

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 75 mg/75 mg filmdrasjerte tabletter  
Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 75 mg/100 mg filmdrasjerte tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 75 mg/75 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 75 mg klopidogrel (som hydrogensulfat) og 75 mg acetylsalisylsyre (ASA).

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 7 mg laktose og 3,3 mg hydrogenert ricinusolje.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 75 mg/100 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 75 mg klopidogrel (som hydrogensulfat) og 100 mg acetylsalisylsyre (ASA).

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 8 mg laktose og 3,3 mg hydrogenert ricinusolje.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 75 mg/75 mg filmdrasjerte tabletter

Gul, oval, svakt bikonveks, merket med «C75» på den ene siden og «A75» på den andre siden.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 75 mg/100 mg filmdrasjerte tabletter

Lys rosa, oval, svakt bikonvekse, merket med «C75» på den ene siden og «A100» på den andre siden.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva er indisert for sekundærprofylakse av aterotrombotiske hendelser hos voksne pasienter som allerede tar både klopidogrel og acetylsalisylsyre (ASA). Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva er et fast dosert kombinasjonslegemiddel for fortsettelse av behandling ved:

- Akutt koronarsyndrom uten ST-segment-elevasjon (ustabil angina eller hjerteinfarkt uten Q-takk), inkludert pasienter med innlagt stent etter perkutan koronar intervensjon (PCI)
- Akutt hjerteinfarkt med ST-segment-elevasjon til pasienter med behov for medisinsk trombolytisk behandling.

For ytterligere informasjon henvises til pkt. 5.1.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

*Voksne og eldre*

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 75 mg/75 mg filmdrasjerte tabletter

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva skal gis som én enkelt daglig dose på 75 mg/75 mg.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 75 mg/100 mg filmdrasjerte tabletter

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva skal gis som én enkelt daglig dose på 75 mg/100 mg.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva fast dose-kombinasjon tas etter at behandlingen er startet opp med klopido­grel og ASA gitt separat, og erstatter individuelle klopido­grel- og ASA-produkter.

- *Hos pasienter med akutt koronarsyndrom uten ST-segment-elevasjon* (ustabil angina eller hjerteinfarkt uten Q-takk): er den optimale behandlingstiden ikke endelig fastsatt. Data fra kliniske studier støtter bruk opp til 12 måneder, og den maksimale nytten ble sett ved 3 måneder (se pkt. 5.1). Dersom behandlingen med Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva avsluttes, kan pasientene ha fordel av å fortsette med ett legemiddel som hemmer blodplateaggregasjonen.
- *Hos pasienter med akutt hjerteinfarkt med ST-segment-elevasjon*: Terapi bør begynne så tidlig som mulig etter symptomstart og fortsette i minst 4 uker. Fordelen med kombinasjonen klopido­grel og ASA utover 4 uker er ikke undersøkt her (se pkt. 5.1). Dersom behandlingen med Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva avsluttes, kan pasientene ha fordel av å fortsette med ett legemiddel som hemmer blodplateaggregasjonen.

Hvis en dose glemmes:

- Innen mindre enn 12 timer etter planlagt tidspunkt: pasienten bør ta dosen straks, og så ta neste dose på det opprinnelig planlagte tidspunktet.
- Etter mer enn 12 timer: pasienten bør ta neste dose ved det opprinnelig planlagte tidspunktet og bør ikke doble dosen.

#### *Pediatrisk populasjon*

Sikkerhet og effekt er ikke fastslått hos barn og ungdom under 18 år.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva er ikke anbefalt i denne gruppen.

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva skal ikke brukes av pasienter med sterkt nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.3). Det er begrenset klinisk erfaring hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4). Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva skal derfor brukes med forsiktighet hos disse pasientene.

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva skal ikke brukes av pasienter med sterkt nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3). Det er begrenset klinisk erfaring hos pasienter med moderat leversykdom. Disse pasientene kan ha blødningstendens (se pkt. 4.4). Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva skal derfor brukes med forsiktighet hos disse pasientene.

#### Administrasjonsmåte

For oral bruk.

Kan tas med eller uten mat.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Begge virkestoffene medfører at Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva er kontraindisert ved:

- Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Sterkt nedsatt leverfunksjon.
- Aktiv patologisk blødning som f.eks. peptisk ulcus eller intrakraniell blødning.

Innhold av ASA medfører at Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva også er kontraindisert ved:

- Overfølsomhet for ikke-steroid­e antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs) og hos pasienter med syndromet som består av astma, rhinitt og nesepolypper. Pasienter med allerede

- eksisterende mastocytose, som kan utvikle alvorlige hypersensitivitetsreaksjoner ved bruk av acetylsalisylsyre (inkl. sirkulatorisk sjokk med flushing, hypotensjon, takykardi og oppkast).
- Sterkt nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance < 30 ml/min).
  - Svangerskapets tredje trimester (se pkt. 4.6).

#### 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

##### *Blødning og hematologiske lidelser*

På grunn av risikoen for blødninger og hematologiske bivirkninger, bør bestemmelse av antall blodceller og/eller andre passende tester umiddelbart vurderes hvis kliniske symptomer som tyder på blødning opptrer under behandlingen (se pkt. 4.8). Siden preparatet inneholder to platehemmere bør Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva brukes med forsiktighet hos pasienter som kan ha øket blødningsrisiko i forbindelse med traume, kirurgiske inngrep eller andre patologiske tilstander, og hos pasienter som behandles med andre NSAIDs, inkludert COX-2-hemmere, heparin, glykoprotein IIb/IIIa-hemmere og trombolytika, eller selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI), eller andre legemidler som medfører økt risiko for blødning som f. eks. pentoksifyllin (se pkt. 4.5). Pasientene bør følges nøye med hensyn til tegn på blødning, inkludert okkult blødning, spesielt under de første behandlingsukene, og/eller etter invasive prosedyrer eller kirurgi. På grunn av risiko for økt blødningsintensitet, anbefales ikke samtidig behandling med Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva og orale antikoagulantia (se pkt. 4.5).

Pasienter skal informere leger og tannleger om at de bruker Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva før eventuell kirurgi planlegges. De skal også informere lege og tannlege om at de bruker Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva før de begynner på nye legemidler. Når elektiv kirurgi vurderes, skal behovet for kombinasjonsbehandling mot blodplateaggregasjon vurderes og man skal se på muligheten for å bruke kun ett legemiddel mot blodplateaggregasjon. Hvis pasienter midlertidig må avbryte behandling mot blodplateaggregasjon, skal Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva seponeres 7 dager før inngrepet.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva forlenger blødningstiden og bør brukes med forsiktighet hos pasienter som har lesjoner med blødningstendens (spesielt gastrointestinale og intraokulære).

Pasienter skal informeres om at det kan ta lenger tid å stoppe blødninger når de bruker Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva, og at de skal rapportere uventede blødninger (i form av lokalisasjon eller varighet) til legen sin.

##### *Trombotisk trombocytopen purpura (TTP)*

Meget sjeldne tilfeller av trombotisk trombocytopen purpura (TTP) er rapportert i forbindelse med behandling med klopidogrel, i noen tilfeller kort tid etter eksponering. TTP karakteriseres ved trombocytopeni og mikroangiopatisk hemolytisk anemi, assosiert med enten neurologiske funn, nyresvikt eller feber. TTP er en potensielt dødelig tilstand og krever rask behandling inkludert plasmaferese.

##### *Ervervet hemofili*

Ervervet hemofili har blitt rapportert etter bruk av klopidogrel. I tilfeller der isolert aktivert partiell tromboplastintidforlengelse (aPTT) med eller uten blødning er bekreftet, bør ervervet hemofili tas i betraktning. Pasienter med bekreftet ervervet hemofilidiagnose bør tas hånd om og følges opp av spesialister, og klopidogrel seponeres.

##### *Nylig gjennomgått transitorisk iskemisk anfall eller slag*

Hos pasienter som nylig har hatt transitorisk iskemisk anfall (TIA) eller slag, som har høy risiko for nye anfall, har det blitt vist at kombinasjonen av ASA og klopidogrel gir økning av større blødninger. Derfor bør denne kombinasjonen brukes med forsiktighet bortsett fra i andre kliniske situasjoner hvor den er vist å være gunstig.

##### *Cytokrom P450 2C19 (CYP2C19)*

Farmakogenetikk: Hos pasienter med redusert CYP2C19 metabolisme gir anbefalte doser klopido­grel redusert dannelse av den aktive metabolitten av klopido­grel og mindre effekt på blodplatefunksjonen. Tester for å identifisere en pasients CYP2C19 genotype finnes.

Da klopido­grel metaboliseres til den aktive metabolitten delvis av CYP2C19, kan bruk av legemidler som hemmer aktiviteten av dette enzymet ventes å gi lavere nivå av den aktive metabolitten av klopido­grel. Klinisk relevans av dette er usikker. Som forsiktighetsregel skal samtidig bruk av sterke eller moderate CYP2C19-inhibitorer frarådes (se pkt. 4.5 for en liste av CYP2C19-hemmere, se også pkt. 5.2).

#### *CYP2C8-substrater*

Forsiktighet kreves ved samtidig behandling med klopido­grel og legemidler som er CYP2C8-substrater (se pkt. 4.5).

#### *Kryssreaksjoner blant tienopyridiner*

Da kryssreaksjoner mellom tienopyridiner har blitt rapportert, bør det undersøkes om pasienter tidligere har opplevd hypersensitivitet mot tienopyridiner (f. eks. klopido­grel, tiklopidin, prasugrel) (se pkt. 4.8). Tienopyridiner kan forårsake milde til alvorlige allergiske reaksjoner slik som utslett, angioødem, eller hematologiske kryssreaksjoner som trombocytopeni og nøytropeni. Pasienter som tidligere har utviklet allergiske reaksjoner og/eller hematologiske reaksjoner mot ett tienopyridin kan ha økt risiko for å utvikle den samme eller andre reaksjoner mot et annet tienopyridin. Oppfølging mht. tegn på hypersensitivitet hos pasienter med kjent allergi mot tienopyridiner er anbefalt.

#### *Forsiktighet bør utvises ved samtidig bruk av ASA*

- Hos pasienter med astma eller allergi i sykdomshistorien, siden de har økt risiko for overfølsomhetsreaksjoner.
- Hos pasienter med urinsyregikt, siden lave doser av ASA øker konsentrasjonen av urinsyre.
- Hos barn under 18 år er det en mulig forbindelse mellom ASA og Reyes syndrom. Reyes syndrom er en meget sjelden sykdom som kan være dødelig.
- Pga. risiko for hemolyse må dette legemidlet kun brukes under tett medisinsk oppfølging hos pasienter med glukose-6-fosfat dehydrogenasemangel (G6PD-mangel) (se pkt. 4.8).
- Alkohol kan øke risikoen for gastrointestinal skade når det tas sammen med ASA. Pasientene bør få informasjon om risikoen for gastrointestinal skade og blødning når klopido­grel/ASA og alkohol inntas samtidig, spesielt hvis alkoholforbruket er kronisk eller høyt. (Se pkt. 4.5)

#### *Gastrointestinalt (GI)*

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva brukes med forsiktighet hos pasienter med tidligere peptisk ulcus eller gastroduodenal blødning eller mindre symptomer fra øvre GI-traktus, siden dette kan skyldes magesår som kan føre til mageblødning. GI-bivirkninger, inkludert magesmerter, halsbrann, kvalme, oppkast og GI blødninger kan forekomme. Mindre alvorlige symptomer fra GI som dyspepsi, er vanlige og kan forekomme når som helst under behandling. Leger bør være oppmerksomme på tegn på GI-sår og blødning, også i fravær av tidligere GI symptomer. Pasienter må informeres om tegn og symptomer på GI bivirkninger, og hva de må gjøre hvis de oppstår (se pkt. 4.8).

Hos pasienter som samtidig får nikorandil og NSAIDs, inkludert acetylsalisylsyre (ASA) og lysin acetylsalisylat (LAS), er det en økt risiko for alvorlige komplikasjoner som gastrointestinale sår, perforering og blødning (se pkt. 4.5).

#### *Hjelpestoffer*

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer som galaktoseintoleranse, en spesiell form for arvelig laktasemangel (The lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke bruke dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder også hydrogenert ricinusolje, som kan forårsake magesyke eller diaré.

## 4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

*Legemidler forbundet med blødningsrisiko:* Det er økt risiko for blødning på grunn av potensiell additiv effekt. Samtidig behandling med legemidler forbundet med blødningsrisiko bør gjennomføres med forsiktighet (se pkt. 4.4).

### *Orale antikoagulantia*

På grunn av risiko for økt blødningsintensitet, anbefales ikke samtidig behandling med Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva og orale antikoagulantia (se pkt. 4.4). Selv om klopido­grel 75 mg daglig ikke endret farmakokinetikken til S-warfarin eller International Normalised Ratio (INR) hos pasienter på langtidsbehandling med warfarin, øker blødningsrisikoen ved samtidig bruk av klopido­grel og warfarin på grunn av uavhengige virkninger på hemostasen.

### *Glykoprotein IIb/IIIa-hemmere*

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva bør brukes med forsiktighet hos pasienter som får samtidig behandling med glykoprotein IIb/IIIa-hemmere (se pkt. 4.4).

### *Heparin*

I en klinisk studie med friske forsøkspersoner medførte ikke klopido­grel at heparindosen måtte justeres eller at effekten av heparin på koagulasjonen ble påvirket. Samtidig tilførsel av heparin hadde ingen effekt på klopido­grelindusert hemming av trombocyttagregasjonen. En farmakodynamisk interaksjon mellom Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva og heparin er mulig og kan føre til økt blødningsrisiko. Forsiktighet skal derfor utvises ved samtidig bruk (se pkt. 4.4).

### *Trombolytika*

Sikkerhet ved samtidig bruk av klopido­grel, fibrin eller ikke-fibrinspesifikke trombolytika og hepariner ble undersøkt hos pasienter med akutt hjerteinfarkt. Hyppigheten av klinisk signifikant blødning var sammenlignbar med den som sees når trombolytika og heparin gis samtidig med ASA (se pkt. 4.8). Sikkerhet for samtidig bruk av Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva og andre trombolytika er ikke endelig vist, dette bør derfor utføres med forsiktighet (se pkt. 4.4).

### *NSAIDs*

I en klinisk studie med friske forsøkspersoner økte okkult gastrointestinalt blodtap ved samtidig tilførsel av klopido­grel og naproksen. Derfor er samtidig inntak av NSAIDs, inkludert COX-2-hemmere, ikke anbefalt (se pkt. 4.4).

Eksperimentelle data antyder at samtidig inntak av ibuprofen kan hemme effekten av lavdose ASA på blodplateaggregasjon. Disse dataene er imidlertid begrenset og usikkerheten knyttet til ekstrapolering av *ex vivo* data til den kliniske situasjonen medfører at det ikke kan trekkes en sikker konklusjon for regelmessig bruk av ibuprofen. Ingen klinisk relevant effekt er ventet ved sporadisk bruk av ibuprofen (se pkt. 5.1).

### *Metamizol*

Metamizol kan redusere virkningen av ASA på plateaggregasjon ved samtidig behandling. Denne kombinasjonen bør derfor brukes med forsiktighet hos pasienter som tar lavdose ASA som kardioproteksjon.

### *SSRI*

Siden SSRI påvirker blodplateaktivering og øker risikoen for blødning, bør forsiktighet utvises ved samtidig bruk av SSRI og klopido­grel.

### *Annen samtidig behandling med klopido­grel*

Da klopido­grel blir omdannet til sin aktive metabolitt delvis av CYP2C19, kan det ventes at bruk av legemidler som hemmer aktiviteten til dette enzymet kan resultere i redusert nivå av den aktive metabolitten av klopido­grel. Som forsiktighetsregel skal samtidig bruk av sterke eller moderate CYP2C19-inhibitorer frarådes (se pkt. 4.4 og 5.2).

Legemidler som er sterke eller moderate CYP2C19- hemmere inkluderer for eksempel omeprazol og esomeprazol, fluvoksamin, fluoksetin, moklobemid, vorikonazol, flukonazol, tiklopidin, karbamazepin og efavirenz.

#### Protonpumpehemmere (PPI)

Omeprazol 80 mg én gang daglig gitt enten på samme tid som klopido­grel eller med 12 timer mellom dosering av de to legemidlene reduserte eksponeringen for den aktive metabolitten med 45 % (startdose) og 40 % (vedlikeholdsdose). Nedgangen var forbundet med 39 % (startdose) og 21 % (vedlikeholdsdose) reduksjon av blodplateaggregasjonshemming. Esomeprazol forventes å gi en tilsvarende interaksjon med klopido­grel.

Inkonsekvente data vedrørende klinisk betydning, i form av større kardiovaskulære hendelser, av denne farmakokinetiske-/farmakodynamiske interaksjonen er blitt rapportert fra både observasjonsstudier og kliniske studier. Som en forsiktighetsregel bør samtidig bruk av omeprazol eller esomeprazol frarådes (se pkt. 4.4).

Mindre uttalt reduksjon av metabolitteksponering er observert med pantoprazol eller lansoprazol. Plasmakonsentrasjonen av aktiv metabolitt var redusert med 20 % (startdose) og 14 % (vedlikeholdsdose) ved samtidig behandling med pantoprazol 80 mg en gang daglig. Dette var forbundet med en gjennomsnittlig reduksjon av blodplateaggregasjonshemming på henholdsvis 15 % og 11 %. Disse resultatene indikerer at klopido­grel kan gis sammen med pantoprazol.

Det er ikke bevis for at andre legemidler som nedsetter magesyresekresjonen, som H<sub>2</sub>-blokkere og antacida, påvirker klopido­grels hemming av blodplateaggregasjonen.

#### Andre legemidler

Kliniske studier er gjennomført for å undersøke mulighetene for farmakodynamiske og farmakokinetiske (FK) interaksjoner med klopido­grel og annen samtidig medisiner­ing. Ingen klinisk signifikante farmakodynamiske interaksjoner ble observert når klopido­grel ble gitt samtidig med atenolol, nifedipin, eller både atenolol og nifedipin. Den farmakodynamiske aktiviteten av klopido­grel ble heller ikke signifikant påvirket av samtidig tilførsel av fenobarbital, eller østrogen.

Digoxin eller teofyllins farmakokinetikk ble ikke endret ved samtidig tilførsel av klopido­grel. Antacida endret ikke absorpsjonen av klopido­grel.

Data fra CAPRIE-studien indikerer imidlertid at fenytoin og tolbutamid, som metaboliseres av CYP2C9, trygt kan gis samtidig med klopido­grel.

Legemidler som er CYP2C8-substrater: Det er vist at klopido­grel øker eksponeringen for repaglinid hos friske forsøkspersoner. *In vitro*-undersøkelser har vist at den økte repaglinid-eksponeringen skyldes at klopido­grels glukuroniderte metabolitt hemmer CYP2C8. På grunn av risikoen for økt plasmakonsentrasjon, bør samtidig behandling med klopido­grel og legemidler som hovedsakelig omsettes av CYP2C8 (for eksempel repaglinid, paklitaksel) gjennomføres med forsiktighet (se pkt. 4.4).

#### *Annen samtidig behandling med ASA*

Interaksjoner med følgende legemidler er rapportert for ASA:

Urikosika (benzbromaron, probenecid, sulfapyrazon) Forsiktighet er nødvendig, siden ASA kan hemme effekten av urikosika (midler som øker urinsyreutskillelsen) via kompetitiv eliminering av urinsyre.

#### Metotreksat

Metotreksat i doser over 20 mg/uke bør brukes med forsiktighet sammen med Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva grunnet tilstedeværelse av ASA som kan hemme renal utskillelse av metotreksat. Dette kan igjen føre til benmargstoksisitet.

#### Tenofovir

Samtidig administrasjon av tenofovirdisoproksilfumarat og NSAIDs kan øke risikoen for nyresvikt.

#### Valproinsyre

Samtidig bruk av salicylater og valproinsyre kan føre til redusert proteinbinding og hemming av metabolisme for valproinsyre, og dermed økte nivåer av totalt og fritt valproinsyre i serum.

#### Varicella vaksine

Det anbefales at pasienter ikke bruker salicylater de første 6 ukene etter varicellavaksinasjon. Tilfeller av Reyes syndrom er sett ved bruk av salicylater under varicellavaksinasjon (se pkt. 4.4).

#### Acetazolamid

Forsiktighet anbefales ved samtidig administrering av salicylater og acetazolamid på grunn av økt risiko for metabolsk acidose.

#### Nikorandil

Hos pasienter som samtidig får nikorandil og NSAIDs, inkludert acetylsalisylsyre (ASA) og lysin acetylsalisylat (LAS), er det en økt risiko for alvorlige komplikasjoner som gastrointestinale sår, perforering og blødning (se pkt. 4.4).

#### Andre interaksjoner med ASA

Interaksjoner med høyere doser av ASA (anti-inflammatoriske) har vært rapportert for følgende legemidler: angiotensinkonvertasehemmere (ACE), fenytoin, betablokkere, diuretika og perorale antidiabetika.

#### Alkohol

Alkohol kan øke risikoen for gastrointestinal skade når det tas sammen med ASA. Pasientene bør få informasjon om risikoen for gastrointestinal skade og blødning når klopido­grel/ASA og alkohol inntas samtidig, spesielt hvis alkoholforbruket er kronisk eller høyt. (Se pkt. 4.4.)

#### *Andre interaksjoner med klopido­grel og ASA*

Over 30 000 pasienter har vært inkludert i kliniske studier med klopido­grel i tillegg til ASA i vedlikeholdsdoser på 325 mg eller lavere, og har fått diverse legemidler samtidig, inkludert diuretika, betablokkere, ACE-hemmere, kalsiumantagonister, kolesterolsenkende legemidler, kardilaterende midler, antidiabetiske midler (inkludert insulin), antiepileptika, og GPIIb/IIIa-hemmere, uten at det ble vist klinisk signifikante ugunstige interaksjoner.

Bortsett fra den spesifikke informasjon om legemiddelinteraksjoner beskrevet over, har det ikke blitt utført interaksjonsstudier av Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva og andre legemidler som vanligvis gis til pasienter med ateroskrotisk sykdom.

Som med andre orale P2Y<sub>12</sub>-hemmere, kan administrering samtidig med opioide agonister forsinke og redusere absorpsjonen av klopido­grel muligens pga. forsinket gastrisk tømming. Den kliniske relevansen er ukjent. Vurder bruk av parenterale platehemmere hos pasienter med akutt koronarsykdom som har behov for samtidig bruk av morfin eller andre opioide agonister.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

### Graviditet

Det finnes ingen kliniske data på eksponering for Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva under graviditet.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva bør ikke brukes i løpet av graviditetens to første trimestre med mindre den kliniske tilstanden til kvinnen krever behandling med klopido­grel/ASA.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva er kontraindisert i graviditetens tredje trimester grunnet innholdet av ASA.

Klopidogrel:

Siden det ikke finnes data for eksponering av klopidogrel under graviditet, er det som et forsiktighetstiltak anbefalt å unngå bruk av klopidogrel under graviditet.

Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på svangerskapsforløp, embryo/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se pkt. 5.3).

ASA:

Lave doser (opp til 100 mg/døgn):

Kliniske studier tyder på at doser opp til 100 mg/døgn ved begrenset obstetrisk bruk under spesiell overvåkning er trygt.

Doser på 100-500 mg/døgn:

Det er mangelfull klinisk erfaring knyttet til bruk av doser over 100 mg/døgn og opp til 500 mg/døgn. Derfor gjelder anbefalingene nedenfor for doser på 500 mg/døgn og oppover også for dette doseringsområdet.

Doser på 500 mg/døgn og oppover:

Hemming av prostaglandinsyntesen kan påvirke graviditet og/eller embryo-/fosterutvikling på en negativ måte. Data fra epidemiologiske studier antyder en økt risiko for spontanabort og for hjertemisdannelse og gastroschise etter bruk av hemmere av prostaglandinsyntesen tidlig i svangerskapet. Den totale risikoen for kardiovaskulær misdannelse økte fra mindre enn 1 % opp til ca. 1,5 %. Det er antatt at risikoen øker med dose og varighet av behandlingen. Administrering av hemmere av prostaglandinsyntesen i dyr har vist å resultere i reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Acetylsalisylsyre skal ikke gis inntil den 24. uken med amenoré (graviditetens 5. måned) hvis ikke absolutt nødvendig. Hvis acetylsalisylsyre brukes av en kvinne som prøver å bli gravid eller inntil den 24. uken med amenoré (graviditetens 5. måned), bør dosen være lav og varigheten av behandlingen så kort som mulig.

Fra begynnelsen av graviditetens sjette måned kan alle hemmere av prostaglandinsyntesen utsette:

- fosteret for:
  - hjerte-/lungetoksisitet (med prematur lukking av ductus arteriosus) og pulmonal hypertensjon;
  - renal dysfunksjon som kan utvikle seg til nyresvikt med oligohydramnion;
- moren og den nyfødte, ved endt graviditet:
  - mulig forlengelse av blødningstid og hemming av blodplateaggregasjon som kan oppstå selv ved veldig lave doser;
  - hemming av livmorkontraksjoner som kan resultere i forsinket eller forlenget fødsel.

#### Amming

Det er ukjent om klopidogrel utskilles i human morsmelk. Dyrestudier har vist utskillelse av klopidogrel i morsmelk. Det er kjent at ASA utskilles i begrenset mengde i human melk. Amming skal opphøre under behandling med Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva .

#### Fertilitet

Man har ingen fertilitetsdata for Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva . Klopidogrel er ikke vist å påvirke fertiliteten i dyrestudier. Det er ikke kjent om ASA-dosen i Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva påvirker fertilitet.

### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner**

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

### **4.8 Bivirkninger**

### Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Sikkerhet ved klopido­grelbe­hand­ling er evaluert hos mer enn 42 000 pasien­ter som har deltatt i kliniske studier, inkludert over 30000 pasien­ter behandlet med klopido­grel og ASA, og over 9000 er behandlet i ett år eller mer. Klinisk relevante bivirkninger observert i fire hovedstudier, studien CAPRIE (en studie som sammenlignet klopido­grel alene med ASA), og studiene CURE, CLARITY og COMMIT (studier som sammenligner klopido­grel og ASA med ASA alene) er beskrevet nedenfor. Klopido­grel 75 mg/dag ble godt tolerert sammenlignet med ASA 325 mg/dag i CAPRIE. Samlet var klopido­grel 75 mg/dag lik ASA 325 mg/dag i CAPRIE, uavhengig av alder, kjønn og etnisitet.

I tillegg til erfaring fra kliniske studier er bivirkninger blitt spontant rapportert.

Blødninger er den vanligste bivirkningen som ble meldt både i kliniske studier og i vanlig klinisk bruk; først og fremst i løpet av den første behandlingsmåned.

I CAPRIE var total forekomst av blødninger hos pasien­ter behandlet med enten klopido­grel eller ASA 9,3 %. Forekomsten av alvorlige tilfeller var lik for klopido­grel og ASA.

I CURE var det ingen økt forekomst av større blødninger med klopido­grel + ASA i løpet av 7 dager etter koronar bypassoperasjon hos pasien­ter som avsluttet behandlingen mer enn fem dager før det kirurgiske inngrepet. Hos pasien­ter som fortsatte behandling innenfor fem dager før bypassoperasjonen var forekomsten 9,6 % for klopido­grel + ASA, og 6,3 % for ASA alene.

I CLARITY var det en generell økning av blødninger i klopido­grel + ASA-gruppen i forhold til gruppen som fikk ASA alene. Insidensen av større blødninger var omtrent den samme mellom gruppene. Dette var konsistent på tvers av pasientsubgrupper med karakteristika definert ved "baseline" og type fibrinolytikum- eller heparinbehandling.

I COMMIT var den generelle hyppigheten av større blødninger eller cerebrale blødninger lav og omtrent den samme i begge gruppene.

### Tabellarisk liste over bivirkninger

Bivirkninger som enten oppstod med klopido­grel alene, med ASA alene eller med klopido­grel i kombinasjon med ASA i kliniske studier eller ble rapportert spontant, er angitt under. Frekvensene er: vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ); sjeldne ( $\geq 1/10\,000$  til  $< 1/1000$ ); svært sjeldne ( $< 1/10\,000$ ) eller ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

| Organklasse-system | Vanlig | Mindre vanlig | Sjeldne | Svært sjeldne eller ikke kjent |
|--------------------|--------|---------------|---------|--------------------------------|
|--------------------|--------|---------------|---------|--------------------------------|

| <b>Organklasse-system</b>                     | <b>Vanlig</b> | <b>Mindre vanlig</b>                  | <b>Sjeldne</b>             | <b>Svært sjeldne eller ikke kjent</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------|---------------|---------------------------------------|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sykdommer i blod og lymfatiske organer        |               | Trombocytopeni, leukopeni, eosinofili | Nøytropeni, inkl. alvorlig | Trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP) (se pkt. 4.4), beinmargssvikt*, aplastisk anemi, pancytopeni, bicytopeni*, agranulocytose, alvorlig trombocytopeni, ervervet hemofili A, granulocytopeni, anemi, hemolytisk anemi hos pasienter med glukose-6-fosfat dehydrogenase (G6PD)-mangel* (se pkt. 4.4)                                                                     |
| Hjerte-sykdommer                              |               |                                       |                            | Kounis syndrom (vasospastisk allergisk angina/allergisk hjerteinfarkt) i sammenheng med en hypersensitivitetsreaksjon på acetysalisylsyre* eller klopido-rel**                                                                                                                                                                                                                |
| Forstyrrelser i immunsystemet                 |               |                                       |                            | Anafylaktisk sjokk*, serumsykdom, anafylaktiske reaksjoner, kryssreaktiv legemiddelhypersensitivitet mellom tienopyridiner (f. eks. tiklopidin, prasugrel) (se pkt. 4.4)***, autoimmunt insulinsyndrom, som kan føre til alvorlig hypoglykemi, spesielt hos pasienter med HLA DRA4-subtype (hyppigere i den japanske befolkningen)***, forverring av symptomer på matallergi* |
| Stoffskifte- og ernærings-betingede sykdommer |               |                                       |                            | Hypoglykemi*, urinsyre-gikt* (se pkt. 4.4)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Psykiatriske lidelser                         |               |                                       |                            | Hallusinasjoner, forvirring                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

| <b>Organklasse-system</b>                              | <b>Vanlig</b> | <b>Mindre vanlig</b>                                                                                          | <b>Sjeldne</b> | <b>Svært sjeldne eller ikke kjent</b>                                                                                                                                                                                                                |
|--------------------------------------------------------|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nevrologiske sykdommer                                 |               | Intrakraniell blødning (noen tilfeller med fatal utgang, særlig hos eldre), hodepine, parestesier, svimmelhet |                | Smaksforstyrrelser, ageusi                                                                                                                                                                                                                           |
| Øyesykdommer                                           |               | Blødning i øyet (konjunktival, okulær, retinal)                                                               |                |                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Sykdommer i øre og labyrint                            |               |                                                                                                               | Vertigo        | Hørselstap* eller tinnitus*                                                                                                                                                                                                                          |
| Karsykdommer                                           | Hematom       |                                                                                                               |                | Alvorlig blødning, blødning i operasjonssår, vaskulitt (inkludert Henoch-Schönlein purpura*), hypotensjon                                                                                                                                            |
| Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum | Neseblødning  |                                                                                                               |                | Blødning i luftveiene (blodige opphostinger, blødning i lungene), bronkospasme, interstitiell pneumoni, eosinofil pneumoni, ikke-kardiogent pulmonært ødem ved kronisk bruk og i sammenheng med en hypersensitivitetsreaksjon på acetylsalisylsyre*. |

| <b>Organklasse-system</b>       | <b>Vanlig</b>                                                | <b>Mindre vanlig</b>                                                       | <b>Sjeldne</b>           | <b>Svært sjeldne eller ikke kjent</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|---------------------------------|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Gastrointestinale sykdommer     | Gastrointestinal blødning, diaré, abdominal smerte, dyspepsi | Magesår og duodenalsår, gastritt, oppkast, kvalme, forstoppelse, flatulens | Retroperitoneal blødning | Gastrointestinal og retroperitoneal blødning med fatalt utfall, pankreatitt. Øvre gastrointestinale lidelser (øsofagitt, øsofagal sårdannelse, perforasjon, erosiv gastritt, erosiv duodenitt, gastroduodenalt sår/perforering)*, nedre gastrointestinale lidelser (sår i tynntarm [jejunum og ileum] og tykktarm [kolon og rektum], kolitt og tarmperforering)*, øvre gastrointestinale symptomer* som gastralgi (se pkt. 4.4), disse ASA-relaterte GI-bivirkningene kan både være eller ikke være assosiert med blødning, og kan inntreffe ved hvilken som helst dose acetylsalisylsyre, og hos pasienter med eller uten varselsymptomer eller tidligere alvorlige GI-hendelser*. Kolitt (inkludert ulcerøs eller lymfocytisk kolitt), stomatitt, akutt pankreatitt i sammenheng med en hypersensitivitetsreaksjon på acetylsalisylsyre* |
| Sykdommer i lever og galleveier |                                                              |                                                                            |                          | Akutt leversvikt, leverskade, hovedsakelig hepatocellulær*, hepatitt, økning av leverenzymer*, unormale leverfunksjonstester, kronisk hepatitt*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

| <b>Organklasse-system</b>                                  | <b>Vanlig</b>          | <b>Mindre vanlig</b>                                                                             | <b>Sjeldne</b> | <b>Svært sjeldne eller ikke kjent</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|------------------------------------------------------------|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hud- og underhuds-sykdommer                                | Blåmerker              | Utslett, pruritus, hudblødninger (purpura)                                                       |                | Bulløs dermatitt (toksisk epidermal nekrolyse, Stevens Johnson syndrome, erythema multiforme), akutt generalisert eksantern pustulose (AGEP), angioødem, legemiddelindusert hypersensitivitets-syndrom, legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), erytematøst eller eksfoliativt utslett, urtikaria, eksem, lichen planus, fast lokalisert utbrudd (fixed eruption)* |
| Lidelser i kjønnsorganer og bryst-sykdommer                |                        |                                                                                                  | Gynekomasti    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Sykdommer i muskler og bindevev                            |                        |                                                                                                  |                | Muskel-/skjelettblødninger (hemartrose), artritt, artralgi, myalgi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Sykdommer i nyre og urinveier                              |                        | Hematuri                                                                                         |                | Nyresvikt*, akutt nedsatt nyrefunksjon (særlig hos pasienter med allerede nedsatt nyrefunksjon, hjertesvikt, nefrotisk syndrom eller samtidig behandling med diuretika)*, glomerulonefritt, økt kreatinin i blod                                                                                                                                                                             |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons-stedet | Blødning ved stikksted |                                                                                                  |                | Feber, ødem*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Undersøkelser                                              |                        | Forlenget blødningstid, nedgang i antall nøytrofile granulocytter, nedgang i antall trombocytter |                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

\* Informasjon publisert i litteraturen for ASA med frekvens "Ikke kjent".

\*\* Informasjon relatert til klopido-rel med frekvens «Ikke kjent».

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

## **4.9 Overdosering**

### Klopidogrel

Overdose som følge av klopidogreladministrering kan føre til forlenget blødningstid og påfølgende blødningskomplikasjoner. Egnert terapi bør vurderes hvis blødning observeres.

Intet antidot til klopidogrel er kjent. Hvis rask korrigering av den forlengede blødningstiden er påkrevet, kan trombocyttransfusjon motvirke effektene av klopidogrel.

### ASA

Følgende symptomer er forbundet med moderat forgiftning: svimmelhet, hodepine, øresus, forvirring og gastrointestinale symptomer (kvalme, oppkast og magesmerter).

Ved alvorlig forgiftning oppstår alvorlig forstyrrelse av syre-basebalansen. Initial hyperventilering fører til respiratorisk alkalose. Dette resulterer i respiratorisk acidose pga. av suppresjon av respirasjonssenteret. En metabolsk acidose oppstår også pga. innhold av salisylater. Hos barn, spedbarn og småbarn ses dette ofte kun i et sent stadium av forgiftningen. Vanligvis vil de allerede ha nådd acidosestadiet.

Følgende symptomer kan også oppstå: hypertermi og svetting, som fører til dehydrering, rastløshet, kramper, hallusinasjoner og hypoglykemi. Depresjon av nervesystemet kan føre til koma, kardiovaskulær kollaps og respirasjonsstans. Den dødelige dosen av acetylsalisylsyre er 25-30 g. Salisylatkonsentrasjoner i plasma over 300 mg/L (1,67 mmol/L) tyder på forgiftning.

Overdosering med ASA/klopidogrel fastdosekombinasjon kan føre til økt blødning og påfølgende blødningskomplikasjoner pga. den farmakologiske aktiviteten til klopidogrel og ASA.

Ikke-kardiogent pulmonært ødem kan inntreffe med akutt og kronisk overdose av acetylsalisylsyre (se pkt. 4.8).

Om en toksisk dose er svelget, er sykehusinnleggelse nødvendig. Ved moderat forgiftning kan man forsøke å fremkalle brekninger; hvis dette ikke går, er skylling av magesekk indisert. Aktivt kull (adsorbent) og natriumsulfat (laksativum) gis. Alkalisering av urin (250 mmol natriumbikarbonat i 3 timer) under monitorering av pH i urin er indisert. Hemodialyse er foretrukket behandling ved alvorlig forgiftning. Andre tegn på forgiftning behandles symptomatisk.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Antitrombotiske midler, hemmere av blodplateaggregasjon, ekskl. heparin, ATC-kode: B01AC30.

#### *Virkningsmekanisme*

Klopidogrel er et prodrug, hvor en av metabolittene hemmer blodplateaggregasjonen. Klopidogrel må metaboliseres av CYP450-enzymene for å omdannes til den aktive metabolitten som hemmer blodplateaggregasjonen. Den aktive metabolitten av klopidogrel hemmer selektivt bindingen av

adenosindifosfat (ADP) til dens P2Y<sub>12</sub>-reseptor på blodplatene og den påfølgende ADP-medierte aktivering av glykoprotein GPIIb/IIIa-komplekset, og hemmer derfor blodplateaggregasjonen. På grunn av den irreversible bindingen blir blodplatene påvirket hele sin levetid (omtrent 7-10 dager) og normal blodplatefunksjon gjenopprettes i en hastighet som gjenspeiler blodplatenes "turnover". Blodplateaggregasjon induisert av andre agonister enn ADP hemmes også ved å hindre forsterkningen av plateaktivering av fritt ADP. Da den aktive metabolitten lages av CYP450-enzymet og noen av disse er polymorfe eller kan hemmes av andre legemidler, oppnår ikke alle pasienter tilstrekkelig hemming av blodplateaggregasjonen.

#### *Farmakodynamiske effekter*

Gjentatt dosering med klopido­grel 75 mg daglig resulterte i en vesentlig hemming av ADP-indusert trombocyttaggregasjon fra første dag: Dette økte progressivt og nådde steady-state mellom dag 3 og dag 7. Ved steady-state var den observerte graden av hemming mellom 40 % og 60 %. Trombocyttaggregasjon og blødningstid vendte gradvis tilbake til utgangsverdien, vanligvis i løpet av 5 dager etter seponering.

Acetylsalisylsyre hemmer trombocyttaggregasjonen ved irreversibel hemming av prostaglandin­syklooksigenase og hemmer derved dannelsen av tromboksan A<sub>2</sub>, som er en induktor av trombocyttaggregasjon og vasokonstriksjon. Denne effekten varer gjennom trombocyttens levetid.

Eksperimentelle data tyder på at ibuprofen gitt samtidig kan hemme effekten som lave doser ASA har på blodplateaggregasjonen. I en studie hvor en enkelt dose på 400 mg ibuprofen ble gitt innen 8 timer før eller innen 30 minutter etter at en 81 mg ASA-tablett med umiddelbar frisetting ble gitt, hadde ASA nedsatt effekt på dannelsen av tromboksan eller blodplateaggregasjonen. Begrensningene til disse dataene og usikkerhetene omkring ekstrapolering av *ex vivo*-data til en klinisk situasjon innebærer imidlertid at ingen sikker konklusjon kan trekkes vedrørende regelmessig bruk av ibuprofen. Ingen klinisk relevant effekt er ventet ved sporadisk bruk av ibuprofen.

#### *Klinisk effekt og sikkerhet*

Sikkerhet og effekt av klopido­grel + ASA er undersøkt i 3 dobbeltblinde studier med over 61900 pasienter: CURE-, CLARITY- og COMMIT-studiene hvor klopido­grel + ASA sammenlignes med ASA alene, begge legemidlene gitt i kombinasjon med annen standardbehandling.

I CURE-studien ble det inkludert 12562 pasienter med akutt koronarsyndrom uten ST-segment-elevasjon (ustabil angina eller hjerteinfarkt uten Q-takk), og som kom innen 24 timer etter den siste episoden med brystmerter eller symptomer forenlig med iskemi. Pasientene skulle enten ha EKG-forandringer kompatible med ny iskemi eller forhøyede nivåer av hjerte­enzymet eller troponin I eller T som var minst to ganger høyere enn den øvre grensen for normalverdi. Pasientene ble randomisert til klopido­grel (300 mg startdose fulgt av 75 mg/dag, N=6259) i tillegg til ASA (75-325 mg/dag) eller ASA alene (N=6303), (75-325 mg/dag) og annen standardbehandling. Pasientene ble behandlet i inntil ett år. I CURE fikk 823 (6,6 %) pasienter samtidig behandling med GPIIb/IIIa-hemmer. Heparin ble gitt til mer enn 90 % av pasientene og den relative blødningsforekomsten i klopido­grel + ASA-gruppen og gruppen som fikk ASA alene ble ikke signifikant påvirket av samtidig heparinbehandling.

Antall pasienter med primært endepunkt [kardiovaskulær død, hjerteinfarkt, eller hjerneslag] var 582 (9,3 %) i klopido­grel + ASA-gruppen og 719 (11,4 %) i gruppen som fikk ASA alene, noe som gir en 20 % relativ risikoreduksjon (RRR) (95 % KI av 10 % - 28 %.  $p=0,00009$ ) for klopido­grel + ASA-gruppen [17 % relativ risikoreduksjon når pasientene ble konservativt behandlet, 29 % når pasientene gjennomgikk perkutan transluminal angioplastikk (PTA) (med eller uten stent), og 10 % når de gjennomgikk aortokoronart bypass. Nye kardiovaskulære hendelser (primære endepunkt) ble forhindret, med en relativ risikoreduksjon på 22 % (KI: 8,6, 33,4), 32 % (KI: 12,8, 46,4), 4 % (KI: -26,9, 26,7), 6 % (KI: -33,5, 34,3) og 14 % (KI: -31,6, 44,2), under studiens intervaller på henholdsvis 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 og 9-12 måneder. Det vil si at etter 3 måneders behandling ble den observerte nytten ikke ytterligere forbedret i klopido­grel + ASA-gruppen, mens blødningsrisikoen vedvarte (se pkt. 4.4).

Bruken av klopido­grel i CURE ble assosiert med et minsk­et behov for trombo­lytisk be­hand­ling (RRR = 43,3 %; KI: 24,3 %, 57,5 %) og GPIIb/IIIa-hem­mere (RRR = 18,2 %, KI: 6,5 %, 28,3 %).

Antall pasien­ter som opplevde et ko-primært endepunkt (kardio­vaskulær død, hjer­teinfarkt, hjer­neslag eller refraktær iskemi) var 1035 (16,5 %) i klopido­grel + ASA-grup­pen og 1187 (18,8 %) i ASA gruppen, noe som gir en relativ risikoreduksjon på 14 % (95 % KI av 6 –21 %,  $p=0,0005$ ) for klopido­grel + ASA-grup­pen. Denne fordel­en kan hovedsakelig tilskrives den statistisk signifikante reduksjonen i forekomst av hjer­teinfarkt [287 (4,6 %) i klopido­grel + ASA-grup­pen og 363 (5,8 %) i ASA-grup­pen]. Det var ingen observert effekt på forekomsten av ny sykehusinnleggelse grunnet ustabil angina.

Resultatene fra populasjoner med ulike karakteristika (ustabil angina eller hjer­teinfarkt uten Q-takk, høy- eller lavrisikogruppe, diabetes, behov for revaskularisering, alder, kjønn etc.) tilsvarte resultatene i den primære analysen. Spesielt, i en *post-hoc*-analyse av 2172 pasien­ter (17 % av den totale CURE-populasjonen) som fikk innlagt stent (Stent-CURE), viste dataene at klopido­grel sammenlignet med placebo, gir en signifikant RRR på 26,2 % til støtte for klopido­grel for det ko-primære endepunktet (kardio­vaskulær død, hjer­teinfarkt, eller hjer­neslag) og også en signifikant RRR på 23,9 % for det andre ko-primære endepunktet (kardio­vaskulær død, hjer­teinfarkt, hjer­neslag eller refraktær iskemi). Dessuten var det ingenting særskilt ved sikkerhetsprofilen til klopido­grel i denne subgrup­pen pasien­ter. Dermed er resultatene fra denne subgrup­pen er i overensstemmelse med de overordnede studieresultatene.

Sikkerhet og effekt av klopido­grel til pasien­ter med akutt hjer­teinfarkt med ST-seg­ment-elevasjon er undersøkt i 2 randomiserte, placebokontrollerte, dobbeltblinde studier, CLARITY og COMMIT.

CLARITY-studien inkluderte 3.491 pasien­ter innen 12 timer etter start av et hjer­teinfarkt med ST-elevasjon og som var påtenkt trombo­lytisk be­hand­ling. Pasien­tene fikk klopido­grel (300 mg startdose og deretter 75 mg/dag,  $n=1752$ ) + ASA eller ASA alene ( $n=1739$ ), (150 mg til 325 mg som startdose og deretter 75 til 162 mg/dag), et fibrinolytikum og, om nødvendig heparin. Pasien­tene ble fulgt opp i 30 dager. Det primære endepunktet var forekomst av okkludert infarktrelatert arterie på angiogrammet før utskrivning, eller død eller tilbakevendende hjer­teinfarkt før koronarangiografi. For pasien­ter som ikke gjennomførte angiografi var det primære endepunktet død eller tilbakevendende hjer­teinfarkt ved dag 8 eller ved utskrivning fra sykehuset. Pasientpopulasjonen inkluderte 19,7 % kvinner, og 29,2 % av pasien­tene var  $\geq 65$  år. Totalt 99,7 % av pasien­tene fikk fibrinolytika (fibrinspesifikt: 68,7 %, ikke-fibrinspesifikt: 31,1 %), 89,5 % heparin, 78,7 % betablokkere, 54,7 % ACE-hem­mere og 63 % statiner.

Femten prosent (15,0 %) av pasien­tene i klopido­grel + ASA-grup­pen og 21,7 % i gruppen som fikk ASA alene nådde det primære slutt­punktet og representerte en absolutt reduksjon på 6,7 % og en 36 % reduksjon i favør av klopido­grel (95 % KI: 24, 47 %;  $p < 0,001$ ) hovedsakelig relatert til reduksjon av okkluderte infarktrelaterte arterier. Denne fordel­en var konsistent på tvers av alle forhåndsangitte subgrupper inkludert pasien­ters alder og kjønn, lokalisering av infarkt­et og type fibrinolytikum eller heparin som var brukt.

COMMIT-studien med 2x2 faktoriell design inkluderte 45.852 pasien­ter som kom til lege innen 24 timer etter begynnende symptomer på mistenkt hjer­teinfarkt med unormal EKG (f.eks. ST-elevasjon, ST-depresjon eller venstre grenblokade). Pasien­tene fikk klopido­grel (75 mg/dag,  $n=22.961$ ) + ASA (162 mg/dag) eller ASA alene (162 mg/dag) ( $n=22.891$ ) i kombinasjon med ASA (162 mg/dag) i 28 dager eller inntil utskrivning fra sykehuset. De primære endepunktene var død av enhver årsak og første tilfelle av reinfarkt, slag eller død. Populasjonen inkluderte 27,8 % kvinner, 58,4 % av pasien­tene var  $\geq 60$  år (26 %  $\geq 70$  år) og 54,5 % av pasien­tene fikk fibrinolytika.

Klopido­grel + ASA reduserte signifikant den relative risikoen for død av enhver årsak med 7 % ( $p=0,029$ ) og den relative risikoen av kombinasjonen reinfarkt, slag eller død med 9 % ( $p=0,002$ ), noe som representerer en absolutt reduksjon på henholdsvis 0,5 % og 0,9 %. Denne fordel­en var konsistent på tvers av alder, kjønn, og med eller uten fibrinolytika og ble observert så tidlig som 24 timer.

### Nedtrapping av P2Y<sub>12</sub>-hemmende midler ved akutt koronarsyndrom (ACS)

To randomiserte, utprøversponsede studier (ISS), TOPIC og TROPICAL-ACS, undersøkte byttet fra en mer potent P2Y<sub>12</sub>-reseptorhemmer til klopido­grel i kombinasjon med ASA etter akutfase ved ACS, med kliniske utfallsdata.

I pivotale studier er den kliniske nytten av de mer potente P2Y<sub>12</sub>-hemmerne, tikagrelor og prasugrel, relatert til en signifikant reduksjon i tilbakevendende iskemiske tilfeller (inkludert akutt og subakutt stenttrombose, hjerteinfarkt og akutt revaskularisering). Selv om den iskemiske fordelene var konsekvent gjennom det første året, ble det observert en høyere reduksjon i tilbakevendende iskemiske tilfeller etter ACS i løpet av de første dagene etter behandlingsstart. *Post-hoc*-analyser viser derimot en statistisk signifikant økning i blødningsrisiko med de mer potente P2Y<sub>12</sub>-hemmerne, hovedsakelig forekommende i løpet av vedlikeholdsfasen, etter den første måneden etter ACS. TOPIC og TROPICAL-ACS var designet for å undersøke hvordan blødningshendelser kan forhindres samtidig som effekten opprettholdes.

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

Denne utprøversponsede, randomiserte, åpne studien inkluderte ACS-pasienter som krevde perkutan koronar intervensjon (PCI). Pasienter som fikk ASA og en mer potent P2Y<sub>12</sub>-hemmer og som ikke opplevde bivirkninger etter den første måneden, ble enten overført til fastdose ASA og klopido­grel (nedtrapping av dobbel blodplatehemmende behandling (DAPT)) eller fortsatte legemiddelregimet deres (uforandret DAPT).

Totalt ble 645 av 646 pasienter med STEMI eller NSTEMI eller ustabil angina analysert (nedtrapping av DAPT (n = 322), uforandret DAPT (n = 323)). Oppfølging etter 1 år ble gjennomført hos 316 pasienter (98,1 %) i nedtrapping av DAPT-gruppen og hos 318 pasienter (98,5 %) i uforandret DAPT-gruppen. Median oppfølgingstidspunkt for begge gruppene var 359 dager. Karakteristikkene i den studerte kohorten var liknende for begge gruppene.

Det primære utfallet, en kombinasjon av kardiovaskulær død, hjerneslag, akutt revaskularisering, og BARC (Bleeding Academic Research Consortium)-blødning  $\geq 2$  ved 1 år etter ACS, forekom hos 43 pasienter (13,4 %) i nedtrapping av DAPT-gruppen og hos 85 pasienter (26,3 %) i uforandret DAPT-gruppen ( $p < 0,01$ ). Denne statistisk signifikante forskjellen er hovedsakelig forårsaket av færre blødningstilfeller, med ingen rapportert forskjell i iskemiske endepunkter ( $p = 0,36$ ), mens BARC-blødning  $\geq 2$  forekom sjeldnere i nedtrapping av DAPT-gruppen (4,0 %) versus 14,9 % i uforandret DAPT-gruppen ( $p < 0,01$ ). Blødningstilfeller, alle angitt som BARC, forekom hos 30 pasienter (9,3 %) i nedtrapping av DAPT-gruppen og hos 76 pasienter (23,5 %) i uforandret DAPT-gruppen ( $p < 0,01$ ).

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

Denne randomiserte, åpne studien inkluderte 2610 biomarkørpositive ACS-pasienter etter fullført PCI. Pasientene ble randomisert til enten prasugrel 5 eller 10 mg/dag (dag 0-14) (n = 1306), eller prasugrel 5 eller 10 mg/dag (dag 0-7) for deretter å nedtrappe til klopido­grel 75 mg/dag (dag 8-14) (n = 1304) i kombinasjon med ASA ( $< 100$  mg/dag). Ved dag 14 ble platefunksjonstesting (PFT) utført. Pasientene som kun fikk prasugrel fortsatte på prasugrel i 11,5 måneder.

Nedtrappingspasientene gjennomgikk testing for høy blodplateaktivering (HPR). Dersom HPR var  $\geq 46$  enheter, ble pasientene trappet opp tilbake til prasugrel 5 eller 10 mg/dag i 11,5 måneder, og dersom HPR var  $< 46$  enheter fortsatte pasientene med klopido­grel 75 mg/dag i 11,5 måneder. Den kontrollerte nedtrappingsgruppen hadde derfor enten pasienter med prasugrel (40 %) eller klopido­grel (60 %). Alle pasientene fortsatte med ASA og ble fulgt opp i ett år.

Det primære endepunktet (den kombinerte forekomsten av kardiovaskulær død, hjerteinfarkt, hjerneslag og BARC-blødning grad  $\geq 2$  ved 12 måneder) ble oppnådd og viste non-inferiority – 95 pasienter (7 %) i den kontrollerte nedtrappingsgruppen og 118 pasienter (9 %) i kontrollgruppen (p

non-inferiority = 0,0004) opplevde et blødningstilfelle. Den kontrollerte nedtrappingen førte ikke til en økt kombinert risiko for iskemiske tilfeller (2,5 % i nedtrappingsgruppen versus 3,2 % i kontrollgruppen,  $p$  non-inferiority = 0,0115), heller ikke i det sekundære hovedendepunktet med BARC-blødning  $\geq 2$  (5 % i nedtrappingsgruppen versus 6 % i kontrollgruppen ( $p = 0,23$ )). Den kumulative forekomsten av alle blødningstilfeller (BARC-klasse 1 til 5) var 9 % (114 hendelser) i den kontrollerte nedtrappingsgruppen versus 11 % (137 hendelser) i kontrollgruppen ( $p = 0,14$ ).

#### *Pediatrisk populasjon*

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har frafalt kravet om å sende inn resultater fra studier med Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved behandling av koronar aterosklerose (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### Klopidogrel:

#### *Absorpsjon*

Etter enkelte og gjentatte orale doser med 75 mg daglig absorberes klopidogrel raskt. Gjennomsnittlige maksimalnivåer av uforandret klopidogrel (omtrent 2,2-2,5 ng/ml etter en enkelt dose på 75 mg) ble nådd omtrent 45 minutter etter doseringen. Minst 50 % absorberes, basert på urinutskillelse av klopidogrels metabolitter.

#### *Distribusjon*

98 % av klopidogrel og 94 % av den sirkulerende (inaktive) hovedmetabolitten bindes reversibelt til humane plasmaproteiner *in vitro*. Bindingen er ikke-mettet *in vitro* innenfor et bredt konsentrasjonsområde.

#### *Biotransformasjon*

Klopidogrel gjennomgår omfattende metabolisme i leveren. *In vitro* og *in vivo* blir klopidogrel metabolisert via to hovedveier: én er mediert av esteraser og fører til hydrolyse til det inaktive karboksylsyrederivatet (85 % av sirkulerende metabolitter), og én er mediert av flere cytokrom P450-enzymmer. Klopidogrel metaboliseres først til en intermediær 2-okso-klopidogrel-metabolitt. Påfølgende metabolisme av denne resulterer i dannelsen av den aktive metabolitten, et tiolderivat av klopidogrel. Den aktive metabolitten dannes primært av CYP2C19 med bidrag fra flere andre CYP-enzymmer, inkludert CYP1A2, CYP2B6 og CYP3A4. Den aktive tiolmetabolitten er blitt isolert *in vitro* og bindes raskt og irreversibelt til blodplatereseporer og hindrer dermed blodplateaggregasjonen.

$C_{\max}$  for aktiv metabolitt er dobbelt så høy etter en enkel 300 mg klopidogrel startdose som etter fire dager med 75 mg vedlikeholdsdose.  $C_{\max}$  oppnås ca. 30 til 60 minutter etter dosering.

#### *Eliminering*

Etter oral dosering av  $^{14}\text{C}$ -merket klopidogrel til mennesker, ble ca. 50 % utskilt i urinen og ca. 46 % i feces i løpet av 120 timer etter dosering. Etter en enkelt oral dose på 75 mg har klopidogrel en halveringstid på omtrent 6 timer. Halveringstiden for elimineringen av hovedmetabolitten (inaktiv) var 8 timer etter både enkel og gjentatt dosering.

#### *Farmakogenetikk*

CYP2C19 er involvert i dannelsen av både den aktive metabolitten og den intermediære 2-okso-klopidogrel-metabolitten. Farmakokinetikken og effekten av den aktive metabolitten og 2-okso-klopidogrel-intermediatet har på blodplater, målt ved *ex vivo* blodplateaggregasjon, er forskjellig avhengig av CYP2C19-genotype.

CYP2C19\*1-allelet tilsvarer fullt funksjonell metabolisme, mens CYP2C19\*2 og CYP2C19\*3-allelene tilsvarer ikke-funksjonell metabolisme. CYP2C19\*2- og CYP2C19\*3-allelene står for majoriteten av alleler med redusert funksjon blant kaukasiske (85 %) og asiatiske (99 %) ”poor metabolisers”. Andre alleler forbundet med fraværende eller redusert metabolisme er mindre vanlig og

inkluderer CYP2C19\*4, \*5, \*6, \*7 og \*8. En pasient med status "poor metaboliser" vil ha to ikke-funksjonelle alleler som definert over. Publiserte forekomster for "poor" CYP2C19 metaboliserende genotyper er ca. 2 % for kaukasiere, 4 % for svarte og 14 % for kinesere. Tester for bestemmelse av en pasients CYP2C19-genotype finnes.

En crossover studie med 40 friske deltakere, 10 i hver av de 4 CYP2C19 metaboliserer-gruppene ("ultrarapid", "extensive", "intermediate" og "poor") evaluerte farmakokinetikk og antiblodplaterespons med 300 mg etterfulgt av 75 mg/dag og 600 mg etterfulgt av 150 mg/dag, hver dag i totalt 5 dager ("steady state"). Ingen vesentlige forskjeller i eksponering for aktiv metabolitt og gjennomsnittlig hemming av blodplateaggregering (IPA) ble observert mellom "ultrarapid", "extensive" og "intermediate" metaboliserere. Hos "poor metabolisers" var eksponering for aktiv metabolitt redusert med 63-71 % sammenlignet med "extensive metabolisers". Ved 300 mg/75 mg doseringsregimet var antiblodplateresponsen redusert i "poor metabolisers" med gjennomsnittlig IPA (5  $\mu$ M ADP) på 24 % (24 timer) og 37 % (dag 5), sammenlignet med IPA på 39 % (24 timer) og 58 % (dag 5) hos "extensive metabolisers" og 37 % (24 timer) og 60 % (dag 5) hos "intermediate metabolisers". Når "poor metabolisers" fulgte 600 mg/150 mg-regimet var eksponering for aktiv metabolitt høyere enn ved 300 mg/75 mg-regimet. I tillegg var IPA 32 % (24 timer) og 61 % (dag 5), noe som var høyere enn når "poor metabolisers" fulgte 300 mg/75 mg-regimet, og var lik de andre CYP2C19-metaboliserergruppene når disse fulgte 300 mg/75 mg-regimet. Et passende doseringsregime for denne pasientpopulasjonen har ikke blitt etablert i kliniske utfallsstudier.

I overensstemmelse med resultatene beskrevet over ble det vist i en metaanalyse av 6 studier med 335 klopido­grelbehand­lede deltakere ved "steady state" at eksponering for aktiv metabolitt var redusert med 28 % hos "intermediate metabolisers" og 72 % hos "poor metabolisers" mens hemming av blodplateaggregering (5  $\mu$ M ADP) var redusert med forskjeller i IPA på henholdsvis 5,9 % og 21,4 % sammenlignet med "extensive metabolisers".

Virkningen av CYP2C19 genotype på klinisk utfall hos pasienter behandlet med klopido­grel har ikke blitt evaluert i prospektive, randomiserte, kontrollerte studier. Det har imidlertid vært et antall retrospektive analyser for å evaluere denne virkningen hos klopido­grelbehand­lede pasienter med genotyperesultat: CURE (n=2721), CHARISMA (n=2428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1477) og ACTIVE-A (n=601), i tillegg til et antall publiserte kohortstudier.

I TRITON-TIMI 38 og 3 av kohortstudiene (Collet, Sibbing, Giusti) hadde den kombinerte gruppen av "poor metabolisers" og "intermediate metabolisers" en høyere frekvens av kardiovaskulære hendelser (død, myokardinfarkt og hjerneslag) eller stenttromboser sammenlignet med "extensive metabolisers".

I CHARISMA og en kohortstudie (Simon) ble en høyere frekvens av hendelser observert kun hos "poor metabolisers" sammenlignet med "extensive metabolisers".

I CURE, CLARITY, ACTIVE-A og en av kohortstudiene (Trenk) ble det ikke sett høyere hendelsesfrekvens basert på metaboliseringsstatus.

Ingen av disse analysene hadde tilstrekkelig størrelse for å kunne oppdage forskjellig utfall for "poor metabolisers".

### Spesielle populasjoner

Farmakokinetikken til den aktive metabolitten av klopido­grel i spesielle grupper er ukjent.

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Etter gjentatt dosering med 75 mg klopido­grel daglig hos pasienter med alvorlig nyresykdom (kreatininclearance fra 5 til 15 ml/min) var hemmingen av ADP-indusert trombocyttaggregasjon lavere (25 %) enn den som ble observert hos friske forsøkspersoner. Økningen av blødningstiden var imidlertid lik den som er observert hos friske forsøkspersoner som fikk 75 mg klopido­grel daglig. Dessuten var den kliniske toleransen god hos alle pasientene.

### *Redusert leverfunksjon*

Etter doser på 75 mg klopido­grel daglig i 10 dager til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, var hemming av ADP-indusert blodplateaggregasjon lik den som er sett hos friske personer. Gjennomsnittlig forlengelse av blødningstid var også lik i de to gruppene.

### *Etnisitet*

Prevalens av CYP2C19 alleler som gav intermediaer eller langsom CYP2C19-omsetting er forskjellig avhengig av etnisitet (se Farmakogenetikk). I litteraturen er data på asiatisk populasjon for begrenset til å vurdere hvilken klinisk effekt genotyping av dette CYP-enzymet vil ha.

### Acetylsalisylsyre (ASA):

*Absorpsjon:* Etter absorpsjon blir ASA i Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva hydrolysert til salisylsyre. Maksimalt nivå av salisylsyre finnes i plasma 1 time etter dosering, slik at ASA i praksis ikke er påvisbar i plasma 1,5 - 3 timer etter dosering.

*Distribusjon:* ASA bindes svakt til plasmaproteiner og tilsynelatende distribusjonsvolum er lavt (10 liter). Metabolitten til ASA, salisylsyre, har høy bindingsgrad til plasmaproteiner, men bindingsgraden er konsentrasjonsavhengig (ikke-lineær). Ved lave konsentrasjoner (<100 mikrogram/ml) er ca. 90 % av salisylsyren bundet til albumin. Salisylsyre distribueres i stor grad til alt vev og alle væsker i kroppen, inkludert sentralnervesystemet, morsmelk og fostervev.

*Biotransformasjon og eliminasjon:* ASA i Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva hydrolyseres raskt i plasma til salisylsyre, med halveringstid 0,3 til 0,4 timer for ASA-doser fra 75 til 100 mg. Salisylsyre gjennomgår primært konjugering i lever til salisylurinsyre, et fenolisk glukuronid, et acylglukuronid og flere mindre viktige metabolitter. Salisylsyre i Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva har en halveringstid på ca. 2 timer i plasma. Salisylat har metningskinetikk og total clearance er redusert ved høyere serumkonsentrasjoner, på grunn av leverens begrensede kapasitet for dannelsen av både salisylurinsyre og fenolisk glukuronid. Etter inntak av toksiske doser (10-20 g) kan halveringstiden i plasma være forlenget til over 20 timer. Eliminasjonen av salisylsyre følger 0. ordens kinetikk (dvs. eliminasjonshastigheten er konstant i forhold til plasmakonsentrasjonen), med tilsynelatende halveringstid på 6 timer eller lenger. Renal utskillelse av uforandret ASA avhenger av urinens pH. Når urinens pH øker over 6,5 vil renal clearance av fritt salisylat øke fra <5 % til >80 %. Etter terapeutiske doser gjenfinnes ca. 10 % utskilt i urinen som salisylsyre, 75 % som salisylurinsyre, 10 % som fenoliske glukuronider og 5 % som acylglukuronider av salisylsyre.

Basert på farmakokinetiske og metabolske karakteristikk for begge substanser er klinisk signifikante farmakokinetiske interaksjoner usannsynlig.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

### **Klopido­grel**

I prekliniske studier på rotte og ape ble det oftest sett leverforandringer. Dette ble observert ved doser som representerer minst 25 ganger eksponering hos menneske ved klinisk dose på 75 mg daglig og var en konsekvens av påvirkning av leverenzymene. Klopido­grel i terapeutiske doser ga ingen effekt på leverenzymene.

Meget høye doser av klopido­grel ga også dårlig gastrointestinal toleranse (gastritt, erosjonsskader og/eller oppkast) hos rotte og ape.

Ingen tegn til karsinogen effekt ble rapportert ved administrasjon av klopido­grel til mus i 78 uker og til rotter i 104 uker i doser opp til 77 mg/kg pr. dag (tilsvarende minst 25 ganger den eksponering som sees hos menneske ved den kliniske dosen 75 mg/dag).

Klopido­grel har vært undersøkt i en rekke gentoksiske tester *in vitro* og *in vivo* uten å vise gentoksisk aktivitet.

Klopidogrel viste ikke tegn til påvirkning av fertilitet hos hann- eller hunnrotter og var ikke teratogent i rotter eller kaniner. Hos gravide hunnrotter injisert med radioaktivt merket klopidogrel, ble radioaktivitet gjenfunnet i fosteret. Gitt til diende rotter forårsaket klopidogrel en viss forsinkelse i utviklingen av avkommet. Spesifikke farmakokinetiske studier utført med radioaktivt merket klopidogrel har vist at modersubstansen eller dens metabolitter utskilles i morsmelk. Som en følge av dette kan en direkte effekt (svak toksisitet) eller en indirekte effekt (smaksendring) ikke utelukkes.

#### Acetylsalisylsyre

Enkeltdosestudier har vist at toksisitet av oral ASA er lav. Kroniske toksisitetsstudier har vist at nivåer opptil 200 mg/kg/dag er godt tolerert hos rotter; hunder synes å være mer sensitive, sannsynligvis på grunn av hundedyrs høye følsomhet for de ulcerogene effektene av NSAIDs. Ingen gentoksisitet eller klastogenisitet av betydning er sett med ASA. Selv om ingen formelle studier av karsinogenisitet har blitt utført for ASA, har det blitt vist at det ikke er tumorfremkallende.

Data for reproduksjonstoksitet viser at ASA er teratogent i flere laboratoriedyr. I dyr har hemmere av prostaglandinsyntesen vist økt tap av befruktede egg før og etter implantering og økt embryo-fosterdødelighet. I tillegg er det rapportert en økt forekomst av forskjellige misdannelser, inkludert kardiovaskulære, i dyr som er gitt en hemmer av prostaglandinsyntesen i løpet av den organogenetiske perioden.

## 6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

### 6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

#### *Kjerne*

Mannitol (E421)

Makrogol 6000

Cellulose, mikrokrySTALLinsk

Lavsubstituert hydroksypropylcellulose

Maisstivelse

Ricinusolje, hydrogenert

Stearinsyre

Silika, kolloidal, vannfri

#### Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 75 mg/75 mg filmdrasjerte tabletter*Drasjering*

Laktosemonohydrat

Hypromellose (E464)

Titandioksid (E171)

Triacetin (E1518)

Jernoksid, gult (E172)

#### Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 75 mg/100 mg filmdrasjerte tabletter

##### *Drasjering*

Laktosemonohydrat

Hypromellose (E464)

Titandioksid (E171)

Triacetin (E1518)

Jernoksid, rødt (E172)

#### *Poleringsmiddel*

Karnaubavoks

### 6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

### 6.3 Holdbarhet

2 år.

#### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares ved høyst 25°C.

#### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Clpidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 75 mg/75 mg filmdrasjerte tabletter  
Aluminiumblister i eske av papp med 14, 28 og 84 filmdrasjerte tabletter.

Clpidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 75 mg/100 mg filmdrasjerte tabletter  
Aluminiumblister i eske av papp med 14, 28 og 84 filmdrasjerte tabletter.

Perforerte én-dose-blister av aluminium i ytterkartong av papp med 30x1, 50x1, 90x1 og 100x1 filmdrasjert tablett.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

#### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

### **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

sanofi-aventis groupe  
54, rue La Boétie  
75008 Paris  
Frankrike

### **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE**

Clpidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 75 mg/75 mg filmdrasjerte tabletter  
EU/1/10/623/001 – Kartonger á 14 filmdrasjerte tabletter i aluminiumblister  
EU/1/10/623/002 – Kartonger á 28 filmdrasjerte tabletter i aluminiumblister  
EU/1/10/623/003 – Kartonger á 30 x 1 filmdrasjerte tabletter i aluminiumblister  
EU/1/10/623/004 – Kartonger á 50 x 1 filmdrasjerte tabletter i aluminiumblister  
EU/1/10/623/005 – Kartonger á 84 filmdrasjerte tabletter i aluminiumblister  
EU/1/10/623/006 – Kartonger á 90 x 1 filmdrasjerte tabletter i aluminiumblister  
EU/1/10/623/007 – Kartonger á 100 x 1 filmdrasjerte tabletter i aluminiumblister  
EU/1/10/623/015 – Kartonger á 30 filmdrasjerte tabletter i aluminiumblister

Clpidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 75 mg/100 mg filmdrasjerte tabletter  
EU/1/10/623/008 – Kartonger á 14 filmdrasjerte tabletter i aluminiumblister  
EU/1/10/623/009 – Kartonger á 28 filmdrasjerte tabletter i aluminiumblister  
EU/1/10/623/010 – Kartonger á 30 x 1 filmdrasjert tablett i aluminiumblister  
EU/1/10/623/011 – Kartonger á 50 x 1 filmdrasjert tablett i aluminiumblister  
EU/1/10/623/012 – Kartonger á 84 filmdrasjerte tabletter i aluminiumblister  
EU/1/10/623/013 – Kartonger á 90 x 1 filmdrasjert tablett i aluminiumblister  
EU/1/10/623/014 – Kartonger á 100 x 1 filmdrasjert tablett i aluminiumblister

### **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 15. mars 2010

Dato for siste fornyelse: 15. mars 2015

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG  
EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

**A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Sanofi Winthrop Industrie  
1 rue de la Vierge  
Ambarès et Lagrave  
33565 Carbon Blanc Cedex  
Frankrike

**B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt reseptplikt.

**C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet i samsvar med kravene i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

**D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Ikke relevant.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE****ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 75 mg/75 mg filmdrasjerte tabletter  
klopidogrel/acetylsalisylsyre

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder: 75 mg klopidogrel (som hydrogensulfat) og 75 mg acetylsalisylsyre.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder også: laktose og hydrogenert ricinusolje.  
Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

14 filmdrasjerte tabletter  
28 filmdrasjerte tabletter  
30 x 1 filmdrasjert tablett  
50 x 1 filmdrasjert tablett  
84 filmdrasjerte tabletter  
90 x 1 filmdrasjert tablett  
100 x 1 filmdrasjert tablett  
30 filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

Utl.dato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 25°C.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Følg lokale regler for destruksjon.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Innehaver av markedsføringstillatelsen:

sanofi-aventis groupe

54, rue La Boétie

75008 Paris

Frankrike

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/10/623/001 14 filmdrasjerte tabletter

EU/1/10/623/002 28 filmdrasjerte tabletter

EU/1/10/623/003 30 x 1 filmdrasjert tabletter

EU/1/10/623/004 50 x 1 filmdrasjerte tabletter

EU/1/10/623/005 84 filmdrasjerte tabletter

EU/1/10/623/006 90 x 1 filmdrasjert tablett

EU/1/10/623/007 100 x 1 filmdrasjert tablett

EU/1/10/623/015 30 filmdrasjerte tabletter

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 75 mg/75 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet [kun på ytre emballasje]

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)  
BLISTER/ 14, 28 eller 84 tabletter**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 75 mg/75 mg tabletter  
Klopidogrel/acetylsalisylsyre

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

sanofi-aventis groupe

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

Man.  
Tir.  
Ons.  
Tor.  
Fre.  
Lør.  
Søn.

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)  
30x1, 50x1, 90x1 og 100x1 tabletter**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 75 mg/75 mg tabletter  
Klopidogrel/acetylsalisylsyre

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

sanofi-aventis groupe

**3. UTLØPSDATO**

Utl. dato {MM/ÅÅÅÅ}

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot:

**5. ANNET**

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE****ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 75 mg/100 mg filmdrasjerte tablett  
klopidogrel/acetylsalisylsyre

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder: 75 mg klopidogrel (som hydrogensulfat) og 100 mg acetylsalisylsyre.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder også: laktose og hydrogenert ricinusolje.  
Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

14 filmdrasjerte tabletter  
28 filmdrasjerte tabletter  
30x 1 filmdrasjert tablett  
50x 1 filmdrasjert tablett  
84 filmdrasjerte tabletter  
90x 1 filmdrasjert tablett  
100x 1 filmdrasjert tablett

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

Utl.dato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 25°C.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Følg lokale regler for destruksjon

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Innehaver av markedsføringstillatelsen:

sanofi-aventis groupe

54, rue La Boétie

75008 Paris

Frankrike

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/10/623/008 14 filmdrasjerte tabletter

EU/1/10/623/009 28 filmdrasjerte tabletter

EU/1/10/623/010 30x 1 filmdrasjert tablett

EU/1/10/623/011 50x 1 filmdrasjert tablett

EU/1/10/623/012 84 filmdrasjerte tabletter

EU/1/10/623/013 90x 1 filmdrasjert tablett

EU/1/10/623/014 100x 1 filmdrasjert tablett

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTOLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 75 mg/100 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet [kun på ytre emballasje]

|                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------|

PC:

SN:

NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)  
BLISTER 14, 28 og 84 tabletter**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 75 mg/100 mg tabletter  
klopidogrel/acetylsalisylsyre

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

sanofi-aventis groupe

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

Man.  
Tir.  
Ons.  
Tor.  
Fre.  
Lør.  
Søn.

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**  
**30x1, 50x1, 90x1 og 100x1 tabletter**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 75 mg/100 mg tabletter  
klopidogrel/acetylsalisylsyre

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

sanofi-aventis groupe

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren**

### **Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 75 mg/75 mg filmdrasjerte tabletter Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 75 mg/100 mg filmdrasjerte tabletter klopidogrel / acetylsalisylsyre**

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

#### **I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva
3. Hvordan du bruker Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva er og hva det brukes mot**

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva inneholder klopidogrel og acetylsalisylsyre (ASA) og tilhører en gruppe legemidler som kalles blodplatehemmere. Blodplater er veldig små bestanddeler i blodet, og de klumper seg sammen når blod leverer seg. Ved å hindre denne sammenklumpingen i enkelte blodkar (arterier), nedsetter blodplatehemmende medikamenter muligheten for at blodpropper dannes (en prosess som kalles aterotrombose).

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva brukes av voksne for å forhindre dannelsen av blodpropper i åreforkalkede arterier og motvirker derfor aterotrombotiske hendelser (slik som slag, hjerteinfarkt eller død).

Du har fått forskrevet Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva i stedet for to separate legemidler, klopidogrel og ASA, for å forhindre dannelsen av blodpropper fordi du har hatt en alvorlig type brystsmerte kjent som "ustabil angina pectoris" eller hjerteinfarkt. For å behandle dette er det mulig at legen din har satt inn et stent i den blokkerte eller innsnevrede blodåren for å gjenopprette effektiv blodstrøm.

#### **2. Hva du må vite før du bruker Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva**

##### **Bruk ikke Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva :**

- hvis du er allergisk (overfølsom) overfor klopidogrel, acetylsalisylsyre (ASA) eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- hvis du er allergisk overfor legemidler i gruppen ikke-steroid antiinflammatoriske midler, vanligvis brukt til behandling av smerter og/eller betennelsestilstander i muskler og ledd.
- dersom du lider av en medisinsk tilstand som inkluderer kombinasjonen av astma, rennende nese og polypper (en type utvekster i nesen)
- dersom du lider av en medisinsk tilstand med pågående blødning, som f.eks. magesår eller hjerneblødning
- dersom du har alvorlig leversykdom
- dersom du har alvorlig nyresykdom

- dersom du er i svangerskapets siste 3 måneder

### **Advarsler og forsiktighetsregler:**

Hvis noen av situasjonene nevnt nedenfor passer for deg, bør du informere din lege før du begynner å ta Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva :

- hvis du har risiko for blødninger på grunn av
  - en medisinsk tilstand som gir risiko for indre blødninger (slik som magesår)
  - en blodsykdom som gjør deg utsatt for indre blødninger (blødninger inne i vev, organer eller ledd i kroppen)
  - en nylig oppstått alvorlig skade
  - en nylig gjennomgått operasjon (gjelder også tannoperasjoner)
  - en planlagt operasjon (også tannoperasjoner) i løpet av de neste 7 dagene
- hvis du har hatt en blodpropp i en blodåre i hjernen (iskemisk slag) i løpet av de siste syv dagene.
- hvis du har nyresykdom eller leverskade/leversykdom.
- hvis du tidligere har hatt astma eller allergiske reaksjoner inkludert allergi mot noen legemidler brukt i behandlingen av din sykdom.
- hvis du har urinsyregikt.
- hvis du drikker alkohol, pga. økt risiko for blødning eller skade i mage/tarmkanalen.
- hvis du har en sykdom som kalles glukose-6-fosfat dehydrogenasemangel (G6PD-mangel) pga. risiko for en spesiell type anemi (lavt antall røde blodlegemer).

Mens du bruker Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva :

- Fortell legen din
  - om planlagte operasjoner (gjelder også tannoperasjoner).
  - hvis du har mage- eller buksmerter eller blødning i mage eller tarmer (rød eller svart avføring).
- Du må også umiddelbart ta kontakt med lege om du utvikler en tilstand kjent som trombotisk trombocytopenisk purpura eller TTP som inkluderer feber og blødninger under huden som kan vises som røde prikker på størrelse med en nålespiss, med eller uten uforklarlig og ekstrem trøtthet, forvirring, gulfarget hud eller øyne (gulsott) (se avsnitt 4).
- Hvis du skjærer eller skader deg, kan det ta lenger tid enn vanlig før du slutter å blø. Dette skyldes at medisinen virker ved å hindre blodet i å levre seg. Ved mindre sår eller skader, f.eks. hvis du skjærer deg, ved barbering, er det vanligvis ingen fare. Men om blødningen bekymrer deg, skal du kontakte lege med en gang (se avsnitt 4 "Mulige bivirkninger").
- Legen din kan komme til å forordne noen blodprøver.

### **Barn og ungdom**

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva er ikke beregnet til barn eller ungdom under 18 år. Det er en mulig forbindelse mellom acetylsalisylsyre (ASA) og Reyes syndrom når legemidler som inneholder ASA gis til barn eller ungdom med en virusinfeksjon. Reyes syndrom er en meget sjelden sykdom som kan være dødelig.

### **Andre legemidler og Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva**

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Visse andre legemidler kan innvirke på effekten av Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva og omvendt.

Du bør spesielt fortelle legen din hvis du bruker

- Legemidler som kan øke risikoen for blødning, for eksempel:
  - perorale antikoagulantia, legemidler som svelges og som hindrer blodet i å koagulere,
  - ASA eller et annet ikke-steroid antiinflammatorisk middel som vanligvis brukes til å behandle smerter og/eller betennelsestilstander i muskler og ledd,
  - heparin eller et annet legemiddel til injeksjon som brukes for å forhindre blodpropper,

- tiklopidin, en annen platehemmer
- en selektiv serotoninreopptakshemmer (inkludert, men ikke begrenset til fluoksetin eller fluvoksamin), legemidler som vanligvis brukes mot depresjon,
- omeprazol eller esomeprazol, legemidler mot sur mage
- metotreksat, et legemiddel som brukes ved alvorlig leddsykdom (reumatoid artritt) eller hudsykdom (psoriasis),
- acetazolamid, et legemiddel som brukes til behandling av glaukom (økt trykk i øyet), epilepsi eller til å øke utskillelsen av urin,
- probenecid, benzbromaron eller sulfipyrazon, som brukes mot urinsyregikt (podagra),
- flukonazol eller vorikonazol, legemidler som behandler soppinfeksjoner,
- efavirenz eller tenofovir, legemidler brukt i behandling av HIV-infeksjon (humant immunsviktvirus)
- valproinsyre, valproat eller karbamazepin, legemidler til behandling av visse typer epilepsi,
- varicellavaksine, vaksine mot vannkopper eller helvetesild, i løpet av 6 uker etter at du har tatt Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva, eller hvis du har utbrudd av vannkopper eller helvetesild (se avsnitt 2 Barn og ungdom),
- moklobemid, legemiddel mot depresjon,
- repaglinid, et legemiddel mot diabetes,
- paklitaksel, et legemiddel brukt i behandling av kreft,
- nikorandil, et legemiddel mot brystmerter som stammer fra hjertet.
- opioider; mens du behandles med klopidogrel bør du informere legen din før du får forskrevet opioider.

Du skal slutte med annen behandling med klopidogrel mens du tar Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva.

Sporadisk bruk av ASA (ikke mer enn 1000 mg i løpet av 24 timer) vil vanligvis ikke gi problemer, men langtidsbruk av ASA i andre situasjoner bør diskuteres med din lege eller apoteket.

### **Graviditet og amming**

Bruk ikke Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva under svangerskapets siste 3 måneder.

Det er anbefalt å ikke bruke dette legemidlet under svangerskapets første 6 måneder.

Hvis du er gravid eller tror du er gravid, må du snakke med legen din eller apoteket om dette før du begynner å ta medisinen. Hvis du blir gravid mens du bruker Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva, ta umiddelbart kontakt med legen din, siden det er anbefalt å ikke ta Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva når du er gravid.

Du skal ikke amme når du bruker dette legemidlet.

Ta kontakt med legen din hvis du ammer eller planlegger å amme.

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar noen form for medisiner.

### **Kjøring og bruk av maskiner:**

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva forventes ikke å påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

### **Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva inneholder laktose.**

Hvis legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor enkelte typer sukker (f.eks. laktose), ta kontakt med legen din før du bruker denne medisinen.

### **Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva inneholder hydrogenert ricinusolje**

Denne kan forårsake magesyke eller diaré.

## **3. Hvordan du bruker Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva**

Bruk alltid dette legemidlet slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt legen eller apoteket

hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen er én tablett Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva daglig, som skal svelges med et glass vann, med eller uten mat.

Du bør ta tablettene til samme tid hver dag.

Avhengig av sykdommen din vil legen bestemme hvor lenge du skal behandles med Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva. Det skal brukes i minst fire uker hvis du har hatt hjerteinfarkt. Du skal uansett ta det så lenge legen din bestemmer.

#### **Dersom du tar for mye av Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva**

Kontakt legen din eller legevakt på grunn av økt risiko for blødninger.

#### **Dersom du har glemt å ta Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva**

Hvis du glemmer å ta en dose og oppdager dette innen 12 timer, skal du ta tablettene så fort du oppdager det, og ta neste tablett ved vanlig tidspunkt.

Hvis det er gått mer enn 12 timer siden du skulle ha tatt dosen, venter du og tar neste dose ved vanlig tidspunkt. Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt tablett.

På pakningene med 14, 28 og 84 tabletter kan du kontrollere hvilken dag du sist tok en tablett ved å se på kalendermerkingen på blisterbrettet.

#### **Dersom du avbryter behandling med Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva**

**Ikke avbryt behandlingen med mindre du har fått beskjed om det av legen din.** Kontakt legen din før du avbryter eller starter behandlingen på nytt.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

#### **Kontakt legen din umiddelbart dersom du opplever:**

- feber, tegn til infeksjon eller ekstrem tretthet. Dette kan skyldes redusert antall av noen blodlegemer (opptrer i sjeldne tilfeller).
- tegn på leverproblemer som gulfarging av hud og/eller øyne (gulsott), med eller uten samtidig blødning under huden som viser seg som røde prikker på størrelse med en nålespiss, og/eller forvirring (se avsnitt 2 ”Advarsler og forsiktighetsregler”).
- hevelse i munnhulen eller hudproblemer som utslett eller kløe, hudblærer. Dette kan være tegn på en allergisk reaksjon.

#### **Den vanligste bivirkningen av Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva er blødninger.**

Blødninger kan oppstå i magen eller tarmene, eller i form av blåmerker eller hematom (uvanlige blødninger eller blåmerker under huden), neseblod, blod i urinen. I noen få tilfeller er det også rapportert blødning i øyet, i hodet (særlig hos eldre), lunge eller ledd.

#### **Hvis du får langvarig blødning mens du bruker Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva**

Hvis du skjærer eller skader deg, kan det ta lenger tid enn vanlig før du slutter å blø. Dette skyldes at medisinen virker ved å hindre blodet i å levre seg. Ved mindre sår eller skader, f.eks. hvis du skjærer deg, ved barbering, er det vanligvis ingen fare. Men om blødningen bekymrer deg, bør du ta umiddelbart kontakt med lege (se avsnitt 2 ”Advarsler og forsiktighetsregler”).

#### **Andre bivirkninger er:**

Vanlige bivirkninger (kan påvirke opptil 1 av 10 personer):

Diaré, magesmerter, fordøyelsesbesvær eller halsbrann.

Mindre vanlige bivirkninger (kan påvirke opptil 1 av 100 personer):

Hodepine, magesår, oppkast, kvalme, forstoppelse, unormalt mye luft i mage eller tarm, utslett, kløe, ørhet, prikking eller nummenhet i huden.

Sjeldne bivirkninger (kan påvirke opptil 1 av 1000 personer):

Svimmelhet, større bryster hos menn.

Svært sjeldne bivirkninger (kan påvirke opptil 1 av 10000 personer):

Gulstott (gulfarging av hud og/eller øyne); svie i magen og/eller spiserøret, sterke magesmerter med eller uten ryggsmarter; feber, pustevansker, noen ganger samtidig med hoste; generaliserte allergiske reaksjoner (f. eks. generell følelse av varme med plutselig generell uvelhet inntil besvimelse); hevelse i munnhulen, hudblemmer, hudallergi; betennelse i munnslimhinnen (stomatitt); lavere blodtrykk; forvirring; hallusinasjoner; leddsmerter; muskelsmerter; smaksforandringer eller tap av smakssans, betennelse i små blodårer.

Bivirkninger med ukjent frekvens (frekvensen kan ikke fastslås ut fra tilgjengelige data):

gjennomtrengende sår i magesekk eller tolvfingertarm, piping i ørene, hørselstap, plutselige livstruende allergiske eller overfølsomhetsreaksjoner med bryst- eller magesmerter, nyresykdom, lavt blodsukker, podagra (urinsyregikt – smertefulle, hovne ledd forårsaket av urinsyrekrystaller), forverring av matallergier og en spesiell type anemi (lavt antall røde blodlegemer) (se avsnitt 2 «Advarsler og forsiktighetsregler»), opphovning.

I tillegg kan legen din finne endringer i blod eller urinprøver.

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og på blisteret, etter ”Utl. dato” eller ”EXP”. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du ser synlige tegn på forringelse.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva**

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 75 mg/75 mg filmdrasjerte tabletter

Virkestoffene er klopidogrel og acetylsalisylsyre (ASA). Hver tablett inneholder 75 mg klopidogrel (som hydrogensulfat) og 75 mg acetylsalisylsyre.

Øvrige innholdsstoffer er:

- Tablettkjerne: mannitol (E421), makrogol 6000, mikrokrySTALLinsk cellulose, lavsubstituert hydroksypropylcellulose, maisstivelse, hydrogenert ricinusolje (se avsnitt 2 "Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva inneholder hydrogenert ricinusolje"), stearinsyre og vannfri kolloidal silika
- Drasjering: laktosemonohydrat (se avsnitt 2 "Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva inneholder laktose"), hypromellose (E464), titandioksid (E171), triacetin (E1518), gult jernoksid (E172)
- Poleringsmiddel: karnaubavoks.

#### Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 75 mg/100 mg filmdrasjerte tabletter

Virkestoffene er klopidogrel og acetylsalisylsyre. Hver tablett inneholder 75 mg klopidogrel (som hydrogensulfat) og 100 mg acetylsalisylsyre.

Øvrige innholdsstoffer er:

- Tablettkjerne: mannitol (E421), makrogol 6000, mikrokrySTALLinsk cellulose, lavsubstituert hydroksypropylcellulose, maisstivelse, hydrogenert ricinusolje (se avsnitt 2 "Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva inneholder hydrogenert ricinusolje"), stearinsyre og vannfri kolloidal silika
- Drasjering: laktosemonohydrat (se avsnitt 2 "Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva inneholder laktose"), hypromellose (E464), titandioksid (E171), triacetin (E1518), rødt jernoksid (E172)
- Poleringsmiddel: karnaubavoks.

#### **Hvordan Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva ser ut og innholdet i pakningen**

##### Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 75 mg/75 mg filmdrasjerte tabletter

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 75 mg/75 mg filmdrasjerte tabletter er ovale, svakt bikonvekse og gule og har gravert 'C75' på den ene siden og 'A75' på den andre siden.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva leveres i pappkartonger med:

- 14, 28, 30 og 84 tabletter i aluminiumblistere.
- 30x1, 50x1, 90x1 og 100x1 tabletter i perforerte endose-aluminiumblistere.

##### Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 75 mg/100 mg filmdrasjerte tabletter

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 75 mg/100 mg filmdrasjerte tabletter er ovale, svakt bikonvekse og lys rosa og har gravert 'C75' på den ene siden og 'A100' på den andre siden.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva leveres i pappkartonger med:

- 14, 28 og 84 tabletter i aluminiumblistere.
- 30x1, 50x1, 90x1 og 100x1 tabletter i perforerte endose-aluminiumblistere.

Ikke alle pakningsstørrelser er pålagt markedsført.

#### **Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker**

Innehaver av markedsføringstillatelsen:

sanofi-aventis groupe  
54, rue La Boétie  
75008 Paris  
Frankrike

Tilvirker:

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

**België/Belgique/Belgien**

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

**България**

SANOFI BULGARIA EOOD

Тел: +359 (0)2 970 53 00

**Česká republika**

sanofi-aventis, s.r.o.

Tel: +420 233 086 111

**Danmark**

Sanofi A/S

Tlf: +45 45 16 70 00

**Deutschland**

Zentiva Pharma GmbH

Tel: +49 (0)180 20 200 10

**Eesti**

sanofi-aventis Estonia OÜ

Tel: +372 627 3488

**Ελλάδα**

sanofi-aventis AEBE

Τηλ: +30 210 900 16 00

**España**

sanofi-aventis, S.A.

Tel: +34 93 485 94 00

**France**

sanofi-aventis France

Tél: 0 800 222 555

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

**Hrvatska**

sanofi-aventis Croatia d.o.o.

Tel: +385 1 600 34 00

**Ireland**

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +353 (0) 1 403 56 00

**Ísland**

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

**Italia**

Sanofi S.p.A.

Tel: 800.536 389

**Κύπρος**

sanofi-aventis Cyprus Ltd.

Τηλ: +357 22 871600

**Lietuva**

UAB "SANOFI-AVENTIS LIETUVA"

Tel: +370 5 2755224

**Luxembourg/Luxemburg**

Sanofi Belgium

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

**Magyarország**

SANOFI-AVENTIS Zrt.

Tel.: +36 1 505 0050

**Malta**

Sanofi Malta Ltd.

Tel: +356 21493022

**Nederland**

sanofi-aventis Netherlands B.V.

Tel: +31 20 245 4000

**Norge**

sanofi-aventis Norge AS

Tlf: +47 67 10 71 00

**Österreich**

sanofi-aventis GmbH

Tel: +43 1 80 185 – 0

**Polska**

sanofi-aventis Sp. z o.o.

Tel: +48 22 280 00 00

**Portugal**

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 35 89 400

**România**

Sanofi Romania SRLTel: +40 (0) 21 317 31 36

**Slovenija**

sanofi-aventis d.o.o.

Tel: +386 1 560 48 00

**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

**Latvija**

sanofi-aventis Latvia SIA

Tel: +371 67 33 24 51

**United Kingdom**

Sanofi

Tel: +44 (0) 845 372 7101

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>.