusýkingu. Reye's heilkenni er mjög sjaldgæfur sjúkdómur sem getur verið lífshættulegur.

Notkun annarra lyfja samhliða Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva

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

Önnur lyf geta haft áhrif á notkun Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva og öfugt.

Segðu læknum sérstaklega frá því ef þú tekur

- lyf sem auka blæðingarhættu, svo sem:
 - segavarnarlyf til inntöku, lyf sem notuð eru til að draga úr blóðstorknun,
 - acetylsalicylsýru eða önnur bólgueyðandi gigtarlyf, venjulega notuð til þess að meðhöndla sársauka og/eða bólgu af völdum sjúkdóma í vöðvum og liðum,
 - heparín eða annað stungulyf sem er notað til þess að draga úr blóðstorknun,

- ticlopidin, annað lyf sem hindrar samloðun blóðflagna,
- sértækan serótónín-endurupptöku hemlil (SSRI) (þar á meðal, en ekki einskorðað við, fluoxetin og fluvoxamin), lyf sem eru vanalega notuð við þunglyndi, ómeprazol eða esomeprazol, lyf við óþægindum í maga,
- metotrexat, lyf notað við alvarlegum liðasjúkdómum (liðagigt) eða húðsjúkdómum (psoriasis),
- acetazolamíð, lyf notað við gláku (aukinn augnþrýstingur) eða flogaveiki eða til að auka þvagflæði,
- probenecid, benzbromaron eða súlfínþýrazon, lyf við þvagsýrugigt,
- fluconazol eða voriconazol, lyf sem notuð eru við sýkingum af völdum sveppa,
- efavirenz eða tenofovir, lyf við HIV (alnæmisveiru) sýkingum,
- valpróinsýra, valpróat eða carbamazepin, lyf við sumum tegundum af flogaveiki,
- bóluefni gegn hlaupabólu, lyf til að koma í veg fyrir hlaupabólu eða ristil, innan 6 vikna eftir töku á Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva, eða ef þú ert með hlaupabólu eða ristil (sjá kafla 2 *Börn og unglingar*),
- moclobemid, lyf við þunglyndi,
- repaglíníð, lyf við sykursýki,
- paclitaxel, lyf við krabbameini
- nicorandíl, lyf við brjóstverk frá hjarta,
- ópíóíða þegar þú ert á meðferð með klópídógreli. Þú skalt láta lækinn vita áður en ópíóíðum er ávísað.

Þú átt að hætta á annarri meðferð með klópídógreli á meðan þú tekur Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva.

Notkun acetýlsalícýlsýru öðru hverju (ekki meira en 1.000 mg á 24 klukkustunda tímabili) ætti almennt ekki að valda vandræðum, en langvarandi notkun við aðrar aðstæður á að ræða við lækinn eða lyfjafræðing.

Meðganga og brjóstagið

Ekki má nota Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva á síðasta þriðjungi meðgöngu. Óæskilegt er að taka lyfið á fyrsta og öðrum þriðjungi meðgöngu.

Ef þú ert barnshafandi eða þig grunar að þú sért barnshafandi skaltu tala við lækinn eða lyfjafræðing áður en þú tekur Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva. Ef þú verður barnshafandi á meðan þú tekur Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva skaltu tafarlaust ráðfæra þig við lækinn þar sem ekki er mælt með notkun Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva á meðgöngu.

Stöðva á brjóstagið meðan á meðferð með Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva stendur. Ef þú ert með barn á brjósti eða áformar að hafa barn á brjósti skaltu ráðfæra þig við lækinn áður en þú tekur lyfið.

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

Akstur og notkun véla

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva ætti ekki að hafa áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva inniheldur mjólkursykur

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

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva inniheldur herta laxerolíu

Hún getur valdið óþægindum í maga eða niðurgangi.

3. Hvernig nota á Clopidogrel/Acetylsalicylic acid 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 er ein tafla af Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva á dag til inntöku með glasi af vatni, með eða án matar.

Taktu lyfið á sama tíma á hverjum degi.

Lækinn ákveður hversu lengi þú þarft að taka Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva en það fer eftir sjúkdómsástandi þínu. Ef þú hefur fengið hjartaáfall, ætti lækinn að ávísa lyfinu til notkunar í a.m.k. fjórar vikur. Taktu lyfið alla vega eins lengi og lækinn hefur ávísað því.

Ef stærri skammtur en mælt er fyrir um er tekinn

Hafðu samband við lækinn eða næsta sjúkrahús vegna aukinnar blæðingarhættu.

Ef gleymist að taka Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva

Ef þú gleymir að taka Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 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 að taka Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 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 þú ert að nota pakkningu með 14, 28 eða 84 töflum getur þú athugað hvaða dag þú tókst síðast Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva töflu með því að skoða dagatalið sem er prentað á þynnupakkninguna.

Ef hætt er að taka Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva

Stöðvaðu ekki meðferðina nema lækinn gefi fyrirmæli um það. Hafðu samband við lækinn áður en þú stöðvar meðferðina eða hefur meðferðina aftur.

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 lækinn ef þú færð:

- hita, merki um sýkingu eða feikilegt þröttleysi. Þetta gæti verið vegna þess að einstaka sinnum fækkar sumum gerðum blóðkorna,
- einkenni lifrarsjúkdóma 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 títurprjónsodd og/eða ringlun eða ekki (sjá kafla 2, „Varnaðarorð og varúðarreglur“).
- 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/Acetylsalicylic acid Zentiva er blæðing. Blæðing getur komið fram sem blæðing í maga eða þörmum, mar, margúlar (óvenjulegar blæðingar eða marblettir undir húðinni), blóðnasir, eða blóð í þvagi. Í stöku tilvikum hefur einnig verið tilkynnt um blæðingu í auga, höfði (sérstaklega hjá öldruðum), lunga eða liðum.

Ef blæðing heldur áfram þegar þú tekur Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva

Ef þú skerð þig eða meiðir, getur verið að blæðingin sé heldur 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 lækinn ef þú ert í nokkrum vafa (sjá kafla 2, „Varnaðarorð og varúðarreglur“).

Aðrar aukaverkanir eru:

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

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

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta 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 (gulnun húðar og/eða augna), sviði í maga og/eða vélinda, verulegir kviðverkir 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, sárindi í munnslímhúð (munnbólga), lækun blóðþrýstings, ringl, ofskynjanir, liðverkir, vöðvaverkir, breytingar á bragðskyni eða bragðleysi, bólga í smáum æðum.

Aukaverkanir þar sem tíðni er ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):
Rof vegna magasárs, eyrnasuð, heyrnartap, skyndileg lífshættuleg ofnæmisviðbrögð með brjóst- eða kviðverkjum, nýrnasjúkdómar, lágur blóðsykur, þvagsýrugigt (sjúkdómur með verkjum og bólgu í liðum af völdum þvagsýrukristalla), versnun fæðuofnæmis og ákveðin gerð blóðleysis (lítill fjöldi rauðra blóðkorna) (sjá kafla 2 „Varnaðarorð og varúðarreglur“), þroti.

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

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn 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/Acetylsalicylic acid 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.

Geymið við lægri hita en 25°C.

Ekki skal nota lyfið ef vart verður við sýnilegar vísbendingar um skemmdir.

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/Acetylsalicylic acid Zentiva inniheldur

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 75 mg/75 mg filmuhúðaðar töflur

Virku innihaldsefni eru klópídógreli og acetýlsalicýlsýra. Hver tafla inniheldur 75 mg af klópídógreli (sem hýdrógensúlfat) og 75 mg af acetýlsalicýlsýru.

Önnur innihaldsefni eru:

- Töflukjarni: mannitól (E421), makrógól 6000, örkristallaður sellulósi, lítið útskiptur hýdroxýprópýlsellulósi, maíssterkja, hert laxerolía (sjá kafla 2 „Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva inniheldur herta laxerolíu“), stearínsýra og vatnsfrí kísilkvoða.
- Töfluhúð: laktósaeinhýdrat (sjá kafla 2 „Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva inniheldur mjólkursykur“), hýprómellósi (E464), títantvíoxíð (E171), tríacetín (E1518) og gult járnnoxíð (E172).
- Gljáefni: Karnaubavax.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 75 mg/100 mg filmuhúðaðar töflur

Virku innihaldsefni eru klópídógreli og acetýlsalicýlsýra. Hver tafla inniheldur 75 mg af klópídógreli (sem hýdrógensúlfat) og 100 mg af acetýlsalicýlsýru.

Önnur innihaldsefni eru:

- Töflukjarni: mannitól (E421), makrógól 6000, örkristallaður sellulósi, lítið útskiptur hýdroxýprópýlsellulósi, maíssterkja, hert laxerolía (sjá kafla 2 „Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva inniheldur herta laxerolíu“), stearínsýra og vatnsfrí kísilkvoða.
- Töfluhúð: laktósaeinhýdrat (sjá kafla 2 „Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva inniheldur mjólkursykur“), hýprómellósi (E464), títantvíoxíð (E171), tríacetín (E1518) og rautt járnnoxíð (E172).
- Gljáefni: Karnaubavax.

Lýsing á útliti Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva og pakkningastærðir:

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 75 mg/75 mg filmuhúðaðar töflur

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 75 mg/75 mg filmuhúðaðar töflur (töflur) eru sporöskjulaga, lítilla tvíkúptar, gular, með „C75“ greipt í aðra hliðina og „A75“ í hina. Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva fæst í pappöskjum sem innihalda:

- 14, 28, 30 og 84 töflur í álþynnum
- 30 x 1, 50 x 1, 90 x 1 og 100 x 1 töflu í rifgötuðum stakskammta álþynnupakkningum.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 75 mg/100 mg filmuhúðaðar töflur

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 75 mg/100 mg filmuhúðaðar töflur eru sporöskjulaga, lítilla tvíkúptar, ljósbleikar, með „C75“ greipt í aðra hliðina og „A100“ í hina. Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva fæst í pappöskjum sem innihalda:

- 14, 28 og 84 töflur í álþynnum
- 30 x 1, 50 x 1, 90 x 1 og 100 x 1 töflu í rifgötuðum stakskammta álþynnupakkningum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðirnar séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Markaðsleyfishafi:
sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
F-75008 Paris
Frakkland.

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

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

UAB «SANOFI-AVENTIS LIETUVA»

Tel: +370 5 2755224

България

SANOFI BULGARIA EOOD

Тел.: +359 (0)2 970 53 00

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.

Tel: +420 233 086 111

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.

Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

Sanofi A/S

Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

Sanofi Malta Ltd.

Tel: +356 21493022

Deutschland

Zentiva Pharma GmbH

Tel: +49 (0)180 20 200 10

Nederland

sanofi-aventis Netherlands B.V.

Tel: +31 20 245 4000

Eesti

sanofi-aventis Estonia OÜ

Tel: +372 627 3488

Norge

sanofi-aventis Norge AS

Tlf: +47 67 10 71 00

Ελλάδα

sanofi-aventis AEBE

Τηλ: +30 210 900 16 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH

Tel: +43 1 80 185 – 0

España

sanofi-aventis, S.A.

Tel: +34 93 485 94 00

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 280 00 00

France

sanofi-aventis France

Tél: 0 800 222 555

Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda.

Tel: +351 21 35 89 400

Hrvatska

sanofi-aventis Croatia d.o.o.

Tel: +385 1 600 34 00

România

Sanofi Romania SRL

Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Slovenija

sanofi-aventis d.o.o.

Tel: +386 1 560 48 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Zentiva Italia S.r.l
Tel: 800.536 389

Κύπρος

sanofi-aventis Cyprus Ltd.
Τηλ: +357 22 871600

Latvija

sanofi-aventis Latvia SIA
Tel: +371 67 33 24 51

Slovenská republika

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 33 100 100

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom

Sanofi
Tel: +44 (0) 845 372 7101

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður 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>