

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Clopidogrel HCS 75 mg filmuhúðaðar töflur

2. VIRK INNIHALDSEFNI OG STYRKLEIKAR

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

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 13 mg af hertri laxerolíu.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Bleikar, kringlóttar og örlítið kúptar filmuhúðaðar töflur.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Síðforvarnarmeðferð við æðastíflu

Klópídógreli er ætlað:

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

Fyrirbyggjandi meðferð við æðastíflu og segareki við gáttartíf

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

Vinsamlegast sjáið kafla 5.1 fyrir frekari upplýsingar.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

- Fullorðnir og aldraðir (eldri en 65 ára)
Klópídógreli á að gefa í einum daglegum 75 mg skammti.
Sjúklingar með brátt kransæðaheilkenni:
 - Hefja skal klópídógreli meðferð með stökum 300 mg hleðsluskammti hjá sjúklingum með brátt kransæðaheilkenni án ST-hækkunar (hvikula hjartaöng eða hjartadrep án Q-takka-myndunar) og halda síðan áfram með 75 mg einu sinni á dag (með acetýlsalicýlsýru 75 mg-325 mg á dag). Ráðlagt er að skammtur acetýlsalicýlsýru sé ekki hærri en 100 mg þar

- sem hærri skammtar af acetýlsalicýlsýru tengdust aukinni hættu á blæðingum. Kjör lengd meðferðar hefur ekki verið formlega staðfest. Klínískar rannsóknarniðurstöður styðja allt að 12 mánaða notkun og hámarksávinningur sást eftir 3 mánuði (sjá kafla 5.1).
- Brátt hjartadrep með ST-hækkun: Klópídógrél á að gefa í einum 75 mg skammti á sólarhring ásamt acetýlsalicýlsýru og með eða án segaleysandi lyfja eftir gjöf 300 mg hleðsluskammts í upphafi meðferðar. Hjá sjúklingum eldri en 75 ára á ekki að hefja meðferð með hleðsluskammti klópídógréls. Hefja á samsetta meðferð eins fljótt og hægt er eftir að einkenni koma fram og halda meðferð áfram í að minnsta kosti 4 vikur. Kostir samsettrar meðferðar klópídógréls með acetýlsalicýlsýru lengur en 4 vikur hafa ekki verið rannsakaðir hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 5.1).

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

Ef gleymist að taka skammt:

- Ef minna en 12 klst. eru liðnar frá því að taka átti lyfið inn samkvæmt venju, á að taka næsta skammt þegar í stað og taka svo næsta skammt á venjulegum tíma.
- Ef meira en 12 klst. eru liðnar á að taka næsta skammt inn á venjulegum tíma, ekki á að tvöfalda skammtinn.
- Börn
Klópídógrél er ekki ætlað börnum vegna þess að ekki hefur verið sýnt fram á verkun (sjá kafla 5.1).
- Skert nýrnastarfsemi
Reynsla er takmörkuð af notkun lyfsins hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).
- Skert lifrarástarfsemi
Takmörkuð reynsla er af notkun lyfsins hjá sjúklingum með í meðallagi skerta lifrarástarfsemi sem hugsanlega hafa blæðingarhneigð (sjá kafla 4.4).

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Má gefa með eða án matar.

4.3 Frábendingar

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

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Blæðingar og blóðsjúkdómar

Vegna hættu á blæðingu og aukaverkunum í blóði meðan á meðferð stendur skal strax íhuga að gera blóðmælingu og/eða önnur viðeigandi próf hvenær sem klínísk einkenni koma fram sem benda til blæðinga (sjá kafla 4.8). Eins og við á, um önnur blóðflöguvirk lyf, skal nota klópídógrél með varúð hjá sjúklingum með blæðingartilhneigingu eftir slys, skurðaðgerð eða sjúkdóma og hjá sjúklingum á meðferð með acetýlsalicýlsýru, heparíni, glýkóprótein IIb/IIIa hemlum eða bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAID) þar með talið Cox-2 hemlum eða sérhæfðum serótónín endurupptöku hemlum (SSRI), 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 klópídógréls og segavarnarlyfja til inntöku er ekki ráðlögð þar sem blæðingar gætu orðið meiri (sjá kafla 4.5).

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

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

Blóðflagnafæðarpurpurí með segamyndun (TTP)

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

Áunnin dreyrasyki

Greint hefur verið frá áunninni dreyrasyki í kjölfar notkunar klópidógreis. 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 klópidógreis.

Nýleg heilablóðþurrð

Ekki eru fyrirliggjandi upplýsingar um að hægt sé að ráðleggja klópidógrel fyrstu 7 dagana eftir bráða heilablóðþurrð.

Sýtókróm P450 2C19 (CYP2C19)

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

Þar sem klópidógrel umbrotnar yfir í virka umbrotsefnið að hluta til fyrir tilstilli CYP2C19, má búast við að notkun lyfja sem hamla virkni þessa ensíms valdi lægri þéttni virks umbrotsefnis klópidógreis. Óvíst er hvort þessi milliverkun hafi klíniska 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 klópidógrel 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 klópidógrel, ticlopidíni og prasugrel) 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 dauðfyrningafæð. Sjúklingar sem hafa einhvern tíma fengið ofnæmisviðbrögð og/eða blóðfræðileg viðbrögð við einu tíenópýridíni eru í aukinni hættu á sömu eða öðrum viðbrögðum við öðru tíenópýridíni. Ráðlagt er að fylgjast með sjúklingum með þekkt ofnæmi fyrir tíenópýridínum með tilliti til ofnæmiseinkenna.

Skert nýrnastarfsemi

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

Skert lifrarstarfsemi

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

Hjálparefni

Lyfið inniheldur herta laxerolíu sem getur valdið vanlíðan í maga eða 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 klópidógrels og segavarnarlyfja til inntöku er ekki ráðlögð þar sem það getur valdið því að blæðing verði meiri (sjá kafla 4.4). Þó að gjöf klópidógrels, 75 mg/sólarhring, breytti hvorki lyfjahvörfum S-warfarins (CYP2C9 hvarfefni) né INR gildum (international normalised ratio) hjá sjúklingum sem voru á langtímameðferð með warfarini, þá eykur meðferð með klópidógrel samhlíða warfarini hættu á blæðingum, vegna óháðra áhrifa á blóðstorknun.

Glykóprótein IIb/IIIa hemlar

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

Acetylsalicylsýra

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

Heparín

Í klínískri rannsókn á heilbrigðum einstaklingum olli klópidógrel ekki þörf fyrir breytingu á skammti heparíns og breytti ekki áhrifum heparíns á storknun. Gjöf heparíns samhliða klópidógrel hafði engin áhrif á hömlun klópidógrels á blóðflagnasamloðun. Milliverkanir lyfhrifa eru mögulegar milli klópidógrels og heparíns, sem leiðir til aukinnar hættu á blæðingum. Því skal gæta varúðar við samhliða notkun þeirra (sjá kafla 4.4).

Segaleysandi lyf

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

NSAID

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

Sérhæfðir serótónín endurupptöku hemlar (SSRI)

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

Önnur samhliða meðferð

Þar sem klópidógrel er umbrotið í virka umbrotsefnið að hluta með CYP2C19 má búast við að notkun lyfja sem hamla virkni þessa ensíms leiði til skerts lyfjastyrks af virku niðurbrotsefni klópidógreis. Övíst 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.

Prótónpumpuhemlar (PPI)

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

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 klópidógreis og omeprazols eða esomeprazols (sjá kafla 4.4).

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

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

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

Önnur lyf:

Margar aðrar klínískar rannsóknir hafa verið gerðar á samhliða gjöf klópidógreis og annarra lyfja til þess að greina hvort það hafi áhrif á lyfhrif eða lyfjahvörf. Þegar klópidógrel 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 klópidógrel eða hafði ekki marktæk áhrif á lyfhrif klópidógreis.

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

Upplýsingar úr CAPRIE rannsókninni benda til þess að fenýtóín og tolbutamíð sem umbrotna fyrir tilstilli CYP2C9 megí hættulaust gefa samhliða klópidógrel eða.

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

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

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

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

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort klóprídógreil skilst út í brjóstamjólk kvenna. Dýrarannsóknir hafa sýnt að klópídógreil skilst út í móðurmjólk. Til öryggis ætti að stöðva brjóstagjöf meðan á meðferð Clopidogrel HCS stendur.

Frjósemi

Dýrarannsóknir benda ekki til að klópídógreil hafi áhrif á frjósemi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

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

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um öryggi

Klópídógreil hefur verið metið m.t.t. öryggis hjá rúmlega 44.000 sjúklingum, sem hafa tekið þátt í klínískum rannsóknum, þ.á m. voru meira en 12.000 sjúklingar meðhöndlaðir í 1 ár eða lengur. . Þegar á heildina er litið var klópídógreil 75 mg/dag sambærilegt við acetýlsalicýlsýru 325 mg/dag í CAPRIE rannsókninni, óháð aldri, kyni og kynþætti. Hér á eftir er fjallað um aukaverkanir, sem hafa klíníska þýðingu og komu fram í CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT og ACTOVE-A rannsóknunum. Til viðbótar við aukaverkanir sem komu fram í klínískum rannsóknum, hefur verið greint frá aukaverkanatilkyningum eftir markaðssetningu.

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

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

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

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

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

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

Tafla yfir aukaverkanir

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

Líffæraflokkur	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir, tíðni ekki þekkt*
Blóð og eitlar		Blóðflagnafæð, hvítfrumnafæð, eósínfíklafjöld	Hlutleysi-kyrningafæð þ.m.t. veruleg hlutleysis-kyrningafæð	Blóðflagnafæðarpurpuri með segamyndun (TTP) (sjá kafla 4.4), vanmyndunarblóðleysi, blóðfrumnafæð, kyrningahrap, alvarleg blóðflagnafæð, áunnin dreyrasýki A, kyrningafæð, blóðleysi
Hjarta				Kounis-heilkenni (æðakrampa ofnæmis hjartaöng/ ofnæmis hjartadrep) í tengslum við ofnæmisviðbrögð vegna klópídógreis*
Ónæmiskerfi				Sermissótt, bráðaofnæmislík viðbrögð, kross-ofnæmi meðal tíenópýridína (svo sem ticlopidin, prasugrel) (sjá kafla 4.4)*
Geðræn vandamál				Ofskynjanir, rugl
Taugakerfi		Blæðingar innan höfuðkúpu (sem í sumum tilvikum leiddu til dauða), höfuðverkur, náladofi, sundl		Bragðtruflun, bragðleysi
Augu		Augnblæðingar (í táru, augum, sjónu)		
Eyru og völungarhús			Svimi	

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

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

* Upplýsingar tengdar klópídógreli þar sem tíðni er ekki þekkt.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

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

4.9 Ofskömmtnun

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

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

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf, sem hindra samloðun blóðflagna, önnur en heparín, ATC flokkur: B01AC04.

Verkunarháttur

Klópídógrei er forlyf, en eitt umbrotsefna þess er hemill á blóðflagnasamloðun. Klópídógrei þarf að umbrotna fyrir tilstilli CYP450 ensíma svo virka umbrotsefnið sem hindrar blóðflagnasamloðun myndist. Virkt umbrotsefni klópídógreis hindrar sértækt bindingu adenósínðífosfats (ADP) við P2Y₁₂ viðtakann á blóðflögum og þar með ADP miðlaðri virkjun á glýkóprótein GPIIb/IIIa fléttunni og hamlar þannig blóðflagnasamloðun. Vegna óafturkræfrar bindingar endist verkunin á þær blóðflögur sem verða fyrir áhrifunum, það sem eftir er af líftíma þeirra (u.þ.b. 7-10 sólarhringa) og eðlileg starfsemi blóðflagna endurheimtist með þeim hraða sem það tekur blóðflögurnar að endurnýjast. Einnig verður hömlun á samloðun blóðflagna af völdum annarra örva en ADP vegna hindrunar á mögnun virkjunar blóðflagna sem verður vegna losunar ADP.

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

Lyfhrif

Endurteknir skammtar, 75 mg daglega, náðu fram talsverðri hömlun á ADP virkjaðri blóðflagnasamloðun frá fyrsta degi; þessi áhrif jukust jafnt og þétt þar til jafnvægi var náð á þriðja til sjöunda degi. Í jafnvægi var hömlunin með 75 mg daglegum skammti að meðaltali á milli 40% og 60%. Blóðflagnasamloðun og blæðingatími komust smám saman aftur í upphaflegt horf, yfirleitt innan fimm daga eftir að meðferð var hætt.

Verkun og öryggi

Öryggi og virkni klópidógrels hafa verið metin í 5 tvíblindum rannsóknum með meira en 88.000 sjúklingum: Í CAPRIE rannsókninni þar sem klópidógregel var borið saman við acetýlsalicýlsýru og í CURE, CLARITY, COMMIT og ACTIVE-A rannsóknum þar sem klópidógregel var borið saman við lyfleysu, en bæði lyfin voru gefin samhliða acetýlsalicýlsýru og annarri hefðbundinni meðferð.

Nýlegt hjartadrep (MI), nýlegt heilablóðfall (stroke) eða staðfestur sjúkdómur í útlægum slagæðum

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

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

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

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

Brátt kransæðaheilkenni

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

Fjöldi sjúklinga sem fengu fyrsta endapunkt [dauðsfall vegna hjarta- og æðakerfis, hjartadrep eða heilablóðfall] var 582 (9,3%) í klópidógrei meðferðarhópnum og 719 (11,4%) í lyfleysuhópnum, 20% hlutfallsleg áhættulækkun (95% CI 10%-28%; $p=0,00009$) fyrir klópidógrei meðhöndlaða hópinn (17% hlutfallsleg áhættulækkun hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með varúð, 29% þegar þeir gengust undir kransæðavíkkun (PTCA) með eða án stoðnetsígræðslu og 10% þegar þeir gengust undir kransæðarhjáveituaðgerð (CABG)). Komið var í veg fyrir ný hjarta- og æðakerfisáföll (fyrsta endapunktur) með hlutfallslegri áhættulækkun upp á 22% (CI: 8,6, 33,4), 32% (CI: 12,8, 46,4), 4% (CI: -26,9, 26,7), 6% (CI: -33,5, 34,3) og 14% (CI: -31,6, 44,2), yfir 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 og 9-12 mánaða rannsóknartímabil, í þessari röð. Lengra meðferðartímabil en 3 mánuðir jók ekki enn frekar ávinning klópidógreis + acetýlsalicýlsýruhópsins, en hættan á blæðingum var enn til staðar (sjá kafla 4.4).

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

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

Niðurstöðurnar sem fengust úr þýði með mismunandi 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 klópidógrei, samanborið við lyfleysu, sýndi marktæka minnkun á hlutfallslegri áhættu um 26,2% klópidógrei í hag fyrir samsetta endapunktinn (co-primary endpoint - dauðsfall vegna hjarta- og æðakerfis, hjartadrep, heilablóðfall) og einnig marktæka minnkun á hlutfallslegri áhættu um 23,9% fyrir annan samsetta endapunktinn (second co-primary endpoint - dauðsfall vegna hjarta- og æðakerfis, hjartadrep, heilablóðfall eða endurtekna blóðþurrð). Auk þess sem mat á öryggi klópidógreis hjá þessum undirhópi sjúklinga gaf niðurstöður í samræmi við heildarniðurstöður rannsóknarinnar.

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

Öryggi og virkni klópidógreis hafa verið metin með tveimur slembiröðuðum, tvíblindum 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, $n=1752$) eða lyfleysu ($n=1739$), hvoru tveggja samhliða acetýlsalicýlsýru (150 til 325 mg hleðsluskammt og síðan 75 til 162 mg á sólarhring), segaleysandi lyfi og heparíni þegar það átti við. Fylgst var með sjúklingunum í 30 daga. Fyrsti endapunktur var þegar slagæðastífla kom fram á æðamynd fyrir útskrift eða dauði eða endurtekið hjartadrep fyrir kransæðamyndatöku. Fyrsti endapunktur hjá sjúklingum sem fóru ekki í æðamyndatöku, var dauði eða endurtekið hjartadrep innan 8 daga eða áður en sjúklingur útskrifaðist af sjúkrahúsi. 19,7% sjúklingaþýðisins voru konur og 29,9% sjúklinganna voru ≥ 65 ára. Alls fengu 99,7% sjúklinganna meðferð með segaleysandi lyfjum (68,7% fibrín sértæk, 31,1% fibrín ósértæk), 89,5% heparín, 78,7% beta-blokka, 54,7% ACE hemla og 63% statín.

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

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

Samsettir endapunktur voru 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 fibrínleysa.

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

Gáttatif

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

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

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

Sjúklingarnir, sem voru slembivaldir í ACTIVE rannsóknina, voru með staðfest gáttatif, þ.e., annaðhvort langvinnt gáttatif eða höfðu fengið gáttatif a.m.k. tvisvar á síðustu 6 mánuðum og voru a.m.k. með einn af eftirfarandi áhættuþáttum: ≥ 75 ára eða 55 til 75 ára og annaðhvort með sykursýki sem krafðist lyfjameðferðar eða staðfesta sögu um hjartadrep eða staðfestan kransæðasjúkdóm; voru á meðferð við háþrýstingi; höfðu áður fengið heilablóðfall; skammvinnt blóðþurrðarkast (TIA) eða blóðtappa í slagæð utan miðtaugakerfis, vanstarfsemi vinstri slegils með útfalli vinstra slegils $< 45\%$ eða staðfestan útlægan æðasjúkdóm. Meðalskor á mælikvarða á áhættu fyrir heilablóðfalli, CHADS₂, var 2,0 (á bilinu 0-6).

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

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

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

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

Börn

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

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

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

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

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

Dreifing

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

Umbrot

Klópídógrei umbrotnar að mestu leyti í lifrinni. *In vitro* og *in vivo* umbrotnar klópídógrei 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 cýtokrómi P450

ensímum. Klópídógrel umbrotnar fyrst í 2-oxó-klópídógrel millistigsumbrotsefni. Áframhaldandi umbrot 2-oxó-klópídógrel millistigsumbrotsefnisins leiðir til myndunar virka umbrotsefnisins sem er tíól-afleiða af klópídógrel. Virka umbrotsefnið er aðallega myndað af CYP2C19 með hjálp nokkurra annarra CYP ensíma, þar á meðal CYP1A2, CYP2B6 og CYP3A4. Virka tíól-umbrotsefnið, sem hefur verið einangrað *in vitro*, binst hratt og óafturkræft við viðtaka blóðflagna og hamlar því samloðun blóðflagna.

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

Brotthvarf

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

Lyfjaerfðafræði

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

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

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

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

Í samræmi við niðurstöðurnar hér að ofan sýndi safngreining sem tók til sex rannsókna með 335 einstaklingum sem voru meðhöndlaðir með klópídógrel 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

Lyfjahlvörf 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 dag. Auk þess var klínískt þol gott hjá öllum sjúklingum.

Skert lifrastarfsemi

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

Kynþáttur

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

5.3 Forklínískar upplýsingar

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

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

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

Klópídógrél hefur verið prófað í margvíslegum *in vitro* og *in vivo* rannsóknum á eitúráhrifum á erfðaefni og sýndi engin eitúráhrif.

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. Sérstakar 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).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni:

Örkristallaður sellulósi
Vatnsfrí kísilkvoða
Krospóvídón (gerð A)
Makrógól 6000
Hert laxerolía

Filmuhúðun:

Pólývínýlalkóhól
Títan tvíoxíð (E171)
Rautt járnnoxíð (E172)
Gult járnnoxíð (E172)
Talkúm
Makrógól 3000

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka og ljósi.

6.5 Gerð íláts og innihald

OPA/ál/PVC-ál þynnupakkningar með 28, 30, 50, 56, 84, 90 og 100 filmuhúðuðum töflum eða rifgataðar, stakskammta þynnupakkningar (OPA/Ál/PVC-Ál) með 28x1, 28x1 (dagatalspakkning) 30x1, 50x1, 56x1, 84x1, 90x1 og 100x1 filmuhúðaðri töflu í öskjunni.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

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

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

HCS bvba
H. Kennisstraat 53
B 2650 Edegem
Belgía

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/10/651/001/IS Öskjur með 28 filmuhúðuðum töflum í OPA/Ál/PVC - Ál þynnupakkningu
EU/1/10/651/002/IS Öskjur með 30 filmuhúðuðum töflum í OPA/Ál/PVC - Ál þynnupakkningu
EU/1/10/651/003/IS Öskjur með 50 filmuhúðuðum töflum í OPA/Ál/PVC - Ál þynnupakkningu
EU/1/10/651/004/IS Öskjur með 56 filmuhúðuðum töflum í OPA/Ál/PVC - Ál þynnupakkningu
EU/1/10/651/005/IS Öskjur með 84 filmuhúðuðum töflum í OPA/Ál/PVC - Ál þynnupakkningu
EU/1/10/651/006/IS Öskjur með 90 filmuhúðuðum töflum í OPA/Ál/PVC - Ál þynnupakkningu
EU/1/10/651/007/IS Öskjur með 100 filmuhúðuðum töflum í OPA/Ál/PVC - Ál þynnupakkningu
EU/1/10/651/008/IS Öskjur með 28x1 filmuhúðaðri töflu í OPA/Ál/PVC - rifgataðri stakskammta
álþynnupakkning
EU/1/10/651/009/IS Öskjur með 28x1 filmuhúðaðri töflu í OPA/Ál/PVC - rifgataðri stakskammta
álþynnupakkning (dagatalspakkning)
EU/1/10/651/010/IS Öskjur með 30x1 filmuhúðaðri töflu í OPA/Ál/PVC - rifgataðri stakskammta
álþynnupakkning
EU/1/10/651/011/IS Öskjur með 50x1 filmuhúðaðri töflu í OPA/Ál/PVC - rifgataðri stakskammta
álþynnupakkning
EU/1/10/651/012/IS Öskjur með 56x1 filmuhúðaðri töflu í OPA/Ál/PVC - rifgataðri stakskammta
álþynnupakkning
EU/1/10/651/013/IS Öskjur með 84x1 filmuhúðaðri töflu í OPA/Ál/PVC - rifgataðri stakskammta
álþynnupakkning
EU/1/10/651/014/IS Öskjur með 90x1 filmuhúðaðri töflu í OPA/Ál/PVC - rifgataðri stakskammta
álþynnupakkning
EU/1/10/651/015/IS Öskjur með 100x1 filmuhúðaðri töflu í OPA/Ál/PVC - rifgataðri stakskammta
álþynnupakkning

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 28. október 2010
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 16. júní 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 MARKAÐSLEYFIS 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

Krka, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slóvenía

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

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfs (PSURs)**

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.

- **Lyfjagátarkerfi**

Markaðsleyfishafi skal tryggja að kerfi fyrir lyfjagát, sem er í kafla 1.8.1 í markaðsleyfinu hafi verið komið á fót og sé virkt áður en og á meðan lyfið er á markaði.

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**ASKJA****1. HEITI LYFS**

Clopidogrel HCS 75 mg filmhúðuð tafla
klópídógrei

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmhúðuð tafla inniheldur: 75 mg af klópídógrei (sem hýdróklóríð)

3. HJÁLPAREFNI

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

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

28 filmhúðaðar töflur
28x1 filmhúðuð tafla
30 filmhúðaðar töflur
30x1 filmhúðuð tafla
50 filmhúðaðar töflur
50x1 filmhúðuð tafla
56 filmhúðaðar töflur
56x1 filmhúðuð tafla
84 filmhúðaðar töflur
84x1 filmhúðuð tafla
90 filmhúðaðar töflur
90x1 filmhúðuð tafla
100 filmhúðaðar töflur
100x1 filmhúðuð 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 í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka og ljósi.

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

HCS bvba
H. Kennisstraat 53
B 2650 Edegem
Belgía

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/10/651/001/IS	28 filmuhúðaðar töflur
EU/1/10/651/002/IS	30 filmuhúðaðar töflur
EU/1/10/651/003/IS	50 filmuhúðaðar töflur
EU/1/10/651/004/IS	56 filmuhúðaðar töflur
EU/1/10/651/005/IS	84 filmuhúðaðar töflur
EU/1/10/651/006/IS	90 filmuhúðaðar töflur
EU/1/10/651/007/IS	100 filmuhúðaðar töflur
EU/1/10/651/008/IS	28x1 filmuhúðuð tafla
EU/1/10/651/009/IS	28x1 filmuhúðuð tafla (dagatalspakkning)
EU/1/10/651/010/IS	30x1 filmuhúðuð tafla
EU/1/10/651/011/IS	50x1 filmuhúðuð tafla
EU/1/10/651/012/IS	56x1 filmuhúðuð tafla
EU/1/10/651/013/IS	84x1 filmuhúðuð tafla
EU/1/10/651/014/IS	90x1 filmuhúðuð tafla
EU/1/10/651/015/IS	100x1 filmuhúðuð tafla

13. LOTUNÚMER

Lot:

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Clopidogrel HCS 75 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI
--

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:

SN:

NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUR / (28, 28x1, 30, 30x1, 50, 50x1, 56, 56x1, 84, 84x1, 90, 90x1, 100, 100x1 filmuhúðaðar
töflur)**

1. HEITI LYFS

Clopidogrel HCS 75 mg filmuhúðaðar töflur
klópídógrei

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

HCS bvba

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot:

5. ANNAD

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
(ÞYNNUR (28xl filmuhúðaðar töflur – dagatalspakkning))

1. HEITI LYFS

Clopidogrel HCS 75 mg filmuhúðaðar töflur
klópídógrei

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

HCS bvba

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot:

5. ANNAÐ

Mán
Þri
Mið
Fim
Fös
Lau
Sun

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Clopidogrel HCS 75 mg filmuhúðaðar töflur Klópídógrél

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

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið 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 HCS og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Clopidogrel HCS
3. Hvernig nota á Clopidogrel HCS
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Clopidogrel HCS
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Clopidogrel HCS og við hverju það er notað

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

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

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

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

2. Áður en byrjað er að nota Clopidogrel HCS

Ekki má taka Clopidogrel HCS:

- Ef þú ert með ofnæmi fyrir klópídógréli eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- Ef þú ert með virka blæðingu, svo sem frá magasári, eða blæðingu í heila.

- Ef þú ert með verulega skerta lifrarstarfsemi.

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

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

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

Meðan á Clopidogrel HCS meðferð stendur:

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

Börn og unglingar

Gefið börnum (yngri en 12 ára) ekki þetta lyf vegna þess að það verkar ekki.

Notkun annarra lyfja samhliða Clopidogrel HCS

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

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

Þú skalt sérstaklega segja læknum frá því ef þú tekur:

- lyf sem auka blæðingarhættu, svo sem:
 - o segavarnarlyf til inntöku, lyf sem notuð eru til þess að minnka blóðstorknun,
 - o bólgueyðandi verkjalyf sem ekki eru sterar, venjulega notuð til þess að meðhöndla sársauka og/eða bólgusjúkdóma í vöðvum og liðum,
 - o heparín eða önnur stungulyf sem eru notuð til þess að draga úr blóðstorknun,
 - o ticlopidin, annað lyf sem hindrar samloðun blóðflagna,
 - o sértækan serótónín-endurupptökuhemil (SSRI) (þar á meðal, en ekki einskorðað við, fluoxetin og fluvoxamin), lyf sem eru vanalega notuð við þunglyndi,
- omeprazol eða esomeprazol, lyf við óþægindum í maga,
- fluconazol eða voriconazol, lyf við sveppasýkingum,
- efavirenz, lyf við HIV (alnæmisveiru) sýkingum,
- carbamazepin, lyf við sumum tegundum flogaveiki,
- moclobemid, lyf við þunglyndi,
- repagliníð, lyf við sykursýki,

- paclitaxel, lyf við krabbameini.

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

Meðganga og brjóstagjöf

Helst ætti ekki að taka þetta lyf á meðgöngu.

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

Konur sem hafa barn á brjósti mega ekki nota lyfið.

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

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

Akstur og notkun véla

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

Clopidogrel HCS inniheldur herta laxerolíu Þetta getur valdið óþægindum í maga eða niðurgangi.

3. Hvernig nota á Clopidogrel HCS

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

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

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

Þú skalt taka Clopidogrel HCS meðan lækinn heldur áfram að ávísa því.

Ef tekinn er stærri skammtur af Clopidogrel HCS en mælt er fyrir um

Hafðu samband við lækinn eða næsta sjúkrahús vegna aukinnar blæðingarhættu.

Ef gleymist að taka Clopidogrel HCS

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

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

Hvað varðar pakkingastærð með 28x1 töflu má athuga á hvaða degi síðasta tafla af Clopidogrel HCS var tekin með því að skoða dagatalið sem er prentað á þynnupakkinguna.

Ef hætt er að taka Clopidogrel HCS

Stöðvaðu ekki meðferðina nema lækinn segi þér að gera það. Hafðu samband við lækinn eða lyfjafræðing áður en þú hættir en þú hættir að nota lyfið.

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

4. Hugsanlegar aukaverkanir

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

Hafðu tafarlaust samband við lækinn:

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

Algengasta aukaverkunin sem tilkynnt hefur verið um vegna Clopidogrel HCS er blæðingar.

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

Ef blæðing heldur áfram þegar þú tekur Clopidogrel HCS

Ef þú skerð þig eða meiðir getur verið að blæðingin sé aðeins 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 hefur áhyggjur af blæðingunum (sjá kafla 2, Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun Clopidogrel HCS).

Aðrar aukaverkanir

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

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

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

Aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000):
Gula, verulegur kviðverkur með eða án bakverks, hiti, öndunarörðugleikar stundum með hósta, útbreidd ofnæmisviðbrögð (t.d. almenn hitatilfinning sem fylgir skyndileg almenn vanlíðan sem endar með yfirliði), þroti í munni, blöðrur á húð, húðofnæmi, særindi í munni (munnbólga), lækkun blóðþrýstings, ringlun, ofskynjanir, liðverkir, vöðvaverkir, breytt bragðskyn eða bragðleysi.

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

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 HCS

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 í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka og ljósi.

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

Hvað inniheldur Clopidogrel HCS

- Virka innihaldsefnið er klópídógrei. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 75 mg af klópídógrei (sem hýdróklóríð).
- Önnur innihaldsefni eru (sjá kafla 2 „Clopidogrel HCS inniheldur herta laxerolíu“):
 - Töflukjarni: örkristallaður sellulósi, vatnsfrí kísilkvoða, krospóvídón (gerð A), makrógól 6000 og hert laxerolía.
 - Töfluhúð: Pólývínýlalkóhól, títantvíoxíð (E171), rautt járnnoxíð (E172), gult járnnoxíð (E172), talkúm og makrógól 3000.

Útlit Clopidogrel HCS og pakkningastærðir

Filmuhúðuðu töflurnar eru, bleikar, kringlóttar og örlítið kúptar. Fáanlegar eru öskjur með 28, 30, 50, 56, 84, 90 eða 100 filmuhúðuðum töflum í þynnupakkningum eða öskjur með 28x1, 28x1 (dagatalspakkning), 30x1, 50x1, 56x1, 84x1, 90x1 og 100x1 filmuhúðaðri töflu í rifgötuðum stakskammmta þynnupakkningum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

HCS bvba, H. Kennisstraat 53, B 2650 Edegem, Belgía

Framleiðandi

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slóvenía

Ef óskað er frekari upplýsinga um lyfið, vinsamlegast hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Lietuva

UAB “Sicor Biotech”
Tel: +370 5 266 02 03

България

Тева Фармасютиклъс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Luxembourg/Luxemburg

ratiopharm GmbH
Allemagne/Deutschland
Tél: +49 731 402 02

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: (+49) 731 402 08

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech
Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

España

TEVA PHARMA, S.L.U.
Tel: +(34) 91 387 32 80

France

Teva Santé
Tél: +(33) 1 55 91 7800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 37 20 000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 (0)51 321 740

Ísland

ratiopharm Oy
Finnland
Sími: +358 20 180 5900

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +(39) 028917981

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 67 323 666

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 1 288 64 00

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +353 51 321740

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 800 0228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: 47 66 77 55 90

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43/1/97007-0

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +(48) 22 345 93 00

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: +351 21 476 75 50

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +4021 230 65 24

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +(421) 2 5726 7911

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +(46) 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44(0) 1977 628500

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í <mánuður 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>