

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Clopidogrel ratiopharm 75 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

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

Hjálparefni með þekkta verkun: Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 3,80 mg af hertri laxerolíu.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Hvítar eða beinhvítar, með marmaraáferð, kringlóttar og tvíkúptar filmuhúðaðar töflur.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Klópídógreli er ætlað fullorðnum til að koma í veg fyrir æðastíflur hjá:

- Sjúklingum með hjartadrep (frá nokkrum dögum og allt að 35 dögum), heilablóðþurrð (frá 7 dögum og allt að 6 mánuðum) eða staðfestan sjúkdóm í útlægum slagæðum.

Vinsamlegast sjáið kafla 5.1 fyrir frekari upplýsingar.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

- Fullorðnir og aldraðir
Klópídógreli á að gefa í einum daglegum 75 mg skammti með eða án matar skammti.

Ef gleymist að taka skammt:

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

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

- Skert nýrnastarfsemi
Reynsla er takmörkuð af notkun lyfsins hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).
- Skert lifrastarfsemi
Takmörkuð reynsla er af notkun lyfsins hjá sjúklingum með í meðallagi skerta lifrastarfsemi sem hugsanlega hafa blæðingarhneigð (sjá kafla 4.4).

Lyfjagjöf

Til inntöku

Má gefa með eða án matar.

4.3 Frábendingar

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

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Blæðingar og blóðsjúkdómar

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

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

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

Purpuri með segamyndun og fækkun blóðflagna (TTP)

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

Nýleg heilablóðþurrð

Ekki eru fyrirbyggjandi upplýsingar um að hægt sé að ráðleggja klópídógrél, fyrstu 7 daga eftir bráða heilablóðþurrð.

Sýtókróm P450 2C19 (CYP2C19)

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

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

Krossofnæmi

Meta skal sjúklinga með tilliti til sögu um ofnæmi fyrir öðrum ténópýridínum (svo sem ticlopidíni og prasugrelí) þar sem greint hefur verið frá krossofnæmi meðal ténópýridína (sjá kafla 4.8). Á meðan meðferð með klópidógrel stendur skal fylgjast náið með ofnæmiseinkennum, hjá þeim sjúklingum sem áður hafa fengið ofnæmi fyrir öðrum ténópýridínum.

Skert nýrnastarfsemi

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

Skert lifrarástarfsemi

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

Hjálparefni

Clopidogrel ratiopharm inniheldur herta laxerolíu sem getur valdiðan í maga eða niðurgangi.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

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

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

Acetýlsalicýlsýra: Acetýlsalicýlsýra breytti ekki hömlun klópidógreis á ADP-örvaða blóðflagnasamloðun, en klópidógrel jók áhrif acetýlsalicýlsýru á kollagen örvaða blóðflagnasamloðun. Þó hafði gjöf 500 mg af acetýlsalicýlsýru tvisvar á dag í einn dag, samhliða klópidógrel, ekki marktæk áhrif á þá lengingu á blæðingartíma sem klópidógrel veldur. Milliverkanir lyfhrifa eru mögulegar milli klópidógreis og acetýlsalicýlsýru, sem leiðir til aukinnar hættu á blæðingum. Því skal gæta varúðar við samhliða notkun þeirra (sjá kafla 4.4).

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

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

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

Önnur samhliða meðferð:

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

Lyf sem hamla CYP2C19 eru meðal annarra omeprazol og esomeprazol, fluvoxamin, fluoxetin, moclobemid, voriconazol, fluconazol, ticlopidin, ciprofloxacín, címetidín, carbameazepín, oxcarbazepín og chloramphenicol.

Prótónpumpuhemlar (PPI):

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

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

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

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

Engin gögn liggja fyrir um að önnur lyf sem draga úr magasýru svo sem H2-blokkar (nema címetidín sem er CYP2C19 hemill) eða sýrubindandi lyf hafi áhrif á verkun klópidógrels við að hindra blóðflagnasamloðun.

Önnur lyf:

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

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

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

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

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

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

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

Brjóstagjöf

Ekki er vitað hvort klópidógrel skilst út í brjóstamjólk. Rannsóknir á dýrum hafa sýnt að klópidógrel skilst út í brjóstamjólk. Sem varúðarráðstöfun á ekki að halda áfram brjóstagjöf meðan á klópidógrel meðferð stendur.

Frjósemi

Dýraránnsóknir benda ekki til að klópidógrel hafi áhrif á frjósemi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

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

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um öryggi

Klópidógrel hefur verið metið m.t.t. öryggis í 1 ár eða lengur. Hér á eftir er fjallað um aukaverkanir, sem hafa klíniska þýðingu og komu fram í CAPRIE rannsókninni. Þegar á heildina er litið var klópidógrel 75 mg/dag sambærilegt við acetylsalicylsýru 325 mg/dag í CAPRIE rannsókninni, óháð aldri, kyni og kynþætti. Til viðbótar við aukaverkanir sem komu fram í klínískum rannsóknum, hefur verið greint frá aukaverkanatilkyningum eftir markaðssetningu.

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

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

Tafla yfir aukaverkanir

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

Líffæraflokkur	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir, tíðni ekki þekkt*
Blóð og eitlar		Blóðflagnafæð, hvítfrumnafæð, eósíníklafjöld	Hlutleysi-kyrningafæð þ.m.t. veruleg hlutleysi-kyrningafæð	Húðblæðingar með segamyndun og fækkun blóðflagna (TTP) (sjá kafla 4.4), vanmyndunarblóðleysi, blóðfrumnafæð, kyrningahrap, alvarleg blóðflagnafæð, kyrningafæð, blóðleysi
Ónæmiskerfi				Sermissótt, bráðaofnæmislik viðbrögð, kross-ofnæmi meðal tienópýridína (svo sem ticlopidin, prasugrel) (sjá kafla 4.4)*
Geðræn vandamál				Ofskynjanir, rugl

Líffæraflokkur	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir, tíðni ekki þekkt*
Taugakerfi		Blæðingar innan höfuðkúpu (sem í sumum tilvikum leiddi til dauða), höfuðverkur, náladofi, sundl		Bragðtruflun
Augu		Augnblæðingar (í táru, augum, sjónu)		
Eyru og vöndarhús			Svimi	
Æðar	Margúll			Alvarlegar blæðingar, blæðingar frá sárum eftir skurðaðgerð, æðabólga, lágur blóðþrýstingur
Öndunarfæri, bjósthól og miðmæti	Blóðnasir			Blæðingar í öndunarvegi (blóðhósti, lungnablæðingar), berkjukrampi, millivefslungnabólga
Meltingarfæri	Blæðingar í meltingarfærum, niðurgangur, kviðverkir, meltingartruflanir	Maga- og skeifugarnarsár, magabólga, uppköst, ógleði, hægðatregða, uppbamba	Blæðingar aftan skínu	Blæðing í meltingarfærum og blæðingar aftan skínu (sem í sumum tilvikum leiddi til dauða), brisbólga, ristilbólga (þar með talið sáraristilbólga og eitilfrumuristilbólga), munnbólga
Lifur og gall				Bráð lifrabilun, lifrabólga, óeðlileg lifrarpróf
Húð og undirhúð	Mar	Útbrot, kláði, húðblæðingar (purpuri)		Blöðruhúðbólga (drep í húðþekju, Stevens Johnson heilkenni, regnbogaróði), ofsabjúgur, lyfjaofnæmi, útbrot af völdum lyfja með eósínfíklafjöld og altækum einkennum (DRESS heilkenni), roðapotaútbrot, ofsakláði, exem, flatskæningur (lichen planus)
Stoðkerfi og stoðvefur				Blæðingar í stoðkerfi (blæðingar í liði), liðbólgur, liðverkir, vöðvaverkir
Nýru og þvaggfæri		Blóðmiga		Nýrnahnoðrabólga, hækkað kreatínín í blóði

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

* Upplýsingar tengdar klópidógreli þar sem tíðni er ekki þekkt.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

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

4.9 Ofskömmun

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

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

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

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

Verkunarháttur

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

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

Lyfhrif

Endurteknir skammtar, 75 mg daglega, náðu fram talsverðri hömlun á ADP virkjaðri blóðflagnasamloðun frá fyrsta degi; þessi áhrif jukust jafnt og þétt þar til jafnvægi var náð á þriðja til

sjöunda degi. Í jafnvægi var hömlunin með 75 mg daglegum skammti að meðaltali á milli 40% og 60%. Blóðflagnasamloðun og blæðingartími komust smám saman aftur í upphaflegt horf, yfirleitt innan fimm daga eftir að meðferð var hætt.

Verkun og öryggi

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

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

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

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

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

Börn

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

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

langtíma öryggiseftirfylgni rannsóknarinnar fengu 26 sjúklingar, sem ennþá höfðu hjáveitu við eins árs aldur, klópidógrei allt að 18 mánaða aldri. Ekkert nýtt kom fram varðandi öryggi meðan á þessari langtíma eftirfylgni stóð.

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

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

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

Dreifing

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

Umbrot

Klópidógrei umbrotnar að mestu leyti í lifrinni. *In vitro* og *in vivo* umbrotnar klópidógrei eftir tveim meginumbrotsferlum: Annað ferlið er hvatað af esterösum, en það leiðir til hýdrólýsu yfir í óvirka karboxýlsýruafleiðu (85% af umbrotsefnum í blóði) og hitt er hvatað af mörgum cytókróm P450 ensímum. Klópidógrei umbrotnar fyrst í 2-oxó-klópidógrei millistigsumbrotsefni. Áframhaldandi umbrot 2-oxó-klópidógrei millistigsumbrotsefnisins leiðir til myndunar virka umbrotsefnisins sem er tíól-afleiða af klópidógrei. *In vitro* er þessu umbrotsferli miðlað af CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 og CYP2B6. Virka tíól-umbrotsefnið, sem hefur verið einangrað *in vitro*, binst hratt og óafturkræft við viðtaka blóðflagna og hamlar því samloðun blóðflagna.

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

Útskilnaður

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

Lyfjaerfðafræði

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

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

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

með 600 mg sem fylgt var eftir með 150 mg/sólarhring, í 5 daga (við jafnvægi) hjá öllum þátttakendum.

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

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

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

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

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

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

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

Sérstakir hópar

Lyfjahlvörf virks umbrotsefnis klópídógrels eru ekki þekkt í eftirfarandi sérstökum hópum.

Skert nýrnastarfsemi

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

Skert lifrastarfsemi

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

Kynþáttur

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

5.3 Forklínískar upplýsingar

Við aðrar rannsóknir en klínískar hjá rottum og bavianar þöldu mjög stóra skammta af klópídógreli illa í maga (magabólga, fleiður í maga og/eða uppköst).

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

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

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

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

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni:

Makrógól 6000

Sellúlósi, örkrystallaður (E460)

Krospóvíðón af gerð A

Laxerolía, hert

Filmuhúðun:

Makrógól 6000

Etylsellúlósi (E462)

Títan tvíoxíð (E171)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í upprunalegri þynnupakkningu til varnar gegn raka.

6.5 Gerð fláts og innihald

Ál/álþynnupakkningar með 7, 14, 28, 30, 50, 84, 90 og 100 filmuhúðuðum töflum pökkuðum í pappaöskjur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun <og önnur meðhöndlun>

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Archie Samuel s.r.o.
Slunná 16
61700 Brno
Tékkland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/09/554/001 - Öskjur með 14 filmuhúðuðum töflum í álþynnupakkningu
EU/1/09/554/002- Öskjur með 28 filmuhúðuðum töflum í álþynnupakkningu
EU/1/09/554/003 - Öskjur með 30 filmuhúðuðum töflum í álþynnupakkningu
EU/1/09/554/004- Öskjur með 50x1 filmuhúðuðum töflum í álþynnupakkningu
EU/1/09/554/005 - Öskjur með 84 filmuhúðuðum töflum í álþynnupakkningu
EU/1/09/554/006 - Öskjur með 90 filmuhúðuðum töflum í álþynnupakkningu
EU/1/09/554/007 - Öskjur með 100 filmuhúðuðum töflum í álþynnupakkningu
EU/1/09/554/008- Öskjur með 7 filmuhúðuðum töflum í álþynnupakkningu.

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

23. september 2009

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

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

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

VIÐAUKI II

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

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Strasse 3
89143 Blaubeuren
Þýskaland

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

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

Lyfjagátarkerfi

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

Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Við útgáfu markaðsleyfis er þess ekki krafist að samantektir um öryggi lyfsins séu lagðar fram fyrir þetta lyf. Samt sem áður skal markaðsleyfishafi leggja fram samantektir um öryggi lyfsins ef lyfið er á lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83 og er birtur í vefgátt fyrir evrópsk lyf.

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

Áætlun um áhættustjórnun

Á ekki við.

Umsóknin er byggð á viðmiðunarlyfi og ekki hafa komið fram nein öryggisatriði sem kalla á frekari lágmörkun áhættu fyrir það lyf.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

A. ÁLETRANIR

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Clopidogrel ratiopharm 75 mg filmuhúðaðar töflur
klópídógrei

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 75 mg af klópídógrei (sem besilat).

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur einnig herta laxerolíu. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

7 filmuhúðaðar töflur
14 filmuhúðaðar töflur
28 filmuhúðaðar töflur
30 filmuhúðaðar töflur
50 filmuhúðaðar töflur
84 filmuhúðaðar töflur
90 filmuhúðaðar töflur
100 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

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

Archie Samuel s.r.o.
Slunná 16
61700 Brno
Tékkland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/09/554/001	14 töflur
EU/1/09/554/002	28 töflur
EU/1/09/554/003	30 töflur
EU/1/09/554/004	50 töflur
EU/1/09/554/005	84 töflur
EU/1/09/554/006	90 töflur
EU/1/09/554/007	100 töflur
EU/1/09/554/008	7 töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

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

Clopidogrel ratiopharm 75 mg

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

ÞYNNUR

1. HEITI LYFS

Clopidogrel ratiopharm 75 mg filmuhúðaðar töflur
klópídógrél

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Archie Samuel s.r.o.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

B. FYLGISEDILL

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins
Clopidogrel ratiopharm 75 mg filmhúðaðar töflur
Klópidógrel

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

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

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

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

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

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

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

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

- þú ert með ástand sem nefnist slagæðakölkun (einnig þekkt sem segamyndun vegna æðakölkunar) og
- þú hefur áður fengið hjartaáfall, heilablóðfall eða þjáist af ástandi þekktu sem útlægur slagæðasjúkdómur (truflað blóðflæði í handleggjum eða fótleggjum vegna stíflu í æðum)

2. Áður en byrjað er að nota Clopidogrel ratiopharm

Ekki má nota Clopidogrel ratiopharm:

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

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

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Clopidogrel ratiopharm er notað:

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

Meðan á Clopidogrel ratiopharm meðferð stendur:

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

Börn

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

Notkun annarra lyfja samhliða Clopidogrel ratiopharm

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

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

Þú skalt sérstaklega segja læknum frá því ef þú tekur:

- segavarnarlyf til inntöku, lyf sem notuð eru til þess að minnka blóðstorknun
- bólgueyðandi verkjalyf sem ekki eru sterar, venjulega notuð til þess að meðhöndla sársauka og/eða bólgusjúkdóma í vöðvum og liðum
- heparín eða önnur stungu lyf sem eru notuð til þess að draga úr blóðstorknun
- omeprazol, esomeprazol eða cimetidin, lyf við óþægindum í maga
- fluconazol, voriconazol, ciprofloxacin, eða klóramfenikól, lyf við bakteríu- og sveppasýkingum
- fluoxetin, fluvoxamin eða moclobemid, lyf við þunglyndi
- carbamazepin eða oxcarbazepin, lyf við sumum tegundum flogaveiki
- ticlopidin, annað lyf sem hindrar samloðun blóðflagna.

Acetylsalicýlsýra er efni sem er í mörgum lyfjum til þess að stilla verki og lækka hita: Notkun acetylsalicýlsýru öðru hverju (ekki meira en 1.000 mg á sólarhring) ætti almennt ekki að valda vandræðum, en langvarandi notkun við aðrar aðstæður á að ræða við lækinn.

Notkun Clopidogrel ratiopharm með mat eða drykk

Clopidogrel ratiopharm má taka með eða án matar.

Meðganga og brjóstgjöf

Helst ætti ekki að taka þetta lyf á meðgöngu.

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

Konur sem hafa barn á brjósti mega ekki nota lyfið.

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

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

Akstur og notkun véla

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

Clopidogrel ratiopharm inniheldur herta laxerolíu

Þetta getur valdið óþægindum í maga eða niðurgangi.

3. Hvernig nota á Clopidogrel ratiopharm

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

Ráðlagður skammtur er ein 75 mg tafla af Clopidogrel ratiopharm á sólarhring til inntöku með eða án matar, tekinn inn reglulega og á sama tíma dag hvern.

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

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Hafðu samband við lækinn eða næsta sjúkrahús vegna aukinnar blæðingarhættu.

Ef gleymist að taka Clopidogrel ratiopharm

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

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

Ef hætt er að nota Clopidogrel ratiopharm

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

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

4. Hugsanlegar aukaverkanir

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

Hafðu tafarlaust samband við lækinn:

- ef þú færð hita, merki um sýkingu eða verður mjög þróttlaus. Þetta gæti verið vegna þess að einstaka sinnum fækkar sumum gerðum blóðkornum

- ef þú færð einkenni lifrarkvilla svo sem ef húð og/eða augu gulna (gula), hvort sem það tengist blæðingu sem kemur fram undir húð sem rauðar dopper á stærð við tituprjónsodd og/eða ringlun eða ekki (sjá kafla 2 „Varnaðarorð og varúðarreglur“)
- ef þú færð munnþrota eða einkenni frá húð svo sem útbrot og kláða eða blöðrur. Þetta geta verið merki um ofnæmisviðbrögð.

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

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

Aðrar aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um eftir notkun Clopidogrel ratiopharm:

- Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 til 10 einstaklingum):
Niðurgangur, kviðverkir, meltingartruflanir eða brjóstsvíði.
- Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 til 100 einstaklingum):
Höfuðverkur, magasár, uppköst, ógleði, hægðatregða, aukin loftmyndun í maga eða þörmum, útbrot, kláði, sundl, náladofi.
- Mjög sjaldgæf aukaverkun (geta komið fyrir hjá allt að 1 til 1.000 einstaklingum):
Svimi.
- Aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir (kunna að koma fram hjá allt að 1 til 10.000 einstaklingum):
Gula, verulegur kviðverkur, með eða án bakverks; hiti, öndunarörðugleikar, stundum með hósta; almenn ofnæmisviðbrögð (t.d. almenn hitatilfinning sem fylgir skyndileg almenn vanlíðan sem endar með yfirlíði), þroti í munni, blöðrur á húð, húðofnæmi, særindi í munni (munnbólga) lækkun blóðþrýstings, ringlun, ofskynjanir, liðverkir, vöðvaverkir og breytt bragð af mat. Þessu til viðbótar getur verið að lækinn greini breytingar á þvag- og blóðprufum.

Tilkynning aukaverkana

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

5. Hvernig geyma á Clopidogrel ratiopharm

Geymið í upprunalegri þynnupakkningu til varnar gegn raka.

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

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

Ekki skal nota Clopidogrel ratiopharm ef vart verður við vísbendingar um skemmdir á þynnupakkningu eða filmuhúðuðum töflum.

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

umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Clopidogrel ratiopharm inniheldur

Virka innihaldsefnið er klópídógrel. Hver tafla inniheldur 75 mg af klópídógrel (sem besílat).

Önnur innihaldsefni eru (sjá kafla 2 „Clopidogrel ratiopharm inniheldur herta laxerolíu“):

Töflukjarni:

Makrógól 6000,
Sellulósi, örkristallaður (E460),
Króspóvidon af gerð A,
Laxerolía, hert

Filmuhúð:

Makrógól 6000,
Etýsellúlósi (E462),
Títantvíoxíð (E171).

Lýsing á útliti Clopidogrel ratiopharm og pakkningastærðir

Clopidogrel ratiopharm filmuhúðaðar töflur eru hvítar eða beinhvítar, með marmaraáferð, kringlóttar og tvíkúptar. Þær eru í pappaöskjum sem innihalda 7, 14, 28, 30, 50, 84, 90 og 100 töflur í álpynnupakkningum. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

Archie Samuel s.r.o.
Slunná 16
61700 Brno
Tékkland

Framleiðandi

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Strasse 3
89143 Blaubeuren
Þýskaland

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

België/Belgique/Belgien Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG Tél/Tel: +32 3 820 73 73	Lietuva UAB "Sicor Biotech" Tel: +370 5 266 0203
България Тева Фармасютикълс България ЕООД Тел: +359 2 489 95 82	Luxembourg/Luxemburg ratiopharm GmbH Tel: +49 731 402 02
Česká republika Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o. Tel: +420 251 007 111	Magyarország Teva Magyarország Zrt. Tel.: +36 1 288 64 00
Danmark Teva Denmark ApS Tlf: +45 44 98 55 11	Malta Druggsales Ltd. Tel: +356 21 419070
Deutschland ratiopharm GmbH Tel: +49 731 402 02	Nederland ratiopharm Nederland B.V. Tel: +31 800 0228 400
Eesti UAB "Sicor Biotech" Eesti filiaal Tel: +372 661 0801	Norge Teva Norway AS Tlf: +47 66 77 55 90
Ελλάδα Teva Ελλάς Α.Ε. Τηλ: +30 210 72 79 099	Österreich ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH Tel: +43 1 97 007
España ratiopharm España, S.A. Tél: +34 91 567 29 70	Polska Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. Tel.: +48 22 345 93 00
France Teva Santé SAS Tél: +33 1 55 91 78 00	Portugal Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda Tel: +351 21 423 59 10
	România Teva Pharmaceuticals S.R.L. Tel: +40 21 230 65 24
Ireland Teva Pharmaceuticals Ireland Tel: +353 51 321740	Slovenija Pliva Ljubljana d.o.o. Tel: +386 1 58 90 390
Island Teva UK Limited, Bretland Sími: +44 1323 501 111	Slovenská republika TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o. Tel: +421 2 57 26 79 11
Italia Teva Italia S.r.l. Tel: +39 02 89 17 98 1	Suomi/Finland ratiopharm Oy Puh/Tel: +358 20 180 5900
Κύπρος Teva Ελλάς Α.Ε., Ελλάδα Τηλ: +30 210 72 79 099	Sverige Teva Sweden AB Tel: +46 42 12 11 00

Latvija UAB "Sicor Biotech" filiāle Latvijā Tel: +371 677 849 80	United Kingdom Teva UK Limited Tel: +44 1323 501 111
---	---

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

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

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

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi