

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Clopidogrel Taw Pharma 75 mg filmuhúðaðar töflur

2. VIRK INNIHALDSEFNI OG STYRKLEIKAR

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

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 13 mg af hertri laxerólíu.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Bleikar, kringlóttar og tvíkúptar filmuhúðaðar töflur.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Síðforvarnarmeðferð við æðastíflu

Klópídógreli er ætlað:

- Fullorðnum sjúklingum með hjartadrep (frá nokkrum dögum og allt að 35 dögum), heilablóðþurrð (frá 7 dögum og allt að 6 mánuðum) eða staðfestan sjúkdóm í útlægum slagæðum.
- Fullorðnum sjúklingum með bráðan kransæðasjúkdóm:
 - Bráður kransæðasjúkdómur (hvikul hjartaöng eða ógegndrægt hjartadrep) án ST-hækkunar, þ.á m. hjá sjúklingum sem gangast undir stoðnetsísetningu eftir kransæðavíkkun og sem einnig fá acetylsalicylsýru (ASA).
 - Brátt hjartadrep með ST-hækkun samhliða meðferð með acetylsalicylsýru hjá sjúklingum sem eru í lyfjameðferð og uppfylla skilyrði fyrir segaleysandi meðferð.

Hjá sjúklingum með miðlungsmikla/mikla hættu á skammvinnu blóðþurrðarkasti í heila (transient ischaemic attack, TIA) eða minniháttar heilablóðþurrð (ischemic stroke, IS)

Klópídógreli ásamt acetylsalicylsýru er ætlað:

- Fullorðnum sjúklingum með miðlungsmikla/mikla hættu á skammvinnu blóðþurrðarkasti í heila (ABCD² ≥ 4 stig) eða minniháttar heilablóðþurrð (NIHSS² ≤ 3 stig) innan 24 klukkustunda frá því að skammvinnu blóðþurrðarkast í heila eða heilablóðþurrð kom fram.

Til að koma í veg fyrir æðastíflu og segareki hjá sjúklingum með gáttatif

Hjá fullorðnum sjúklingum með gáttatif, sem eru a.m.k. með einn áhættuþátt fyrir æðasjúkdóma, geta ekki fengið meðferð með K-vítamínheimum og eru í lítilli blæðingarhættu, er klópídógreli ætlað til samsettrar meðferðar með acetylsalicylsýru sem forvörn gegn æðakölkun og segareki, þ.m.t. heilablóðfalli.

Sjá nánari upplýsingar í kafla 5.1.

¹ Age, Blood pressure, Clinical features, Duration, and Diabetes mellitus diagnosis

² National Institutes of Health Stroke Scale,

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

- Fullorðnir og eldra fólk
Klópídógrel á að gefa í einum daglegum 75 mg skammti.

Sjúklingar með bráðan kransæðasjúkdóm:

- Bráður kransæðasjúkdómur án ST-hækkunar (hvikul hjartaöng eða ógegndrægt hjartadrep): Hefja skal klópídógrelmeðferð með stökum 300 mg eða 600 mg hleðsluskammti. Íhuga má 600 mg hleðsluskammt hjá sjúklingum < 75 ára þegar kransæðavíkkun er áætluð (sjá kafla 4.4). Síðan skal halda áfram meðferð með klópídógrel 75 mg einu sinni á sólarhring (með acetylsalicylsýru 75 mg-325 mg á dag). Ráðlagt er að skammtur acetylsalicylsýru sé ekki stærri en 100 mg þar sem stærri skammtar af acetylsalicylsýru tengdust aukinni hættu á blæðingum. Ákjósanleg meðferðarlengd hefur ekki verið ákvörðuð formlega. Klínískar rannsóknarniðurstöður styðja allt að 12 mánaða notkun og hámarksávinningur kom fram eftir 3 mánuði (sjá kafla 5.1).
- Brátt hjartadrep með ST-hækkun: Klópídógrel á að gefa í stökum 75 mg skammti á dag ásamt acetylsalicylsýru og með eða án segaleysandi lyfja eftir gjöf 300 mg hleðsluskammts í upphafi meðferðar. Hjá sjúklingum eldri en 75 ára sem eru í lyfjameðferð á að hefja klópídógrelmeðferð án hleðsluskammts. Hefja á samsetta meðferð eins fljótt og hægt er eftir að einkenni koma fram og halda meðferð áfram í að minnsta kosti fjórar vikur. Kostir samsettrar meðferðar klópíðógreis með acetylsalicylsýru lengur en fjórar vikur hafa ekki verið rannsakaðir hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 5.1).

Fullorðnir sjúklingar með miðlungsmikla/mikla hættu á skammvinnu blóðþurrðarkasti í heila eða minniháttar heilablóðþurrð:

Fullorðnum sjúklingum með miðlungsmikla/mikla hættu á skammvinnu blóðþurrðarkasti í heila (ABCD2 \geq 4 stig) eða minniháttar heilablóðþurrð (NIHSS \leq 3 stig) á að gefa 300 mg hleðsluskammt af klópíðógrel 75 mg af klópíðógrel 75 mg einu sinni á sólarhring ásamt acetylsalicylsýru (75 mg - 100 mg einu sinni á dag). Hefja á meðferð með klópíðógrel og acetylsalicylsýru innan 24 klukkustunda frá tilvikinu og halda meðferð áfram í 21 dag sem síðan er fylgt eftir með stakri blóðflöguhemjandi meðferð.

Gefa skal sjúklingum með gáttatif klópíðógrel í stökum 75 mg dagskömmtum. Hefja skal gjöf á acetylsalicylsýru (75-100 mg á dag) í samsettri meðferð með klópíðógrel og viðhalda henni (sjá kafla 5.1).

Ef gleymist að taka skammt:

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

- *Börn*

Klópíðógrel 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 hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 2 eða kafla 6.1.
- Verulega skert lifrarstarfsemi.
- Virk blæðing vegna sjúkdóms t.d. magasárs eða blæðingar innan höfuðkúpu.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Blæðingar og blóðsjúkdómar

Vegna hættu á blæðingu og aukaverkunum í blóði meðan á meðferð stendur skal strax íhuga að gera blóðmælingu og/eða önnur viðeigandi próf hvenær sem klínísk einkenni koma fram sem benda til blæðinga (sjá kafla 4.8). Eins og við á, um önnur blóðflöguvirk efni, skal nota klópidógrel með varúð hjá sjúklingum með blæðingartilhneigingu eftir slyss, skurðaðgerð eða sjúkdóma og hjá sjúklingum á meðferð með acetylsalicylsýru, heparíni, glýkóprótein IIb/IIIa hemlum eða bólgueyðandi gigtarlyfjum, þar með talið Cox-2 hemlum, eða valbundnir serótónín endurupptökuhemlar (SSRI), eða öflugum CYP2C19 virkjum eða öðrum lyfjum tengdum blæðingarhættu, svo sem pentoxifyllíni (sjá kafla 4.5). Fylgjast skal vandlega með öllum merkjum um blæðingar hjá sjúklingum, þ.m.t. duldar blæðingar, sérstaklega á fyrstu vikum meðferðar og/eða eftir aðgerðir innan æða í hjarta eða skurðaðgerðir. Samhliða gjöf klópidógrels og segavarnarlyfja til inntöku er ekki ráðlögð þar sem blæðingar gætu orðið meiri (sjá kafla 4.5).

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

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

Ekki er ráðlagt að nota 600 mg hleðsluskammt af klópidógrel hjá sjúklingum með brátt kransæðaheilkenni án ST-hækkunar og ≥ 75 ára vegna aukinnar blæðingarhættu hjá þessum sjúklingum.

Blóðflagnafæðarpurpuri með segamyndun (TTP)

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

Áunnin dreyrasyki

Greint hefur verið frá áunninni dreyrasyki í kjölfar notkunar klópidógrels. Hafa skal áunna dreyrasyki í huga í tilvikum þar sem um staðfestan, einangraðan, lengdan aPTT (activated partial thromboplastin time) með eða án blæðinga er að ræða. Meðferð sjúklinga með staðfesta áunna dreyrasyki á að vera í umsjá sérfræðinga og hætta skal notkun klópidógrels.

Nýleg heilablóðþurrð

- *Upphaf meðferðar*

- Hjá sjúklingum með bráða minniháttar heilablóðþurrð eða miðlungsmikla/mikla hættu á skammvinnu blóðþurrðarkasti í heila, skal hefja tveggja lyfja meðferð með blóðflöguhemjandi lyfjum (klópídógreli og acetylsalicýlsýru) eigi síðar en 24 klst. frá því einkenni koma fram.
- Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um samband ávinnings og áhættu við tveggja lyfja skammtímameðferð með blóðflöguhemjandi lyfjum hjá sjúklingum með bráða minniháttar heilablóðþurrð eða miðlungsmikla/mikla hættu á skammvinnu blóðþurrðarkasti í heila, með sögu um innankúpublæðingu (án höfuðáverka).
- Hjá sjúklingum með heilablóðþurrð sem ekki er minniháttar á eingöngu að hefja klópídógreli einlyfjameðferð þegar 7 dagar eru liðnir frá atvikinu.

- *Sjúklingar með heilablóðþurrð sem ekki er minniháttar (NIHSS >4 stig)*

Þar sem upplýsingar vantar er ekki mælt með tveggja lyfja meðferð með blóðflöguhemjandi lyfjum (sjá kafla 4.1).

- *Nýleg heilablóðþurrð eða miðlungsmikil/mikil hættu á skammvinnu blóðþurrðarkasti í heila hjá sjúklingum þar sem inngríps er þörf eða fyrirhugað*

Engin gögn styðja tveggja lyfja meðferð með blóðflöguhemjandi lyfjum hvorki hjá sjúklingum sem þarfnast aðgerða eins og brotnáms æðastíflu úr hálsslagæð eða seganáms úr æð né hjá sjúklingum sem ráðgert er að setja á segaeyðandi meðferð eða meðferð með segavarnarlyfjum. Ekki er mælt með tveggja lyfja meðferð með blóðflöguhemjandi lyfjum í þessum tilfellum.

Sýtókróm P450 2C19 (CYP2C19)

Lyfjaerfðafræði: Hjá sjúklingum með erfðafræðilega skertalélegt CYP2C19 virkni með lægri styrkumbrot myndast minna af virkavirku umbrotsefni klópídógreis þegar klópídógreli er gefið í blóði og minnkuð blóðsegahemlandi viðbrögð og hafa almennt hærri tíðni af hjarta- og æðatilfellum í kjölfar hjartadreps heldur en sjúklingar með eðlilega CYP2C19 virkniráðlögðum skömmtum sem hefur því minni áhrif á blóðflögustarfsemi. Fáanleg eru próf sem gera mögulegt að greina arfgerð sjúklinga með lélegt CYP2C19 umbrot.

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

Búast má við að notkun lyfja sem örva virkni CYP2C19 leiði til aukinnar þéttni virks umbrotsefnis klópídógreis og gæti það aukið blæðingarhættu. Sem varúðarráðstöfun á því að forðast notkun öflugra CYP2C19 virkja (sjá kafla 4.5).

Hvarfefni CYP2C8

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem eru á samhliðameðferð með klópídógreli og lyfjum sem eru hvarfefni CYP2C8 (sjá kafla 4.5).

Víxlviðbrögð meðal ténópýridína

Meta skal sjúklinga með hliðsjón af sögu um ofnæmi fyrir ténópýridínum (svo sem klópídógreli, tíklópídíni, prasugreli) þar sem greint hefur verið frá víxlviðbrögðum meðal ténópýridína (sjá kafla 4.8). Ténópýridín geta valdið vægum til alvarlegum ofnæmisviðbrögðum svo sem útbrotum, ofsabjúg eða víxlviðbrögðum í blóði eins og blóðflagnafæð og daufkyrningafæð. Sjúklingar sem höfðu áður þróað með sér ofnæmisviðbrögð og/eða viðbrögð í blóði við einu ténópýridíni kunna að vera í aukinni hættu á að sýna sömu eða önnur viðbrögð við öðru ténópýridíni. Mælt er með eftirliti með ofnæmiseinkennum hjá sjúklingum með þekkt ofnæmi fyrir ténópýridínum.

Skert nýrnastarfsemi

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

Skert lifrarstarfsemi

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

Hjálparefni

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

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lyf tengd blæðingarhættu: Hugsanleg samanlögð áhrif valda aukinni blæðingarhættu. Gæta skal varúðar við samhliða gjöf lyfja sem tengd hafa verið blæðingarhættu (sjá kafla 4.4).

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

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

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

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

Segaleysandi lyf: Öryggi notkunar klópidógrels samhliða segaleysandi efnum 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 acetylsalicýlsýru (sjá kafla 4.8).

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

SSRI: Þar sem SSRI hafa áhrif á virkjun blóðflagna og auka blæðingarhættu ætti að fara varlega í samhliða gjöf SSRI með klópidógrel.

Önnur samhliða meðferð:

CYP2C19 virkjar

Þar sem klópidógrel er umbrotið í virka umbrotsefnið að hluta til með CYP2C19 má búast við að notkun lyfja sem auka virkni þessa ensíms leiði til aukinnar þéttni virka umbrotsefnis klópidógrels.

Rífampicín er öflugur CYP2C19 virkir sem leiðir til bæði aukinnar þéttni virks umbrotsefnis klópidógreis og blóðflagnahömlunar, sem getur einkum aukið hættu á blæðingu. Sem varúðarráðstöfun á því að forðast samhliðanotkun öflugra CYP2C19 virkja (sjá kafla 4.4).

CYP2C19 hemlar

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

Lyf sem eru öflugir eða meðallagi öflugir hemlar á CYP2C19 eru t.d. omeprazol og esomeprazol, fluvoxamin, fluoxetin, moclobemid, voriconazol, fluconazol, ticlopidin, carbamazepin og efavirenz.

Prótónpumpuhamlar (PPI):

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

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

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

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

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

Örvað andretróveirumeðferð:

Mikil hætta er á æðastíflu hjá sjúklingum með HIV sem fá örvaða andretróveirumeðferð.

Sýnt hefur verið fram á verulega minnkun á hömlun blóðflagnasamloðunar hjá sjúklingum með HIV sem fengu andretróveirumeðferð örvaða með ritonaviri eða cobicistati. Þó að klínískt mikilvægi þessara upplýsinga sé óljóst hafa aukaverkanatilkynningar borist vegna sjúklinga með HIV sem fengu andretróveirumeðferð örvaða með ritonaviri, sjúklingarnir höfðu fengið endurtekinn blóðsega eftir að hann hafði gengið til baka eða blóðsega meðan á gjöf hleðsluskammts með klópidógrei stóð. Draga má úr meðal hömlun blóðflagnasamloðunar með samhliða notkun klópidógreis og ritonavirs. Þar af leiðandi er ekki mælt með samhliða notkun klópidógreis og örvaðri andretróveirumeðferð.

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

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

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

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

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

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

Rosuvastatín:

Sýnt hefur verið fram á að klópídógrei auki útsetningu fyrir rosuvastatíni tvöfalt (AUC) og 1,3 falt (C_{max}) hjá sjúklingum eftir gjöf af 300 mg klópídógrei skammti og 1,4 falt (AUC) án áhrifa á C_{max} eftir endurtekna gjöf á 75 mg klópídógrei skammti.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

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

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

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort klópídógrei skilst út í brjóstamjól. Dýrarrannsóknir hafa sýnt að klópídógrei skilst út í móðurmjól. Til öryggis ætti að stöðva brjóstgjöf meðan á meðferð Clopidogrel Taw Pharma stendur.

Frjósemi

Dýrarrannsóknir benda ekki til að klópídógrei hafi áhrif á frjósemi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

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

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um öryggi

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

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

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

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

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

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

Í rannsókn ACTIVE A var hlutfall alvarlegra blæðinga hærra í hópnum sem fékk klópídógrél + acetýlsalicýlsýru (6,7%) samanborið við hópinn sem fékk lyfleysu + acetýlsalicýlsýru (4,3%). Í báðum hópnum voru alvarlegar blæðingar aðallega fyrir utan höfuðkúpu (5,3% hjá hópnum sem fékk klópídógrél + acetýlsalicýlsýru, 3,5% hjá hópnum á lyfleysu + acetýlsalicýlsýru) og meiriháttar blæðingar aðallega úr meltingarvegi (3,5% samanborið við 1,8%). Hlutfall innankúpublæðinga var hærra í hópnum sem fékk klópídógrél + acetýlsalicýlsýru (1,4%) samanborið við hópinn sem fékk lyfleysu + acetýlsalicýlsýru (0,8%). Enginn tölfraðilega marktækur munur var milli hópanna á hlutföllum fyrir blæðingar sem leiddu til dauða (1,1% í hópnum sem fékk klópídógrél + acetýlsalicýlsýru og 0,7% hjá hópnum á lyfleysu + acetýlsalicýlsýru) og fyrir heilablóðfall (0,8% og 0,6%, í þeirri röð).

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem komu annaðhvort fram í klínískum rannsóknum eða greint var frá með aukaverkanatilkynningum, eru taldar upp í töflunni hér fyrir neðan. Tíðni þeirra er skilgreind með eftirfarandi flokkun: Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); Koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirleggjandi 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, eósinfíklafjöld	Hlutleysis-kyrningafæð þ.m.t. veruleg hlutleysis-kyrningafæð	Blóðflagnafæðarpurpur i með segamyndun (TTP) (sjá kafla 4.4), vanmyndunarblóðleysi, blóðfrumnafæð, kyrningahráp, veruleg blóðflagnafæð, áunnin dreyrasyki A, kyrningafæð, blóðleysi

Líffæraflokkur	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir, tíðni ekki þekkt*
Hjarta				Kounis-heilkenni (æðakrampa ofnæmis hjartaöng/ ofnæmis hjartadrep) í tengslum við ofnæmisviðbrögð vegna klópidógrels*
Ónæmiskerfi				Sermissótt, bráðaofnæmislík viðbrögð, kross-ofnæmi meðal tíenópýridína (svo sem ticlopidin, prasugrel) (sjá kafla 4.4)*, insúlín mótefna-heilkenni (insulin autoimmune syndrome) sem getur valdið verulegri blóðsykurslækkun, einkum hjá sjúklingum með HLA DRA4 undirflokk (algengara hjá Japönum)*
Geðræn vandamál				Ofskynjanir, rugl
Taugakerfi		Blæðingar innan höfuðkúpu (sem í sumum tilvikum leiddi til dauða), höfuðverkur, náladofi, sundl		Bragðtruflun, bragðleysi
Augu		Augnblæðingar (í tárú, augum, sjónu)		
Eyru og vöndurhús			Svimi	
Æðar	Margúll			Alvarlegar blæðingar, blæðingar frá sárum eftir skurðaðgerð, æðabólga, lágur blóðþrýstingur
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Blóðnasir			Blæðingar í öndunarvegi (blóðhósti, lungnablæðingar), berkjukrampi, millivefslungnabólga, eósínófil lungnabólga

Líffæraflokkur	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir, tíðni ekki þekkt*
Meltingarfæri	Blæðingar í meltingarfærum, niðurgangur, kviðverkir, meltingartruflanir	Maga- og skeifugarnarsár, magabólga, uppköst, ógleði, hægðatregða, uppþemba	Blæðingar aftan skínu	Banvænar blæðingar í meltingarfærum og aftan skínu sem leiddu til dauða, brisbólga, ristilbólga (þar með talið sáraristilbólga og eítílfrumuristilbólga), munnbólga
Lifur og gall				Bráð lifrabílun, lifrabólga, óeðlileg lifrarpróf
Húð og undirhúð	Mar	Útbrot, kláði, húðblæðingar (purpuri)		Blöðruhúðbólga (eitrunardreplós húðþekju, Stevens Johnson heilkenni, regnbogaroði, bráð útbreidd graftarútpot (e. acute generalised exanthematous pustulosis)), ofsabjúgur, lyfjaofnæmi, útbrot af völdum lyfja með eósínfíklafjöld og altækum einkennum (DRESS heilkenni), roðapöt, ofsakláði eða flagnandi kláði, exem, flatskæningur (lichen planus)
Æxlunarfæri og brjóst			Brjóstastækkun hjá karlmönnum	
Stoðkerfi og stoðvefur				Blæðingar í stoðkerfi (blæðingar í liði), liðbólgur, liðverkir, vöðvaverkir.
Nýru og þvaggfæri		Blóðmiga		Nýrnahnoðrabólga, hækkað kreatínín í blóði
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Blæðing á stungustað			Hiti
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 klópidógreis getur leitt til lengingar á blæðingartíma og þeirra afleiðinga sem slíkt hefur á blæðingar. Íhuga skal viðeigandi meðferð ef blæðingar eiga sér stað. Ekkert mótefni gegn lyfjafræðilegri verkun klópidógreis hefur fundist. Ef þörf er á tafarlausri leiðréttingu á lengdum blæðingartíma getur gjöf blóðflagna unnið gegn áhrifum klópidógreis.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

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

Verkunarháttur

Klópidógrei er forlyf, en eitt umbrotsefna þess er hemill á blóðflagnasamloðun. Klópidógrei þarf að umbrotna fyrir tilstilli CYP450 ensíma svo virka umbrotsefnið sem hindrar blóðflagnasamloðun myndist. Virkt umbrotsefni klópidógreis hindrar sértækt bindingu adenósín-dífosfats (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 lyfja, munu ekki allir sjúklingar fá nægilega hömlun á samloðun blóðflagna.

Lyfhrif

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

Verkun og öryggi

Öryggi og verkun klópidógreis hafa verið metin í 7 tvíblindum rannsóknum með meira en 100.000 sjúklingum: Í CAPRIE-rannsókninni þar sem klópidógrei var borið saman við acetylsalicylsýru og í rannsóknunum CURE, CLARITY, COMMIT, CHANCE, POINT og ACTIVE-A, þar sem klópidógrei var borið saman við lyfleysu, en bæði lyfin voru gefin samhliða acetylsalicylsýru og annarri hefðbundinni meðferð.

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

CAPRIE rannsóknin tók til 19.185 sjúklinga sem höfðu æðakölkunarsjúkdóm sem gerði vart við sig með nýlegu hjartadrepi (< 35 dagar), nýlegri heilablóðþurrð (á milli 7 daga og 6 mánaða) eða staðfestum sjúkdómi í útlægum slagæðum (PAD). Sjúklingarnir voru af handahófi settir á klópidógrei

75 mg/sólarhring eða acetýlsalicýlsýru 325 mg/sólarhring og var þeim fylgt eftir í 1 til 3 ár. Í undirhópi sjúklinga með hjartadrep fengu flestir sjúklinganna acetýlsalicýlsýru fyrstu dagana eftir brátt hjartadrep.

Klópídógrellækkaði 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 klópídógrell 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 klópídógrells (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 klópídógrell 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 klópídógrells 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.

Bráður kransæðasjúkdómur

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

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

Notkun klópídógrells í CURE-rannsókninni var tengd minni þörf fyrir segaleysandi meðferð (RRR = 43,3%; CI: 24,3%, 57,5%) og GPIIb/IIIa hemla (RRR = 18,2%; CI: 6,5%, 28,3%). Fjöldi sjúklinga sem náðu samsetta aðalendapunkti (dauðsfall vegna hjarta- og æðakerfis, hjartadrep, heilablóðfall eða endurtekna blóðþurrð) var 1.035 (16,5%) í klópídógrellmeðferðarhópnum og 1.187 (18,8%) í lyfleysuhópnum, 14% hlutfallsleg áhættulækkun (95% CI af 6% -21%; $p = 0,0005$) fyrir

hópin sem meðhöndlaður var með klópidógreli. Þessi ávinningur fólst aðallega í tölfræðilega marktækri lækkun á tíðni hjartadreps [287 (4,6%) í hópnum sem meðhöndlaður var með klópidógreli og 363 (5,8%) í hópnum sem meðhöndlaður var með lyfleysu]. Það voru engin sjáanleg áhrif á tíðni endurinnlagnar á sjúkrahús vegna hvikullar hjartaangar.

Niðurstöðurnar sem fengust úr þýði með mismunandi einkenni (t.d. hvikula hjartaöng eða ógegndrægt hjartadrep, lág til há áhættugildi, sykursýki, þörf fyrir æðaaðgerð, aldur, kyn, o.s.frv.) voru í samræmi við niðurstöður frumgreininga. Sérstaklega er vert að benda á að í post-hoc greiningu á 2.172 sjúklingum (17% af heildar CURE-þýðinu), sem gengust undir stoðnetsísetningu (Stent-CURE), leiddu gögnin í ljós að klópidógreli, samanborið við lyfleysu, sýndi marktæka minnkun á hlutfallslegri áhættu um 26,2% klópidógreli í hag samsetta aðalendapunkti (co-primary endpoint - dauðsfall vegna hjarta- og æðakerfis, hjartadrep, heilablóðfall) og einnig marktæka minnkun á hlutfallslegri áhættu um 23,9% fyrir annan samsetta aðalendapunktinn (second co-primary endpoint - dauðsfall vegna hjarta- og æðakerfis, hjartadrep, heilablóðfall eða endurtekna blóðþurrð). Auk þess vakti mat á öryggi klópidógrels hjá þessum undirhópi sjúklinga engar sérstakar áhyggjur. Því eru niðurstöður þessa undirhóps í samræmi við heildarniðurstöður rannsóknarinnar.

Ávinningurinn sem sást með klópidógreli var óháður öðrum bráðum og langtíma hjarta- og æðakerfismeðferðum (svo sem heparíni/heparíni með lágum sameindapunga, GPIIb/IIIa hemlum, fitulækkandi lyfjum, beta-blokkum og ACE-hemlum). Verkun klópidógrels kom fram óháð skammtinum af acetylsalicylsýru (75-325 mg einu sinni á dag).

Öryggi og verkun klópidógrels hafa verið metin með tveimur slembiröðduðum, tvíblindum samanburðarrannsóknum með lyfleysu hjá sjúklingum með brátt hjartadrep með ST-hækkun: CLARITY og COMMIT.

CLARITY-rannsóknin náði til 3.491 sjúklinga, sem ráðgert var að setja í segaleysandi lyfjameðferð innan 12 klst. eftir að brátt hjartadrep með ST-hækkun kom fram. Sjúklingarnir fengu annaðhvort klópidógreli (300 mg hleðsluskammt og í kjölfarið 75 mg/dag, $n = 1.752$) eða lyfleysu ($n = 1.739$), hvoru tveggja samhliða acetylsalicylsýru (150 til 325 mg hleðsluskammt og í kjölfarið 75 til 162 mg/dag), segaleysandi lyfi og heparíni þegar það átti við. Fylgst var með sjúklingunum í 30 daga. Aðalendapunktur var þegar slagæðastífla kom fram á æðamynd fyrir útskrift, dauði eða endurtekið hjartadrep fyrir kransæðamyndatöku. Aðalendapunkturinn hjá sjúklingum sem fóru ekki í æðamyndatöku var dauði eða endurtekið hjartadrep innan 8 daga eða áður en sjúklingur útskrifaðist af sjúkrahúsi. Í sjúklingaþýðinu voru 19,7% konur og 29,2% sjúklingar ≥ 65 ára. Alls fengu 99,7% sjúklinga segaleysandi lyf (fibrínsértæk: 68,7%, ekki fibrínsértæk: 31,1%), 89,5% heparín, 78,7% beta-blokka, 54,7% ACE-hemla og 63% statín.

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

COMMIT-rannsóknin, sem hönnuð var í 2x2 þáttasnið (factorial design) náði til 45.852 sjúklinga sem komu innan 24 klst. frá því einkenni um hjartadrep, sem grunur var um, komu fram og hjartalínurit staðfesti óeðlilega starfsemi (þ.e. ST-hækkun, ST-lækkun eða vinstra greinrof). Sjúklingum var gefið klópidógreli (75 mg/dag, $n = 22.961$) eða lyfleysa ($n = 22.891$), samhliða acetylsalicylsýru (162 mg/dag) í 28 daga eða þar til þeir voru útskrifaðir af sjúkrahúsi. Samsettir aðalendapunktur voru dauði af hvaða orsök sem er og fyrsta tilvikið um endurtekið hjartadrep, heilablóðfall eða dauða. Í þýðinu voru 27,8% konur, 58,4% sjúklingar ≥ 60 ára (26% ≥ 70 ára) og 54,5% sjúklingar sem fengu segaleysandi lyf.

Klópidógreli lækkaði marktækt hlutfallslega áhættu á dauða af hvaða völdum sem er um 7% ($p = 0,029$) og hlutfallslega áhættu á samsetningunni endurtekið hjartadrep, heilablóðfall eða dauði um 9% ($p = 0,002$), sem gefur til kynna heildarfækkun um 0,5% og 0,9% talið í sömu röð. Þessi

ávinningur var sá sami án tillits til aldurs, kyns eða meðferðar með eða án segaleysandi lyfja og kom jafnvel fram innan 24 klst.

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

Skipti úr öflugri P2Y₁₂ viðtakahemli í klópídógreli ásamt aspiríninu eftir bráðafasa bráðs kransæðaheilkennis voru metin í tveimur slembuðum rannsóknum styrktum af rannsakanda – TOPIC og TROPICAL-ACS – ásamt klínískum niðurstöðum.

Klínískur ávinningur sem kom fram í lykilrannsóknum með ticagrelor og prasugreli sem eru öflugri P2Y₁₂ hemlar tengist marktækri lækkun endurtekinnna blóðþurrðartilvika (þ.m.t. bráðum og meðalbráðum blóðtappa í æðastoðneti, hjartadrepi og bráðum enduræðunaraðgerðum). Enda þótt samræmi væri á ávinningi varðandi blóðþurrð allt fyrsta árið varð frekari minnkun endurtekinnna blóðþurrðartilvika eftir brátt kransæðaheilkenni fyrstu dagana eftir að meðferð hófst. Aftur á móti sýndu eftirágreiningar tölfræðilega marktæka aukningu á blæðingarhættu með öflugri P2Y₁₂ hemlunum aðallega í viðhaldsfasanum fyrsta mánuðinn eftir brátt kransæðaheilkenni. TOPIC og TROPICAL-ACS rannsóknirnar voru gerðar til þess að kanna hvernig mætti draga úr blæðingu ásamt því að viðhalda verkun.

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

Þessi slembaða, opna rannsókn tók til sjúklinga með brátt kransæðaheilkenni sem þurfa að gangast undir kransæðavíkkun. Sjúklingar sem fengu aspirín og öflugri P2Y₁₂ hemla og voru án aukaverkana eftir einn mánuð voru látnir skipta yfir í fasta skammtasamsetningu af aspiríninu ásamt klópídógreli (de-escalated) DAPT (dual antiplatelet therapy) eða halda áfram fyrri lyfjameðferð (óbreytt DAPT).

Greining var gerð hjá alls 645 af 646 sjúklingum með hjartadrep með ST-hækkun (STEMI) eða hjartadrep án ST-hækkunar (NSTEMI) eða hvikula hjartaöng ((de-escalated) DAPT (n=322); óbreytt DAPT (n=323)). Eftirfylgni var með 316 sjúklingum í eitt ár (98,1%) hjá (de-escalated) DAPT hópnum og 318 sjúklingum (98,5%) sem fengu óbreytt DAPT. Miðgildi eftirfylgni fyrir báða hópana var 359 dagar. Eiginleikar hópanna tveggja sem voru rannsakaðir voru svipaðir.

Aðalniðurstöður voru dauðsföll af völdum hjarta- og æðasjúkdóma, slag, bráð enduræðunaraðgerð og BARC (Bleeding Academic Research Consortium) blæðing ≥ 2 einu ári eftir brátt kransæðaheilkenni sem komu fram hjá 43 sjúklingum (13,4%) hjá (de-escalated) DAPT hópnum og hjá 85 sjúklingum (26,3%) sem fengu óbreytt DAPT ($p < 0,01$). Þessi tölfræðilega marktæki munur var aðallega vegna færri blæðingartilvika, ekki var greint frá mun á blóðþurrðarendapunktum ($p = 0,36$) en BARC ≥ 2 blæðing kom sjaldnar fram hjá (de-escalated) DAPT hópnum (4,0%) á móti 14,9% hjá þeim sem fengu óbreytt DAPT ($p < 0,01$). Blæðingartilvik skilgreind sem öll BARC komu fram hjá 30 sjúklingum (9,3%) hjá (de-escalated) DAPT hópnum og hjá 76 sjúklingum (23,5%) sem fengu óbreytt DAPT ($p < 0,01$).

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

Þessi slembaða, opna rannsókn tók til 2.610 sjúklinga jákvæðra m.t.t. lífmerkja (biomarkers) bráðs kransæðaheilkennis eftir vel heppnaða kransæðavíkkun. Sjúklingum var slembiraðað og fengu annaðhvort prasugrel 5 eða 10 mg/sólarhring (daga 0-14) (n=1.306) eða prasugrel 5 eða 10 mg/sólarhring (daga 0-7) og fengu síðan minna öfluga hemilinn klópídógreli 75 mg/sólarhring (daga 8-14) (n=1.304) ásamt acetylsalicylsýru (< 100 mg/sólarhring). Á fjórtánda degi var gert próf á starfsemi blóðflagna. Þeir sjúklingar sem fengu eingöngu prasugrel héldu áfram á prasugreli í 11,5 mánuði.

Sjúklingar sem fengu minna öflugan hemil gengust undir prófun á hávirkni blóðflögum (high platelet reactivity, HPR). Ef HPR var ≥ 46 einingar voru sjúklingar aftur látnir fá prasugrel 5 eða 10 mg/sólarhring í 11,5 mánuði; ef HPR var < 46 einingar héldu sjúklingar áfram að fá klópídógreli 75 mg/sólarhring í 11,5 mánuði. Í hópnum sem fékk minna öflugan hemil voru því sjúklingar annaðhvort á prasugreli (40%) eða klópídógreli (60%). Allir sjúklingarnir héldu áfram að fá aspirín og var fylgt eftir í eitt ár.

Aðalendapunkturinum (sameinuð tíðni dauðsfalla af völdum hjarta- og æðasjúkdóma, hjartadreps, slags og BARC blæðinga stig ≥ 2 eftir 12 mánuði) var náð og sýndi að áhrifin voru ekki lakari. Tilvik komu fram hjá 95 sjúklingum (7%) í hópnum sem fékk minna öflugan hemil og 118 sjúklingum (9%) í viðmiðunarhópnum (p ekki lakara=0,0004). Hjá þeim sem fengu minna öflugan hemil varð ekki aukning á sameinaðri hættu á blóðþurrðartilvikum (2,5% hjá þeim sem fengu minna öflugan hemil á móti 3,2% í viðmiðunarhópnum; p ekki lakara =0,0115) og ekki heldur varðandi lykilaukaendapunkturinn fyrir BARC blæðingu ≥ 2 ((5%) hjá þeim sem fengu minna öflugan hemil á móti 6% hjá viðmiðunarhópnum (p=0,23)). Heildartíðni allra blæðingartilvika (BARC flokkur 1 til 5) var 9% (114 tilvik) hjá hópnum sem fékk minna öflugan hemil á móti 11% (137 tilvik) í viðmiðunarhópnum (p=0,14).

DAPT við bráðri minniháttar heilablóðþurrð eða miðlungsmikilli/mikilli hættu á skammvinnu blóðþurrðarkasti í heila

DAPT ásamt klópídógreli og acetylsalicylsýru sem fyrirbyggjandi meðferð við heilaslagi í kjölfarið á bráðri minniháttar heilablóðþurrð eða miðlungsmikilli/mikilli hættu á skammvinnu blóðþurrðarkasti í heila hefur verið metin í tveimur slembuðum rannsóknum styrktum af rannsakanda – CHANCE og POINT – ásamt klínískum niðurstöðum um öryggi og verkun.

CHANCE (*Clopidogrel in High-risk patients with Acute Non-disabling Cerebrovascular Events*)

Þessi slembaða, tvíblinda, fjölsetra klíníska samanburðarrannsókn með lyfleysu tók til 5.170 kínverskra sjúklinga með brátt skammvinnt blóðþurrðarkast í heila (ABCD2 ≥ 4 stig) eða brátt minniháttar heilaslag (NIHSS ≤ 3 stig). Sjúklingar í báðum hópum fengu acetylsalicylsýru opið (open-label) á degi 1 (þar sem skammtar voru á bilinu 75 til 300 mg samkvæmt ákvörðun læknis sem sá um meðferðina). Sjúklingum sem var slembiraðað í klópídógreli–acetylsalicylsýru hópinn fengu 300 mg hleðsluskammt af klópídógreli á degi 1, fylgt eftir með 75 mg skammti af klópídógreli á sólarhring á degi 2 til 90 og 75 mg skammt af acetylsalicylsýru á sólarhring á degi 2 til 21. Sjúklingum sem var slembiraðað í acetylsalicylsýru hópinn fengu lyfleysuútgáfu af klópídógreli á degi 1 til 90 og 75 mg skammt af acetylsalicylsýru á sólarhring á degi 2 til 90.

Meginniðurstaða verkunar voru öll ný tilfelli heilaslags (blóðþurrðar- og blæðingaslag) fyrstu 90 dagana eftir bráða minniháttar heilablóðþurrð eða mikla hættu á skammvinnu blóðþurrðarkasti í heila. Þetta kom fyrir hjá 212 sjúklingum (8,2%) í klópídógreli–acetylsalicylsýru hópnum samanborið við 303 sjúklinga (11,7%) í hópnum sem fékk acetylsalicylsýru (áhættuhlutfall, 0,68; 95% öryggisbil [CI], 0,57 til 0,81; P<0,001). Heilablóðþurrð kom fram hjá 204 sjúklingum (7,9%) í klópídógreli–acetylsalicylsýru hópnum samanborið við 295 (11,4%) í hópnum sem fékk acetylsalicylsýru (áhættuhlutfall, 0,67; 95% öryggisbil, 0,56 til 0,81; P<0,001). Blæðingaslag kom fram hjá 8 sjúklingum í hvorum rannsóknarhóp fyrir sig (0,3% í hvorum hópi). Miðlungsmikil til alvarleg blæðing kom fram hjá sjö sjúklingum (0,3%) í klópídógreli–acetylsalicylsýru hópnum og hjá átta (0,3%) í hópnum sem fékk acetylsalicylsýru (P = 0,73). Tíðni allra blæðinga var 2,3% í klópídógreli–acetylsalicylsýru hópnum samanborið við 1,6% í hópnum sem fékk acetylsalicylsýru (áhættuhlutfall, 1,41; 95% öryggisbil, 0,95 til 2,10; P = 0,09).

POINT (*Platelet-Oriented Inhibition in New TIA and Minor Ischemic Stroke*)

Þessi slembaða, tvíblinda, fjölsetra klíníska samanburðarrannsókn með lyfleysu tók til 4.881 alþjóðlegs sjúklings með brátt skammvinnt blóðþurrðarkast í heila (ABCD2 ≥ 4 stig) eða minniháttar heilaslag (NIHSS ≤ 3 stig). Allir sjúklingar í báðum hópum fengu acetylsalicylsýru opið á degi 1 til 90 (50-325 mg samkvæmt ákvörðun læknis sem sá um meðferðina). Sjúklingum sem var slembiraðað í klópídógreli hópinn fengu 600 mg hleðsluskammt af klópídógreli á degi 1, fylgt eftir með 75 mg skammti af klópídógreli á sólarhring á degi 2 til 90. Sjúklingum sem var slembiraðað í lyfleysuhópin fengu lyfleysuútgáfu af klópídógreli á degi 1 til 90.

Meginniðurstaða verkunar voru samsettir þættir alvarlegra blóðþurrðartilvika (heilablóðþurrð, hjartadrep eða dauðsfall vegna æðablóðþurrðar) á degi 90. Þetta kom fram hjá 121 sjúklingi (5,0%) sem fengu klópídógreli ásamt acetylsalicylsýru samanborið við 160 sjúklinga (6,5%) sem fengu eingöngu acetylsalicylsýru (áhættuhlutfall, 0,75; 95% öryggisbil, 0,59 til 0,95; P = 0,02). Aukaniðurstaða með tilliti til heilablóðþurrðar kom fram hjá 112 sjúklingum (4,6%) sem fengu

klópidógrei ásamt acetýlsalicýlsýru samanborið við 155 sjúklinga (6,3%) sem fengu acetýlsalicýlsýru eingöngu (áhættuhlutfall, 0,72; 95% öryggisbil, 0,56 til 0,92; P = 0,01). Meginniðurstaða varðandi öryggi vegna alvarlegrar blæðingar kom fram hjá 23 af 2.432 sjúklingum (0,9%) sem fengu klópidógrei ásamt acetýlsalicýlsýru og hjá 10 af 2.449 sjúklingum (0,4%) sem fengu eingöngu acetýlsalicýlsýru (áhættuhlutfall, 2,32; 95% öryggisbil, 1,10 til 4,87; P = 0,02). Væg blæðing kom fram hjá 40 sjúklingum (1,6%) sem fengu klópidógrei ásamt acetýlsalicýlsýru og hjá 13 (0,5%) sem fengu eingöngu acetýlsalicýlsýru (áhættuhlutfall, 3,12; 95% öryggisbil, 1,67 til 5,83; P < 0,001).

CHANCE og POINT greining með tilliti til tíma

Enginn ávinningur með tilliti til verkunar var af því að halda DAPT áfram lengur en 21 dag. Greining með tilliti til tíma var gerð á dreifingu alvarlegra blóðþurrðartilvika og alvarlegra blæðinga samkvæmt úthlutaðri meðferð til að kanna skammtímanotkun DAPT.

Tafla 1- Dreifing alvarlegra blóðþurrðartilvika og alvarlegra blæðinga með tilliti til tíma samkvæmt úthlutaðri meðferð í CHANCE og POINT

		Fjöldi tilvika			
Niðurstöður úr CHANCE og POINT	Úthlutað meðferð	Samtals	Vika 1	Vika 2	Vika 3
Alvarleg blóðþurrðartilvik	acetýlsalicýlsýra (n=5.035)	458	330	36	21
	klópidrógel+ acetýlsalicýlsýra (n=5.016)	328	217	30	14
	Mismunur	130	113	6	7
Alvarleg blæðing	acetýlsalicýlsýra (n=5.035)	18	4	2	1
	klópidrógel+ acetýlsalicýlsýra (n=5.016)	30	10	4	2
	Mismunur	-12	-6	-2	-1

Gáttatif

Rannsóknirnar ACTIVE-W og ACTIVE-A, sem voru aðskildar rannsóknir innan ACTIVE-áætlunarinnar, náðu yfir sjúklinga með gáttatif og a.m.k. einn áhættuþátt fyrir æðasjúkdóma. Læknar skráðu sjúklinga í rannsóknina ACTIVE-W samkvæmt þátttökuskilyrðum og því hvort þeir hentuðu fyrir meðferð með K-vítamínhemlum (s.s. varfaríni). Rannsókn ACTIVE-A náði yfir sjúklinga sem ekki gátu fengið meðferð með K-vítamínhemlum vegna vanhæfni eða vegna þess að þeir vildu hana ekki.

Rannsókn ACTIVE-W sýndi fram á að segavarnandi meðferð með K-vítamínhemlum var áhrifaríkari en með klópidógrei og acetýlsalicýlsýru.

Rannsókn ACTIVE-A (N = 7.554) var fjölsetra, slembuð, tvíblind samanburðarrannsókn með lyfleysu þar sem klópidógrei 75 mg/dag + acetýlsalicýlsýra (N = 3.772) var borið saman við lyfleysu + acetýlsalicýlsýru (N = 3.782). Ráðlagður skammtur fyrir acetýlsalicýlsýru var 75 til 100 mg/dag. Sjúklingar voru meðhöndlaðir í allt að fimm ár.

Sjúklingar sem var slembiraðað í ACTIVE-áætluninni voru þeir sem höfðu skráð gáttatif, t.d. annaðhvort langvarandi gáttatif eða a.m.k. tvö tilvik um slitrótt gáttatif á síðustu sex mánuðum, og a.m.k. einn af eftirfarandi áhættuþáttum: Aldur ≥ 75 ára eða á aldrinum 55 til 74 ára og annaðhvort með sykursýki sem krafðist lyfjameðferðar eða höfðu áður fengið hjartadrep sem var skráð eða með skráðan kransæðasjúkdóm; höfðu fengið meðferð við háprýstingi; höfðu áður fengið heilablóðfall, skammvinna heilablóðþurrð (TIA) eða altækan blóðreka utan miðtaugakerfis (non-CNS systemic

embolus); starfstruflun í vinstri slegli með útfallsbroti vinstri slegils < 45%; eða með skráðan útæðasjúkdóm. Meðaltalið fyrir CHADS₂-stig var 2,0 (bil 0-6).

Meginviðmiðin fyrir útilokun sjúklinga frá þátttöku voru skráð ætissár innan síðustu sex mánaða; fyrri innankúpublæðing; veruleg blóðflagnafæð (blóðflögufjöldi < 50 x 10⁹/l); þörf á klópidógrel eða segavarnarlyfjum til inntöku; eða óþol fyrir öðru hvoru efnasambandinu.

Sjötíu og þrjár hundradshlutar (73%) sjúklinga sem tóku þátt í rannsókn ACTIVE-A gátu ekki tekið K-vítamínhemla vegna læknismats, vanhæfni til að fylgja eftirliti með INR (international normalised ratio), tilhneigingar til að detta eða áverka á höfði, eða sértækrar blæðingarhættu; hjá 26% sjúklinga byggðist ákvörðun læknisins á tregðu sjúklings til inntöku á K-vítamínhemlum.

Í sjúklingaþýðinu voru 41,8% konur. Meðalaldurinn var 71 ár og 41,6% sjúklinganna voru ≥ 75 ára. Alls fengu 23,0% sjúklinganna lyf við hjartsláttartruflunum, 52,1% fengu beta-blokka, 54,6% ACE-hemla og 25,4% statín.

Fjöldi sjúklinga sem náðu aðalendapunktinum (tíminn sem leið fram að fyrsta heilablóðfalli, hjartadrepri, altækum blóðreka utan miðtaugakerfis (non-CNS systemic embolus) eða dauðsfalli af völdum æðasjúkdóma) var 832 (22,1%) í hópnum sem fékk klópidógrel + acetylsalicýlsýru og 924 (24,4%) í hópnum sem fékk lyfleysu + acetylsalicýlsýru (hlutfallsleg áhættulækkun um 11,1%; 95% öryggisbil (CI) 2,4% til 19,1%; p = 0,013), einkum vegna mikillar lækkunar á tíðni heilablóðfalla. Heilablóðföll komu fram hjá 296 (7,8%) sjúklinga sem fengu klópidógrel + acetylsalicýlsýru og 408 (10,8%) sjúklinga sem fengu lyfleysu + acetylsalicýlsýru (hlutfallsleg áhættulækkun, 28,4%; 95% CI, 16,8% til 38,3%; p = 0,00001).

Börn

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

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

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

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

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

Dreifing

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

Umbrot

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 cýtókrom 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. Virka umbrotsefnið er aðallega myndað af CYP2C19 með hjálp nokkurra annarra CYP ensíma, þar á meðal CYP1A2, CYP2B6 og CYP3A4. Virka tíól-umbrotsefnið, sem hefur verið einangrað *in vitro*, binst hratt og óafturkræft við viðtaka blóðflagna og hamlar þannig samloðun blóðflagna.

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

Brotthvarf

Eftir inntöku á ^{14}C -merktu 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 millistigsumbrotsefnis 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 veldursvarar til fullkomlega virku umbroti, envirks umbrots, á meðan CYP2C19*2 og CYP2C19*3 samsætunar valda skertu umbrotihafa ekki áhrif. CYP2C19*2 og CYP2C19*3 samsætunar eru 85% meginuppistaðan af samsætum með skerta virkni hjá einstaklingum af hvítum mönnumkynstofni (85%) og 99% hjá Asíubúum (99%) með lélegt umbrot. Aðrar samsætur sem tengjast tengdar skertu eða engu umbroti eru sjaldgæfari m.a. CYP2C19*4, *5, *6, *7, og *8 en þær eru almennt sjaldgæfari. Í töflunni hér á eftir er birt tíðni algengra CYP2C19 svipgerða og arfgerða. 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.

Hingað til hafa áhrif CYP2C19 arfgerðar á lyfhrif virks umbrotsefnis klópidógreis verið metin hjá 227 einstaklingum í 7 birtum rannsóknum. Skert CYP2C19 umbrot, hjá einstaklingum með umbrot í meðallagi eða lítið umbrot, lækkuðu C_{max} og AUC virka umbrotsefnisins um 30-50% í kjölfar 300 mg eða 600 mg hleðsluskammts og 75 mg viðhaldsskammts. Minni útsetning fyrir virku umbrotsefni leiðir til minni hömlunar blóðflagna eða aukinnar virkni þeirra blóðflagna sem ekki verða fyrir áhrifum. Hingað til hefur minni blóðsegahemlandi viðbrögðum við klópidógrei verið lýst hjá einstaklingum með umbrot í meðallagi eða lítil, í 21 birtri rannsókn með 4.520 einstaklingum. Hlutfallslegur munur á

blóðsegahemlandi viðbrögðum milli arfgerðarhópa er breytilegur milli rannsókna en það fer eftir þeim aðferðum sem notaðar voru til að meta viðbrögðin, en hann er yfirleitt meiri en 30%.

Tengslin milli CYP2C19 arfgerðar og árangurs klópídógrei meðferðar voru metin eftir á, með greiningu á 2 klínískum rannsóknum (undirransóknum CLARITY [n = 465] og TRITON-TIMI 38 [n = 1.477]) og 5 rannsóknum á skilgreindum rannsóknarhópum (cohort) (n = 6.489 í heild). Í CLARITY og einni af rannsóknunum á skilgreindu hópunum (n = 765; Trenk) var ekki marktækur munur á hjarta- og æðatilfellum eftir arfgerðum. Í víxlransókn hjá 40 heilbrigðum sjálfboðaliðum, sem skipt var í fjóra 10 manna hópa eftir virkni CYP2C19 umbrots (ofurhrott, verulegt, í meðallagi og lélegt), var lagt mat á lyfjahvörf og blóðflagnasvörun við meðferð með 300 mg af klópídógrei 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 og í meðallagi 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 klópídógrei 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 klópídógrei hafa ekki verið metin í framsýnum, slembiröðuðum samanburðarrannsóknum. Nokkrar afturvirkar greiningar hafa verið gerðar til þess að meta áhrifin hjá sjúklingum með þekkta arfgerð, sem voru meðhöndlaðir með klópídógrei: CURE (n = 2.721), CHARISMA (n = 2.428), CLARITY-TIMI 28 (n = 227), TRITON-TIMI 38 (n = 1.477), og jafnframt á nokkrum birtum hóprannsóknum.

Í TRITON-TIMI 38 og þremur af rannsóknunum á skilgreindu hópunum (n = 3.516; hóprannsóknunum (Collet, Sibbing, Giusti), höfðu sjúklingar) var rannsóknarþýðið sem var annaðhvort með skert umbrot (í meðallagi og lítið, samanlagt)mikið umbrot eða lélegt umbrot, með hærri tíðni hjarta- og æðatilfella (dauði, hjartadrep og heillaslagheilablóðfall) eða segamyndunar í stoðneti, en sjúklingar með ítarlegt umbrot. Í fimmtu rannsókninni á skilgreindu rannsóknarhópunum (n = 2.208; Simon) sást hærri tíðni eingöngu hjá einstaklingum með lítið 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 rannsóknum CURE, CLARITY, ACTIVE-A og einni af hóprannsóknunum (Trenk) sáust engin merki um aukna tíðni tilvika sem byggðust á umbrotsvirkni.

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

Sérstakir hópar

Lyfjahvörf virks umbrotsefnis klópidógreis eru ekki þekkt í eftirfarandi sérstöku hópum.

Skert nýrnastarfsemi

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

Skert lifrastarfsemi

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

Kynþáttur

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

5.3 Forklínískar upplýsingar

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

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

Þegar klópidógrei 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 sólarhring (sem er a.m.k. 25 föld sú þéttni sem fram kemur hjá mönnum sem fá klíníska skammtinn 75 mg/sólarhring).

Klópidógrei hefur verið prófað í margvíslegum *in vitro* og *in vivo* rannsóknum á eituráhrifum á erfðaefni og sýndi engin eituráhrif. Klópidógrei hafði engin áhrif á frjósemi hjá karl- eða kvenkyns rottum og olli hvorki vansköpun hjá rottum né kanínum. Þegar klópidógrei var gefið mjólkandi rottum olli það vægri seinkun á þroska afkvæmisins. Sértekar lyfjahvarfarannsóknir framkvæmdar með geislamerktu klópidógrei hafa sýnt að upphafsefnið eða umbrotsefni þess eru skilin út í mjólk. Því er ekki hægt að útiloka bein áhrif (væg eitrun) eða óbein áhrif (vont bragð af mjólkinni).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni:

Örkristallaður sellulósi

Vatnsfrítt kísiltvíoxíðKrospóvídón (tegund A)

Makrógól 6000

Hert laxerolía

Filmuhúð:

Pólývínýlalkóhól

Títantvíoxíð (E171)

Rautt járnnoxíð (E172)

Gult járnnoxíð (E172)

Talkúm

Makrógól 3000 (pólýtýlenglýkól)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka og ljósi.

6.5 Gerð íláts og innihald

OPA/ál/PVC-ál þynnur sem innihalda 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90 og 100 filmuhúðaðar töflur í öskju. Karton með dagatalsþynnum úr OPA/Al/PVC-Al, sem innihalda 7, 14, 28, 56, 84 filmuhúðaðar töflur. Karton með rifgötuðum stakskammtaþynnum úr OPA/Al/PVC-Al, sem innihalda 30x1 og 50x1 filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Taw Pharma (Ireland) Limited
104 Lower Baggot Street
Dublin 2
Írland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/09/559/001-016/IS

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 21 september 2009

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 22 maí 2014

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

DD. mánuður ÁÁÁÁ

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

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

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 heimilisföng framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

TAD Pharma GmbH
Heinz-Lohmann-Straße 5
27472 Cuxhaven
Þýskaland

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

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

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

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

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

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

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Á ekki við.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Clopidogrel Taw Pharma 75 mg filmhúðaðar töflur

klópídógrei

2. VIRK(T) EFNI

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

3. HJÁLPAEFNI

Það inniheldur einnig herta laxerolíu.

Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

7 filmhúðaðar töflur

14 filmhúðaðar töflur

28 filmhúðaðar töflur

30 filmhúðaðar töflur

30x1 filmhúðaðar töflur

50 filmhúðaðar töflur

50x1 filmhúðaðar töflur

56 filmhúðaðar töflur

84 filmhúðaðar töflur

90 filmhúðaðar töflur

100 filmhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka og ljósi.

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

Taw Pharma (Ireland) Limited
104 Lower Baggot Street
Dublin 2
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

7 filmuhúðaðar töflur: EU/1/09/559/001/IS
14 filmuhúðaðar töflur: EU/1/09/559/002/IS
28 filmuhúðaðar töflur: EU/1/09/559/003/IS
30 filmuhúðaðar töflur: EU/1/09/559/004/IS
50 filmuhúðaðar töflur: EU/1/09/559/005/IS
56 filmuhúðaðar töflur: EU/1/09/559/006/IS
84 filmuhúðaðar töflur: EU/1/09/559/007/IS
90 filmuhúðaðar töflur: EU/1/09/559/008/IS
100 filmuhúðaðar töflur: EU/1/09/559/009/IS
30x1 filmuhúðaðar töflur: EU/1/09/559/010
50x1 filmuhúðaðar töflur: EU/1/09/559/011
7 filmuhúðaðar töflur - dagatalsþynna: EU/1/09/559/012
14 filmuhúðaðar töflur - dagatalsþynna: EU/1/09/559/013
28 filmuhúðaðar töflur - dagatalsþynna: EU/1/09/559/014
56 filmuhúðaðar töflur - dagatalsþynna: EU/1/09/559/015
84 filmuhúðaðar töflur - dagatalsþynna: EU/1/09/559/016

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Clopidogrel Taw Pharma 75 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNNA KARTON MEÐ 7, 14, 28, 30, 30x1,50, 50x1, 56, 84, 90 og 100**

1. HEITI LYFS

Clopidogrel Taw Pharma 75 mg filmuhúðaðar töflur

klópídógrei

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Taw Pharma (Ireland) Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNNA KARTON MEÐ 7, 14, 28, 56 og 84**

1. HEITI LYFS

Clopidogrel Taw Pharma 75 mg filmhúðaðar töflur

klópídógrei

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Taw Pharma (Ireland) Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

Mán
Þri
Mið
Fim
Fös
Lau
Sun

Vika 1

Vika 2 (fyrir karton sem innihalda 14, 28, 56, 84 filmhúðaðar töflur)

Vika 3 (fyrir karton sem innihalda 28, 56, 84 filmhúðaðar töflur)

Vika 4 (fyrir karton sem innihalda 28, 56, 84 filmhúðaðar töflur)

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Clopidogrel Taw Pharma 75 mg filmuhúðaðar töflur klópídórel

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

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

1. Upplýsingar um Clopidogrel Taw Pharma og við hverju það er notað

Clopidogrel Taw Pharma inniheldur klópídórel og tilheyrir flokki lyfja sem hindra samloðun blóðflagna. Blóðflögur eru mjög smáar agnir í blóðinu, em 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 Taw Pharma er tekið af fullorðnum til þess að koma í veg fyrir að blóðkókkur (blóðsegi) myndist í kölluðum æðum (slagæðum), en það ferli er þekkt sem segamyndun vegna æðakölkunar og getur leitt til áfalla af völdum æðakölkunar (svo sem heilablóðfalls, hjartaáfalls eða dauða).

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

- þú ert með ástand sem nefnist slagæðakölkun (einnig þekkt sem segamyndun vegna æðakölkunar) og
- þú hefur áður fengið hjartaáfall, heilablóðfall eða þjáist af ástandi þekktu sem útlægur slagæðasjúkdómur, eða
- þú hefur fengið alvarlega gerð af brjóstverk sem kallast „hvikul hjartaöng“ eða „hjartadrep“ (hjartaáfall). Til að meðhöndla sjúkdóminn getur verið að læknirinn hafi komið stöðneti fyrir í stífluðu eða þrengdu slagæðinni til að endurheimta virkt blóðflæði. Læknirinn gæti einnig gefið þér acetylsalicylsýru (efni sem er til staðar í mörgum lyfjum sem notuð eru til að lina verki og lækka hita auk þess að koma í veg fyrir blóðstorknun).
- þú hefur fengið einkenni heilablóðfalls sem hverfa á skömmum tíma (einnig þekkt sem skammvinnt blóðþurrðarkast) eða minniháttar heilablóðþurrð. Læknirinn gæti einnig gefið þér acetylsalicylsýru fyrstu 24 klukkustundirnar.
- þú ert með óreglulegan hjartslátt, sjúkdóm sem nefnist „gáttatif“ og ert ófær um að taka lyf sem kallast „segavarnarlyf til inntöku“ (K-vítamínhemlar) sem koma í veg fyrir að nýir blóðtappar myndist og hindrar að þeir blóðtappar sem eru til staðar stækki. Þú ættir að hafa fengið upplýsingar um að segavarnarlyf til inntöku séu áhrifaríkari en acetylsalicylsýra eða samhliða notkun á Clopidogrel Taw Pharma og acetylsalicylsýru til að meðhöndla sjúkdóminn. Ef þú getur ekki tekið inn segavarnarlyf til inntöku og ert ekki í áhættu fyrir meiriháttar blæðingu ætti læknirinn að hafa ávísað þér Clopidogrel Taw Pharma ásamt acetylsalicylsýru.

2. Áður en byrjað er að nota Clopidogrel Taw Pharma

Ekki má nota Clopidogrel Taw Pharma:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir klópidógreli 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 Taw Pharma.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Segðu læknum frá því áður en þú tekur Clopidogrel Taw Pharma ef eitthvað af neðantöldu á við um þig:

- 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 sjö daga
- ef þú hefur fengið blóðtappa í heilaslagað (blóðþurrð) á undangengnum sjö dögum
- ef þú ert með nýrna- eða lifrarsjúkdóm
- ef þú hefur fengið ofnæmi eða ofnæmisviðbrögð við einhverju lyfi við sjúkdómnum
- ef þú ert með sögu um heilablæðingu án höfuðáverka.

Meðan á Clopidogrel Taw Pharma meðferð stendur:

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

Börn og unglingar

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

Notkun annarra lyfja samhliða Clopidogrel Taw Pharma

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 Taw Pharma og öfugt.

Þú skalt sérstaklega segja læknum frá því ef þú tekur:

- lyf sem auka blæðingarhættu, svo sem:
 - segavarnarlyf til inntöku, lyf sem notuð eru til þess að minnka blóðstorknun,
 - bólgueyðandi gigtarlyf, venjulega notuð til þess að meðhöndla sársauka og/eða bólgusjúkdóma í vöðvum og liðum,
 - heparín eða annað stungulyf sem er notað til þess að draga úr blóðstorknun,
 - ticlopidín, annað lyf sem hindrar samloðun blóðflagna,

- sértækan serótónín-endurupptökuhemil (SSRI) (þar á meðal, en ekki einskorðað við, fluoxetin og fluvoxamin), lyf sem eru vanalega notuð við þunglyndi,
- rífampicín (notað við alvarlegum sýkingum)
- omeprazol eða esomeprazol, lyf við óþægindum í maga,
- fluconazol eða voriconazol, lyf við sveppasýkingum,
- efavirenz, eða önnur andretróveirulyf (notuð til meðferðar á HIV sýkingu),
- carbamazepin, lyf við sumum tegundum flogaveiki,
- moklóbemíð, lyf við þunglyndi,
- repaglíníð, lyf við sykursýki,
- paclitaxel, lyf við krabbameini,
- ópíóíða þegar þú ert á meðferð með klópídógreli. Þú skalt láta lækinn vita áður en ópíóíðum er ávísað (notað við verulegum verkjum),
- rosuvastatín (notað til að lækka kólesterólgiði).

Ef þú hefur fengið alvarlegan brjóstverk (hvikul hjartaöng eða hjartaáfall), fengið skammvinnt blóðþurrðarkast eða minniháttar heilablóðþurrð, verður þér hugsanlega ávísað Clopidogrel Taw Pharma samhliða acetylsalicylsýru, sem er efni sem er til staðar í mörgum lyfjum sem notuð eru til að lina verki og lækka hita. Notkun acetylsalicylsýru öðru hverju (ekki meira en 1.000 mg á sólarhring), ætti almennt ekki að valda vandræðum, en langvarandi notkun við aðrar aðstæður á að ræða við lækinn.

Notkun Clopidogrel Taw Pharma með mat eða drykk

Clopidogrel Taw Pharma 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 Taw Pharma. Ef þú verður barnshafandi á meðan þú tekur Clopidogrel Taw Pharma skaltu tafarlaust ráðfæra þig við lækinn, því það er ekki ráðlegt að taka inn klópídógreli á meðgöngu.

Konur sem hafa barn á brjósti mega ekki nota lyfið.

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

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

Akstur og notkun véla

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

Clopidogrel Taw Pharma inniheldur herta laxerolíu

Þetta getur valdið ógleði eða niðurgangi.

3. Hvernig nota á Clopidogrel Taw Pharma

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, þar með talið fyrir sjúklinga með gáttatif (óreglulegur hjartsláttur), er ein 75 mg tafla af Clopidogrel Taw Pharma á sólarhring til inntöku með eða án matar, á sama tíma dag hvern.

Ef þú hefur fundið fyrir verulegum verk fyrir brjósti (hvikul hjartaöng eða hjartaáfall) getur verið að lækinn gefi þér 300 mg eða 600 mg af Clopidogrel Taw Pharma (eina eða tvær 300 mg töflur eða

fjórar eða átta 75 mg töflur) í eitt skipti við upphaf meðferðar. Eftir það er ráðlagður skammtur ein 75 mg tafla af Clopidogrel Taw Pharma á sólarhring eins og lýst er hér að ofan.

Ef þú hefur fengið einkenni heilablóðfalls sem hverfa á skömmum tíma (einnig þekkt sem skammvinnt blóðþurrðarkast) eða minniháttar heilablóðþurrð, gæti lækurinn gefið þér 300 mg af Clopidogrel Taw Pharma (eina 300 mg töflu eða fjórar 75 mg töflur) einu sinni í byrjun meðferðar. Eftir það er ráðlagður skammtur ein 75 mg tafla af Clopidogrel Taw Pharma á dag eins og lýst er hér fyrir ofan ásamt acetylsalicylsýru í 3 vikur. Eftir það ávísar lækurinn annaðhvort Clopidogrel Taw Pharma eingöngu eða acetylsalicylsýru eingöngu.

Þú skalt taka Clopidogrel Taw Pharma meðan lækurinn heldur áfram að ávísa því.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Hafðu samband við lækurinn eða næsta sjúkrahús vegna aukinnar blæðingarhættu.

Ef gleymist að taka Clopidogrel Taw Pharma

Ef þú gleymir að taka Clopidogrel Taw Pharma 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.

Þú getur fylgst með því hvaða dag þú tókst síðast töflu af Clopidogrel Taw Pharma með því að skoða vikudagana sem prentaðir eru á þynnuna. Þetta á við fyrir pakkningastærðirnar 7, 14, 28, 56 og 84 töflur (dagatalsþynnur).

Ef hætt er að nota Clopidogrel Taw Pharma

Stöðvaðu ekki meðferðina nema lækurinn segir þér að gera það. Hafðu samband við lækurinn 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 lækurinn ef þú færð:

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

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

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

Ef þú færð langvinnar blæðingar þegar þú tekur Clopidogrel Taw Pharma

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. Yfirleitt 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 eru:

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

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

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):
Svimi, brjóstastækkun hjá karlmönnum.

Aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 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 yfirliði), þroti í munni, blöðrur á húð, húðofnæmi, særindi í munni (munnbólga) lækkun blóðþrýstings, rugl, ofskynjanir, liðverkir, vöðvaverkir, breytt bragðskyn eða bragðleysi.

Aukaverkanir þar sem tíðni er ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum):
Ofnæmisviðbrögð með brjóst- eða kviðverkjum, þrálát einkenni lágs blóðsykurs.

Þessu til viðbótar getur verið að lækningin 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 Taw Pharma

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

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

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka og ljósi.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir 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 Taw Pharma inniheldur

Virka innihaldsefnið er klópídórel. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 75 mg af klópídórel (sem hýdróklóríð).

Önnur innihaldsefni eru:

- Töflukjarni: örkristallaður sellulósi, vatnsfrí kísilkvoða, króspóvídón (tegund A), makrógól 6000, hert laxerolía (sjá kafla 2 „Clopidogrel Taw Pharma inniheldur herta laxerolíu“)
- Filmuhúðinni: pólývínýlalkóhól, útantvíoxíð (E171), rautt járnnoxíð (E172), gult járnnoxíð (E172), talkúm og makrógól 3000.

Lýsing á útliti Clopidogrel Taw Pharma og pakkningastærðir

Filmuhúðuðu töflurnar eru bleikar, kringlóttar og tvíkúptar.

Fáanlegar eru öskjur sem innihalda 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90 og 100 filmuhúðaðar töflur í þynnum.

Karton með 7, 14, 28, 56, 84 filmuhúðuðum töflum í dagatalsþynnum eru fáanleg.

Karton með 30x1 og 50x1 filmuhúðaðri töflu í rifgötuðum stakskammtaþynnum eru fáanleg.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

Taw Pharma (Ireland) Limited

104 Lower Baggot Street

Dublin 2

Írland

Framleiðendur

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

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Þýskaland

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

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Mylan Healthcare UAB

Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

(Belgique/Belgien)

Ceská republika

Mylan Healthcare CZ s.r.o.

Tel: +420 222 004 400

Magyarország

Mylan EPD Kft

Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viartis ApS

Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viartis Healthcare GmbH

Tel: + 49 800 0700 800

Nederland

Mylan B.V

Tel: + 31 (0) 20 426 3300

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH Eesti

filiaal

Tel: + 372 6363 052

Norge

Viartis AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ

Τηλ: +30 210 993 6410

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH

Tel: +43 1 416 24 18

España

Viartis Pharmaceuticals, S.L

Tel: + 34 900 102 712

Polska

Mylan Healthcare Sp.z.o.o

Tel: +48 22 546 64 00

France

Viartis Santé

Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Mylan Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Mylan Ireland Limited

Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Italia

Mylan Italia S.r.l.

Tel: + 39/02-612 46921

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd

Τηλ: +357 2220 7700

Latvija

Mylan Healthcare SIA

Tel: +371 676 055 80

Portugal

Mylan, Lda.

Tel: + 351 21 412 72 56

România

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Mylan Healthcare d.o.o.

Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viartis Slovakia s.r.o

Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viartis OY

Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viartis AB

Tel: + (0)8 630 19 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited

Tel: +353 18711600

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu

<http://www.ema.europa.eu>. Þar eru líka tenglar á aðrar heimasíður um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.

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