

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/75 mg filmhúðaðar töflur

2. VIRK INNIHALDSEFNI OG STYRKLEIKAR

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 75 mg af klópídógreli (sem hýdrógensúlfat) og 75 mg af acetýlsalicýlsýru.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 102,6 mg af laktósa (sem laktósa einhýdrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmhúðuð tafla.

Gular, hylkislega filmhúðaðar töflur. Töflurnar eru 14,0 mm á lengd og 6,8 mm á breidd

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva er ætlað til að koma í veg fyrir æðastíflur hjá fullorðnum sjúklingum sem taka bæði klópídógreli og acetýlsalicýlsýru.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva er samsett lyf með staðlaða skammta fyrir framhaldsmeðferð þegar um er að ræða:

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

Vinsamlegast sjá kafla 5.1 fyrir frekari upplýsingar.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Fullorðnir og aldraðir

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

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva á að gefa eftir upphaf meðferðar með klópídógreli og acetýlsalicýlsýru sitt í hvoru lagi.

- *Hjá sjúklingum með brátt kransæðaheilkenni án ST-hækkunar* (hvikula hjartaöng eða hjartadrep án Q-takka-myndunar): Kjör lengd meðferðar hefur ekki verið formlega staðfest. Klínískar rannsóknarniðurstöður styðja allt að 12 mánaða notkun og hámarksávinningur sást eftir 3 mánuði (sjá kafla 5.1). Ef notkun á samsetningu klópídógrels og acetýlsalicýlsýru er hætt getur verið að sjúklingar hafi hag af að halda áfram meðferð með einu blóðflöguvirku lyfi.
- *Hjá sjúklingum með brátt hjartadrep með ST-hækkun*: Hefja skal meðferð eins fljótt og hægt er eftir að einkenni koma fram og halda meðferð áfram í að minnsta kosti 4 vikur. Kostir samsettrar meðferðar klópídógrels með acetýlsalicýlsýru í meira en 4 vikur hafa ekki verið rannsakaðir hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 5.1). Ef notkun á samsetningu klópídógrels og

acetýlsalicýlsýru er hætt getur verið að sjúklingar hafi hag af að halda áfram meðferð með einu blóðflöguvirku lyfi.

Ef gleymist að taka skammt:

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

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun klópídógreis og acetýlsalicýlsýru hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára. Notkun á samsetningu klópídógreis og acetýlsalicýlsýru hjá börnum er ekki ráðlögð.

Skert nýrnastarfsemi

Samsetningu klópídógreis og acetýlsalicýlsýru má ekki nota hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.3). Takmörkuð reynsla er af notkun lyfsins hjá sjúklingum með væga eða í meðallagi skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4). Því skal gæta varúðar við notkun á samsetningu klópídógreis og acetýlsalicýlsýru hjá þessum sjúklingum.

Skert lifrastarfsemi

Samsetningu klópídógreis og acetýlsalicýlsýru má ekki að nota hjá sjúklingum með verulega skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 4.3). Takmörkuð reynsla er af notkun lyfsins hjá sjúklingum með í meðallagi skerta lifrastarfsemi sem geta haft blæðingahneigð (sjá kafla 4.4). Því skal gæta varúðar við notkun á samsetningu klópídógreis og acetýlsalicýlsýru hjá þessum sjúklingum.

Lyfjagjöf

Til inntöku

Má gefa með eða án matar.

4.3 Frábendingar

Á grundvelli beggja virku efnanna í lyfinu má ekki nota samsetningu klópídógreis og acetýlsalicýlsýru þegar um er að ræða:

- Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 2 eða kafla 6.1.
- Verulega skerta lifrastarfsemi.
- Virka blæðingu vegna sjúkdóms t.d. magasárs eða blæðingar innan höfuðkúpu.

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

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

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Blæðingar og blóðsjúkdómar

Vegna hættu á blæðingu og aukaverkunum tengdum blóði meðan á meðferð stendur skal strax íhuga að gera blóðmælingu og/eða önnur viðeigandi próf hvenær sem klínísk einkenni koma fram sem benda til blæðinga (sjá kafla 4.8). Þar sem um er að ræða tvö blóðflöguvirk lyf, skal nota samsetningu klópídógreis og acetýlsalicýlsýru með varúð hjá sjúklingum sem geta verið í hættu vegna blæðinga eftir slys, skurðaðgerð eða sjúkdóma og hjá sjúklingum á meðferð með öðrum bólgueyðandi gigtarlyfjum, þar með talið Cox-2 hemlum, heparíni, glýkóprótein IIb/IIIa hemlum, sérhæfðum

serótónín endurupptöku hemlum (SSRI) eða segaleysandi lyfjum. 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 á samsetningu klópídógrels og acetýlsalicýlsýru og segavarnarlyfja til inntöku er ekki ráðlögð þar sem blæðingar gætu orðið meiri (sjá kafla 4.5).

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

Samsetning klópídógrels og acetýlsalicýlsýru lengir blæðingartíma og skal nota lyfið með varúð hjá sjúklingum sem hafa sár sem hafa tilhneigingu til að blæða (einkum sár í meltingarvegi og augum).

Sjúklingar skulu upplýstir um að það gæti tekið lengri tíma fyrir blæðingu að stöðvast þegar þeir taka samsetningu klópídógrels og acetýlsalicýlsýru og að þeir skuli láta lækinn vita verði þeir varir við óvenjulegar blæðingar (m.t.t. staðsetningar eða tímalengdar).

Purpuri með segamyndun og fækkun blóðflagna (TTP)

Örsjaldan hefur verið lýst purpura með segamyndun og fækkun blóðflagna (TTP) eftir notkun klópídógrels, 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, skerðingu á nýrnastarfsemi eða sótthita. TTP er hugsanlega lífshættulegt ástand sem þarfnast tafarlausrar meðferðar þ.á m. plasmatöku (plasmapheresis).

Áunnin dreyrasýki

Greint hefur verið frá áunninni dreyrasýki í kjölfar notkunar klópídógrels. Hafa skal áunna dreyrasýki 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 dreyrasýki á að vera í umsjá sérfræðinga og hætta skal notkun klópídógrels/acetýlsalicýlsýru.

Nýleg skammvinn heilablóðþurrð eða heilablóðfall

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

Cýtókróm P450 2C19 (CYP2C19)

Lyfjaerfðafræði: Hjá sjúklingum með lélegt CYP2C19 umbrot myndast minna af virku umbrotsefni klópídógrels þegar 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 CYP2C19 arfgerð sjúklinga.

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 klópídógrels. Óvíst er hvort þessi milliverkun hafi klíníska þýðingu. Sem varúðarráðstöfun er því ekki mælt með samhliða notkun öflugra eða í meðallagi öflugra CYP2C19 hemla (sjá lista yfir lyf sem hamla CYP2C19 í kafla 4.5, sjá einnig kafla 5.2).

Víxlviðbrögð meðal tienópýridína

Meta skal sjúklinga með tilliti til sögu um ofnæmi fyrir tienópýridínum (svo sem ticlopidini og prasugreli) þar sem greint hefur verið frá víxlviðbrögðum meðal tienópýridína (sjá kafla 4.8). Tienópýridín geta valdið allt frá vægum til alvarlegra ofnæmisviðbragða, svo sem útbrotum, ofnæmisbjúg eða blóðfræðilegum víxlviðbrögðum eins og blóðflagnafæð og dauðfyrningafæð. Sjúklingar sem hafa einhvern tíma fengið ofnæmisviðbrögð og/eða blóðfræðileg viðbrögð við einu

tíenópýridíní eru í aukinni hættu á sömu eða öðrum viðbrögðum við öðru tíenópýridíní. Ráðlagt er að fylgjast með sjúklingum með þekkt ofnæmi fyrir tíenópýridíninum með tilliti til ofnæmiseinkenna við klópídógreli á meðan meðferð stendur.

Vegna acetylsalicylsýru skal gæta varúðar:

- hjá sjúklingum með sögu um astma eða ofnæmissjúkdóma þar sem þeir eru í meiri hættu á að fá ofnæmisviðbrögð
- hjá sjúklingum með þvagsýrugigt þar sem litlir skammtar af acetylsalicylsýru auka þéttni úrats
- hjá börnum yngri en 18 ára, hugsanlega eru tengsl milli acetylsalicylsýru og Reyes heilkennis. Reyes heilkenni er mjög sjaldgæfur sjúkdómur sem getur verið lífshættulegur.

Meltingarvegur

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

Hjálparefni

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

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Segavarnarlyf til inntöku

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

Glýkóprótein IIb/IIIa hemlar

Samsetningu klópídógreis og acetylsalicylsýru skal notað með varúð hjá sjúklingum sem þarfnast samhliða gjafar glýkóprótein IIb/IIIa hemla (sjá kafla 4.4).

Heparín

Í klínískri rannsókn á heilbrigðum einstaklingum varð klópídógreli gjöf ekki til þess að breyta þyrfti skammti heparíns né breytti hún áhrifum heparíns á storknun. Gjöf heparíns samhliða klópídógreli hafði engin áhrif á hömlun klópídógreis á blóðflagnasamloðun. Milliverkanir lyfhrifa eru mögulegar milli samsetningar klópídógreis og acetylsalicylsýru 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 klópídógreis samhliða segaleysandi lyfjum sem eru eða eru ekki fibrínsértæk og heparínur var metin hjá sjúklingum með brátt hjartadrep. Tíðni klínískt marktækra blæðinga var svipuð og þegar segaleysandi lyf og heparín eru notuð samhliða acetylsalicylsýru (sjá kafla 4.8). Ekki hefur verið formlega sýnt fram á öryggi samhliða notkunar á samsetningu klópídógreis og acetylsalicylsýru og annarra segaleysandi lyfja og skal framkvæma með varúð (sjá kafla 4.4).

Bólqueyðandi gigtarlyf (NSAID)

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

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

Sérhæfðir serótónín endurupptöku hemlar (SSRI)

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

Önnur samhliða meðferð með klópídógrei

Þar sem klópídógrei er umbrotið í virka umbrotsefnið að hluta fyrir tilstilli CYP2C19 má búast við að notkun lyfja sem hamla virkni þessa ensíms leiði til skerts styrks af virku umbrotsefni klópídógreis. 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 hamla CYP2C19 eru meðal annarra omeprazol og esomeprazol, fluvoxamin, fluoxetin, moclobemid, voriconazol, fluconazol, ticlopidin, ciprofloxacin, cimetidin, carbamazepin, oxcabazepin og chloramphenicol.

Prótónupumpuhemlar(PPI)

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

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

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

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

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

Önnur lyf. Margar aðrar klínískar rannsóknir hafa verið gerðar á samhliða gjöf klópídógreis og annarra lyfja til þess að greina hvort hún hafi áhrif á lyfhrif eða lyfjahvörf. Þegar klópídógrei 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 klópídógrei, hafði ekki marktæk áhrif á lyfhrif klópídógreis.

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

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

Önnur samhliða meðferð með acetylsalicýlsýru

Greint hefur verið frá milliverkunum eftirtalinna lyfja og acetýlsalicýlsýru:

Þvagsýrugigtarlyf (*benzbrómarón, próbenesíð, súlfínýrazón*)

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

Metótrexat

Vegna acetýlsalicýlsýru skal nota metótrexat í skömmtum sem eru stærri en 20 mg/viku með varúð samhliða samsetningu klópídógreis og acetýlsalicýlsýru þar sem það getur dregið úr úthreinsun metótrexats um nýru, sem getur valdið eiturveikunum á beinmergi.

Aðrar milliverkanir við acetýlsalicýlsýru

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

Aðrar milliverkanir við klópídógrei og acetýlsalicýlsýru

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

Fyrir utan ofangreindar sértækar upplýsingar um lyfjamilliverkanir hafa rannsóknir á milliverkunum milli samsetningar klópídógreis og acetýlsalicýlsýru og ýmissa lyfja, sem algengt er að gefa sjúklingum með segamyndun af völdum æðakölkunarsjúkdóma, ekki verið gerðar.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engin klínísk gögn liggja fyrir um notkun á samsetningu klópídógreis og acetýlsalicýlsýru á meðgöngu. Ekki má nota samsetningu klópídógreis og acetýlsalicýlsýru á fyrstu tveimur þriðjungum meðgöngu nema meðferð með klópídógrei/acetýlsalicýlsýru sé nauðsynleg vegna klíníks ástands konunnar.

Þar sem samsetning klópídógreis og acetýlsalicýlsýru inniheldur acetýlsalicýlsýru má ekki að nota það á síðasta þriðjungi meðgöngu.

Klópídógrei:

Þar sem engar klínískar upplýsingar um notkun klópídógreis á meðgöngu liggja fyrir er mælt með þeirri varúðarráðstöfun að nota ekki klópídógrei á meðgöngu.

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

Acetýlsalicýlsýra:

Litlir skammtar (allt að 100 mg/sólahring):

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

Skammtar 100-500 mg/sólahring:

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

Skammtar 500 mg/sólahring og stærri:

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

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

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

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort klópídógrel skilst út í brjóstamjólk. Dýrarrannsóknir hafa sýnt að klópídógrel skilst út í brjóstamjólk. Þekkt er að acetýlsalicýlsýra skilst út í takmörkuðu magni í brjóstamjólk. Hætta skal brjóstagjöf meðan á meðferð með samsetningu klópídógreis og acetýlsalicýlsýru stendur.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif samsetningar klópídógreis og acetýlsalicýlsýru á frjósemi. Dýrarrannsóknir hafa sýnt að klópídógrel hefur ekki áhrif á frjósemi. Ekki er vitað hvort acetýlsalicýlsýra hefur áhrif á frjósemi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Samsetning klópídógreis og acetýlsalicýlsýru hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

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

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

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

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

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

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

Samantekt á aukaverkunum, sett upp í töflu

Aukaverkanir sem komu fyrir við notkun klópídógreis eingöngu, acetýlsalicýlsýru eingöngu* eða klópídógreis ásamt acetýlsalicýlsýru í klínískum rannsóknum eða sem greint var frá af sjálfsdáðum eru talðar 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 talðar upp fyrst.

Líffæraflokkur	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir, tíðni ekki þekkt
Blóð og eitlar		Blóðflagnafæð, hvítfrumnafæð, eósíníklafjöld	Hlutleysis-kyrningafæð þ.m.t. veruleg hlutleysis-kyrningafæð	Purpuri með segamyndun og fækkun blóðflagna (TTP) (sjá kafla 4.4), vanmyndunarblóðleysi, blóðfrumnafæð, kyrningahrap, veruleg blóðflagnafæð, kyrningafæð, blóðleysi, áunnin dreyrasyki A,
Ónæmiskerfi				Bráðafnæmislost*, Sermissótt, bráðafnæmislík viðbrögð, versnun einkenna fæðufnæmis*, kross-ofnæmi meðal tíenópýridína (svo sem ticlopidin, prasugrel) (sjá kafla 4.4)*,
Efnaskipti og næring				Blóðsykurslækkun*, þvagsýrugigt* (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		Bragðtruflanir
Augu		Augnblæðingar (í táru, augum, sjónu)		
Eyru og vöndurhús			Svimi	Heyrnartap* eða eyrnasuð*
Æðar	Margúll			Alvarlegar blæðingar, blæðingar skurðsárum, æðabólga, lágur blóðbrýstingur
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Blóðnasir			Blæðingar í öndunarvegi (blóðhósti, lungnablæðing), berkjukrampi, millivefslungnabólga, lungnabjúgur, sem ekki tengist hjarta (non-cardiogenic), vegna langvarandi notkunar og í tengslum við ofnæmisviðbrögð vegna acetylsalicylsýru*, eósínófil lungnabólga.

Lífæraflokkur	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir, tíðni ekki þekkt
Meltingarfæri	Blæðingar í meltingarfærum, niðurgangur, kviðverkir, meltingartruflanir	Maga- og skeifugarnarsár, magabólga, uppköst, ógleði, hægðatregða, vindgangur	Blæðingar aftan skinu	Banvænar blæðingar í meltingarvegi og aftan skinu, brisbólga, sár/rof í maga og skeifurgörn*, ristilbólga (þar með talin sáraristilbólga og eitilfrumuristilbólga), einkenni frá efri hluta meltingarveggar* t.d. magaverkur (sjá kafla 4.4), munnbólga.. Sjúkdómar í efri hluta meltingarveggar (vélindabólga, sáramyndun í vélinda, rof, magabólga með fleiðri, skeifugarnarbólga með fleiðri, sár/rof í maga/skeifugörn)*, sjúkdómar í neðri hluta meltingarveggar (sáramyndun í smágirni [ásgörn og dausgörn] og digurgirni [ristli og endaparmi], ristilbólga og rof í þörmum)* einkenni frá efri hluta meltingarveggar* eins og t.d. magaverkur (sjá kafla 4.4), þessum aukaverkunum í meltingarvegi sem eru vegna acetýlsalicýlsýru getur ýmist fylgt blæðing eða ekki, og þær geta komið fyrir við hvaða skammt af acetýlsalicýlsýru sem er og hjá sjúklingum með eða án viðvörunareinkenna eða fyrri sögu um alvarlega sjúkdóma í meltingarvegi*. Ristilbólga (þar með talin sáraristilbólga og eitilfrumuristilbólga)

Lífæraflokkur	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir, tíðni ekki þekkt
Lifur og gall				Bráð lifrabíln, lifrarskaði, aðallega í lifrarfrumum*, lifrabólga, hækkuð gildi lifrarensíma*, óeðlileg lifrarpróf
Húð og undirhúð	Marblettir	Útbrot, kláði, húðblæðingar (purpuri)		Blöðruhúðbólga (drep í húðþekju, Stevens Johnson heilkenni, regnbogaróði), ofsabjúgur, lyfjaofnæmi, útbrot af völdum lyfja með eosínískla fjöld og allækum einkennum (DRESS heilkenni), roðaútbrot eða skinnflagningsútbrot, ofsakláði, exem, flatskæningur,
Stoðkerfi og stoðvefur				Blæðingar í vöðvum og beinum (liðblæðingar), liðbólgur, liðverkir, vöðvaverkir.
Nýru og þvagfæri		Blóð í þvagi		Bráð nýrnabilun (sérstaklega hjá sjúklingum með undirliggjandi skerta nýrnastarfsemi, hjartabilun eða nýrnabólguheilkenni, eða eru samhliða á meðferð með þvagræsilyfjum)*, nýrnahnoðrabólga, hækkað kreatínín í blóði
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkómustað	Blæðing á stungustað			Sótthiti
Rannsóknarniðurstöður		Lengdur blæðingatími, fækkun hlutleysis-kyrninga og fækkun blóðflagna		

* Upplýsingar sem koma fram í gögnum um acetýlsalicýlsýru 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 Ofskömmtun

Ekki eru fyrirliggjandi upplýsingar um ofskömmtun á samsetningu klópídógrels og acetýlsalicýlsýru.

Klópídógreli: Ofskömmtun klópídógrels getur leitt til lengingar á blæðingartíma og þar með blæðinga. Íhuga skal viðeigandi meðferð ef blæðingar eiga sér stað.

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

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

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

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

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

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

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

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

Verkunarháttur

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

Lyfhrif

Endurteknir skammtar klópidógrels, 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.

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

Tilraunir benda til þess að íbúprófen geti hindrað verkun lágskammta af aspiríni á samloðun blóðflagna þegar þessi lyf gefin samhliða. Í einni rannsókn, þar sem stakur 400 mg skammtur af íbúprófeni var tekinn inn innan 8 klst fyrir eða innan 30 mín eftir skammt af aspiríni sem leysist strax upp (81 mg), kom fram skert verkun acetýlsalicýlsýru á myndun thromboxans eða samloðun blóðflagna. Þar sem gögnin eru takmörkuð og ekki fullvíst að hve miklu leyti hægt er að yfirfæra niðurstöður *ex vivo* rannsókna yfir á klínískar aðstæður, er þó líklega ekki hægt að leiða af þeim afgerandi niðurstöður hvað varðar áhrif reglulegrar töku íbúprófens og ekki talið líklegt að notkun íbúprófens öðru hverju hafi klíniska þýðingu.

Verkun og öryggi

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

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

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

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

Fjöldi sjúklinga sem fengu samsetta endapunktinn (dauðsfall vegna hjarta- og æðakerfis, hjartadrep, heilablóðfall eða erfiða blóðþurrð) var 1.035 (16,5%) í klópidógrei ásamt acetýlsalicýlsýru meðferðarhópnum og 1.187 (18,8%) í hópnum sem eingöngu fékk acetýlsalicýlsýru, 14% hlutfallsleg áhættulækkun (95% CI af 6%-21%; $p=0,0005$) fyrir klópidógrei ásamt acetýlsalicýlsýru meðhöndlaða hópinn. Þessi ávinningur fólst aðallega í tölfræðilega marktækri lækkun á tíðni hjartadreps [287 (4,6%) í klópidógrei ásamt acetýlsalicýlsýru meðhöndlaða hópnum og 363 (5,8%) í hópnum sem eingöngu var meðhöndlaður með acetýlsalicýlsýru]. 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 hjartadrep án Q-takka-myndunar, lág til há áhættugildi, sykursýki, þörf fyrir æðaaðgerð, aldur, kyn, o.s. frv.) voru í samræmi við niðurstöður frumgreininga. Sérstaklega er vert að benda á að í *post-hoc* greiningu á 2.172 sjúklingum (17% af heildar CURE þýðinu), sem gengust undir stoðnetsísetningu (Stent-CURE), leiddu gögnin í ljós að klópidógrei, samanborið við lyfleysu, sýndi marktæka minnkun á hlutfallslegri áhættu um 26,2% klópidógrei í hag fyrir samsetta endapunktinn (co-primary endpoint - dauðsfall vegna hjarta- og æðakerfis, hjartadrep, heilablóðfall) og einnig marktæka minnkun á hlutfallslegri áhættu um 23,9% fyrir annan samsetta endapunktinn (second co-primary endpoint - dauðsfall vegna hjarta- og æðakerfis, hjartadrep, heilablóðfall eða endurtekna blóðþurrð). Auk þess sem mat á öryggi klópidógreis hjá þessum undirhópi sjúklinga vakti engar sérstakar áhyggjur. Því eru niðurstöður þessa undirhóps í samræmi við heildarniðurstöður rannsóknarinnar.

Öryggi og virkni klópidógreis hafa verið metin með tveimur slémbiröðuðum, 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 annað hvort klópidógrei (300 mg hleðsluskammt og síðan 75 mg á sólarhring, $n=1.752$) ásamt acetýlsalicýlsýru eða acetýlsalicýlsýru eingöngu ($n=1.739$), (150 til 325 mg sem hleðsluskammtur, síðan 75 til 162 mg á sólarhring), segaleysandi lyfi og heparíni þegar það átti við. Fylgst var með sjúklingunum í 30 daga. Aðal endapunkturinn var þegar lokað kransæð í hjartadrepinu kom fram á kransæðamynd fyrir útskrift eða dauði eða endurtekið hjartadrep áður en kom að kransæðamyndatöku. Aðal endapunkturinn hjá sjúklingum sem fóru ekki í kransæðamyndatöku, var dauði eða endurtekið hjartadrep innan 8 daga eða áður en sjúklingur útskrifaðist af sjúkrahúsi. 19,7% sjúklingaþýðisins voru konur og 29,9% sjúklinganna voru ≥ 65 ára. Alls fengu 99,7% sjúklinganna meðferð með segaleysandi lyfjum (68,7% fibrín sértæk, 31,1% fibrín ósértæk), 89,5% heparín, 78,7% beta-blokka, 54,7% ACE hemla og 63% statín.

Fimmtán hundruðustu (15,0%) sjúklinganna í klópidógrei ásamt acetýlsalicýlsýru hópnum og 21,7% í hópnum sem eingöngu fékk acetýlsalicýlsýru náðu aðal endapunkti, sem gefur til kynna 6,7% heildarlækkun og 36% minni líkur klópidógrei í vil (95% CI: 24, 47%; $p<0.001$) aðallega tengt fækkun stífla í kransæð hjartadrepsins. Þessi jákvæðu áhrif voru þau sömu innan allra fyrirfram skilgreindra undirflokka sjúklinga án tillits til aldurs eða kyns, staðsetningu hjartadreps og tegund segaleysandi lyfs eða heparíns sem notað var.

COMMIT rannsóknin, sem hönnuð var í 2x2 þáttasnið (factorial design) náði til 45.852 sjúklinga sem komu innan 24 klst. frá því einkenni um hjartadrep komu fram og hjartarafrít staðfesti óeðlilega starfsemi (t.d. ST-hækkun, ST-lækkun eða vinstra greinrof). Sjúklingum var gefið klópidógrei (75 mg/sólarhring, $n=22.961$) ásamt acetýlsalicýlsýru (162 mg/sólarhring) eða eingöngu acetýlsalicýlsýru (162 mg/sólarhring) ($n=22.891$), í 28 daga eða þar til þeir voru útskrifaðir af sjúkrahúsi. Samsettur endapunktur var dauði af hvaða orsök sem er og endurtekið hjartadrep, heilablóðfall eða dauði. 27,8% sjúklingaþýðisins voru konur, 58,4% sjúklinga voru ≥ 60 ára (26% ≥ 70 ára) og 54,5% sjúklinga fengu meðferð með fibrínleysa.

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

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á samsetningu klópídógreis og acetyl-salicýlsýru hjá öllum undirhópum barna og unglinga vegna meðferðar á æðakölkun í kransæðum (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Klópídógrel:

Frásog

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

Dreifing

Klópídógrel 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

Klópídógrel umbrotnar að mestu leyti í lifrinni. *In vitro* og *in vivo* umbrotnar klópídógrel 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 cytókrom P450 ensímum. Klópídógrel umbrotnar fyrst í 2-oxó-klópídógrel millistigsumbrotsefni. Áframhaldandi umbrot 2-oxó-klópídógreis millistigsumbrotsefnisins leiðir til myndunar virka umbrotsefnisins sem er tíól-afleiða af klópídógreli. *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 þannig samloðun blóðflagna.

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

Brotthvarf

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

Lyfjaerfðafræði

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

CYP2C19*1 samsætan svarar til fullkomlega virks umbrots, á meðan CYP2C19*2 og CYP2C19*3 samsætturnar hafa ekki áhrif. CYP2C19*2 og CYP2C19*3 samsætturnar eru meirihluti samsæta með skerta virkni hjá einstaklingum af hvítum kynstofni (85%) og hjá Asiubúum (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 (ofurhrott, verulegt, í meðallagi og lélegt), var lagt mat á lyfjahlvörf og blóðflagna-svörun við meðferð með 300 mg af klópídógreli sem fylgt var eftir með 75 mg/sólarhring og meðferð með 600 mg sem fylgt var eftir með 150 mg/sólarhring, í 5 daga (við jafnvægi) hjá öllum þátttakendum.

Enginn verulegur munur kom fram á útsetningu fyrir virka umbrotsefninu og meðalhömlun á samloðun blóðflagna (IPA) hjá mismunandi hópum einstaklinga með ofurhrott, verulegt, í meðallagi og lélegt CYP2C19 umbrot. Hjá þeim sem voru með lélegt umbrot minnkaði útsetning fyrir virka umbrotsefninu um 63% -71% samanborið við einstaklinga með verulegt umbrot. Eftir meðferðina með 300 mg/75 mg skömmtunum minnkaði blóðflöguhemjandi svar hjá einstaklingum með lélegt umbrot með meðalhömlun á samloðun blóðflagna (IPA 5 míkrom ADP) um 24% (24 klst.) og 37% (á degi 5) samanborið við einstaklinga með verulegt umbrot, um 39% (24 klst.) og 58% (á degi 5) og 57% (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, slembiðöðum samanburðarrannsóknum. Nokkrar afturvirkar greiningar hafa verið gerðar til þess að meta áhrifin hjá sjúklingum með þekkta arfgerð, sem voru meðhöndlaðir með klópídógreli: CURE (n=2721), CHARISMA (n=2428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1477), og ACTIVE-A (n=601), og jafnframt á nokkrum birtum hóprannsóknum.

Í TRITON-TIMI 38 og þrenur af hóprannsóknunum (Collet, Sibbing, Giusti) var rannsóknarþýðið sem var annaðhvort með í meðallagi mikið umbrot eða lélegt umbrot, með hærri tíðni hjarta- og æðatilfella (daði, 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 rannsóknunum 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 klópídógreis eru ekki þekkt í eftirfarandi sérstökum hópum.

Skert nýrnastarfsemi

Eftir endurtekna 75 mg skammta af klópídógreli á sólarhring hjá einstaklingum með verulega nýrnasjúkdóma (kreatínín úthreinsun frá 5 til 15 ml/mín), var hömlun á ADP-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 sólarhring. Auk þess var klínískt þol gott hjá öllum sjúklingum.

Skert lifrarstarfsemi

Eftir endurtekna 75 mg skammta á sólarhring í 10 daga hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi var hömlun á ADP-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 Asiubúa eru til í birtum heimildum til að meta klínískt mikilvægi breytilegra arfgerða þessara CYP á klínískan árangur.

Acetýlsalicýlsýra:

Frásog

Eftir frásog verður acetýlsalicýlsýran í samsetningu klópídógrels og acetýlsalicýlsýru fyrir vatnsrofi og breytist í salicýlsýru, hámarks-plasmapéttni salicýlsýrunnar næst 1 klst. eftir skammtagjöf þannig að magn acetýlsalicýlsýru í blóði er ekki mælanlegt 1,5-3 klst eftir skammtagjöf.

Dreifing

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

Umbrot og brotthvarf

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

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

5.3 Forklínískar upplýsingar

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

Einnig var greint frá því að rottur og bavíana þoldu 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 sólarhring (sem er a.m.k. 25-föld sú þéttni sem fram kemur hjá mönnum sem fá klíniska skammtinn, 75 mg/sólarhring).

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 lyfjahvarfarannsóknir framkvæmdar með geislamerktu klópídógreli hafa sýnt að upphafsefnið eða umbrotsefni þess eru skilin út í mjólk. Því er ekki hægt að útiloka bein áhrif (væg eitrun) eða óbein áhrif (vont bragð af mjólkinni).

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

Æxlunarrannsóknir sýna að acetýlsalicýlsýra valdi vansköpun hjá nokkrum rannsóknardýrum.

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

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni:

Laktósa einhýdrat
Örkristallaður sellulósi
Hýdroxýprópýlsellulósi 100 cP
Krospóvíðón (tegund A)
Stearínsýra
Natríumkrosharmellósi
Hert jurtaolía
Natríumíanílsúlfat

Filmuhúðun:

Hýprómellósi 15 cP
Pólydextrósi
Títan tvíoxíð (E171)
Kínólín gult aluminium lake (E104)
Talkúm
Maltódestrín
Miðlungs langar þriggýseríðkeðjur
Gult járnnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

18 mánuðir.

Eftir fyrstu opnun glass: 30 dagar

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið ekki við hærri hita en 25°C. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka og ljósi.

6.5 Gerð íláts og innihald

Á1 + Þurrkefni – Álpynnupakkningar. Pakkningar sem innihalda 14, 28 og 30 filmuhúðuðar töflur. Hvít HDPE glös með grænum barnaöryggislokum úr pólýprópýleni og þurrkefni. Pakkningar með 30 filmuhúðuðum töflum. Hvít HDPE fjöllaga glös með grænum barnaöryggislokum úr pólýprópýleni og þurrkefni. Pakkningar með 30 filmuhúðuðum töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

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

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

8. MARKAÐSLEYFISNUMER

EU/1/14/942/001-005

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

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>

1. HEITI LYFS

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

2. VIRK INNIHALDSEFNI OG STYRKLEIKAR

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 75 mg af klópídógreli (sem hýdrógensúlfat) og 100 mg af acetýlsalicýlsýru.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 117,8 mg af laktósa (sem laktósa einhýdrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Ljósbleikar til bleikar, hylkisлага filmuhúðaðar töflur. Töflurnar eru 14,0 mm á lengd og 6,8 mm á breidd

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva er ætlað til að koma í veg fyrir æðastíflur hjá fullorðnum sjúklingum sem taka bæði klópídógrel og acetýlsalicýlsýru.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva er samsett lyf með staðlaða skammta fyrir framhaldsmeðferð þegar um er að ræða:

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

Vinsamlegast sjá kafla 5.1 fyrir frekari upplýsingar.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Fullorðnir og aldraðir

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

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva á að gefa eftir upphaf meðferðar með klópídógreli og acetýlsalicýlsýru sitt í hvoru lagi.

- *Hjá sjúklingum með brátt kransæðaheilkenni án ST-hækkunar* (hvikula hjartaöng eða hjartadrep án Q-takka-myndunar): Kjör lengd meðferðar hefur ekki verið formlega staðfest. Klínískar rannsóknarniðurstöður styðja allt að 12 mánaða notkun og hámarksávinningur sást eftir 3 mánuði (sjá kafla 5.1). Ef notkun á samsetningu klópídógrels og acetýlsalicýlsýru er hætt getur verið að sjúklingar hafi hag af að halda áfram meðferð með einu blóðflöguvirku lyfi.
- *Hjá sjúklingum með brátt hjartadrep með ST-hækkun*: Hefja skal meðferð eins fljótt og hægt er eftir að einkenni koma fram og halda meðferð áfram í að minnsta kosti 4 vikur. Kostir samsettrar meðferðar klópídógrels með acetýlsalicýlsýru í meira en 4 vikur hafa ekki verið

rannsakaðir hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 5.1). Ef notkun á samsetningu klópídógrels og acetýlsalicýlsýru er hætt getur verið að sjúklingar hafi hag af að halda áfram meðferð með einu blóðflöguvirku lyfi.

Ef gleymist að taka skammt:

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

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun klópídógrels og acetýlsalicýlsýru hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára. Notkun á samsetningu klópídógrels og acetýlsalicýlsýru hjá börnum er ekki ráðlögð.

Skert nýrnastarfsemi

Samsetningu klópídógrels og acetýlsalicýlsýru má ekki nota hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.3). Takmörkuð reynsla er af notkun lyfsins hjá sjúklingum með væga eða í meðallagi skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4). Því skal gæta varúðar við notkun á samsetningu klópídógrels og acetýlsalicýlsýru hjá þessum sjúklingum.

Skert lifrastarfsemi

Samsetningu klópídógrels og acetýlsalicýlsýru má ekki að nota hjá sjúklingum með verulega skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 4.3). Takmörkuð reynsla er af notkun lyfsins hjá sjúklingum með í meðallagi skerta lifrastarfsemi sem geta haft blæðingahneigð (sjá kafla 4.4). Því skal gæta varúðar við notkun á samsetningu klópídógrels og acetýlsalicýlsýru hjá þessum sjúklingum.

Lyfjagjöf

Til inntöku

Má gefa með eða án matar.

4.3 Frábendingar

Á grundvelli beggja virku efnanna Nylinu má ekki nota samsetningu klópídógrels og acetýlsalicýlsýru þegar um er að ræða:

- Ofnæmi fyrir virku efnum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 2 eða kafla 6.1.
- Verulega skerta lifrastarfsemi.
- Virka blæðingu vegna sjúkdóms t.d. magasárs eða blæðingar innan höfuðkúpu.

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

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

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Blæðingar og blóðsjúkdómar

Vegna hættu á blæðingu og aukaverkunum tengdum blóði meðan á meðferð stendur skal strax íhuga að gera blóðmælingu og/eða önnur viðeigandi próf hvenær sem klínísk einkenni koma fram sem benda til blæðinga (sjá kafla 4.8). Þar sem um er að ræða tvö blóðflöguvirk lyf, skal nota samsetningu klópídógrels og acetýlsalicýlsýru með varúð hjá sjúklingum sem geta verið í hættu vegna blæðinga eftir slys, skurðaðgerð eða sjúkdóma og hjá sjúklingum á meðferð með öðrum bólgueyðandi

gigtarlyfjum, þar með talið Cox-2 hemlum, heparíni, glýkóprótein IIb/IIIa hemlum, sérhæfðum serótónín endurupptöku hemlum (SSRI) eða segaleysandi lyfjum. 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 á samsetningu klópídógreis og acetýlsalicýlsýru og segavarnarlyfja til inntöku er ekki ráðlögð þar sem blæðingar gætu orðið meiri (sjá kafla 4.5).

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

Samsetning klópídógreis og acetýlsalicýlsýru lengir blæðingartíma og skal nota lyfið með varúð hjá sjúklingum sem hafa sár sem hafa tilhneigingu til að blæða (einkum sár í meltingarvegi og augum).

Sjúklingar skulu upplýstir um að það gæti tekið lengri tíma fyrir blæðingu að stöðvast þegar þeir taka samsetningu klópídógreis og acetýlsalicýlsýru og að þeir skuli láta lækninn vita verði þeir varir við óvenjulegar blæðingar (m.t.t. staðsetningar eða tímalengdar).

Purpuri með segamyndun og fækkun blóðflagna (TTP)

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

Áunnin dreyrasyki

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

Nýleg skammvinn heilablóðþurrð eða heilablóðfall

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

Cýtókróm P450 2C19 (CYP2C19)

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

Þar sem klópídógrei 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 klíníska þýðingu. Sem varúðarráðstöfun er því ekki mælt með samhliða notkun öflugra eða í meðallagi öflugra CYP2C19 hemla (sjá lista yfir lyf sem hamla CYP2C19 í kafla 4.5, sjá einnig kafla 5.2).

Víxlviðbrögð meðal tienópýridína

Meta skal sjúklinga með tilliti til sögu um ofnæmi fyrir tienópýridínum (svo sem ticlopidini og prasugreli) þar sem greint hefur verið frá víxlviðbrögðum meðal tienópýridína (sjá kafla 4.8). Tienópýridín geta valdið allt frá vægum til alvarlegra ofnæmisviðbragða, svo sem útbrotum, ofnæmisþjúg eða blóðfræðilegum víxlviðbrögðum eins og blóðflagnafæð og dauðfyrningafæð.

Sjúklingar sem hafa einhvern tíma fengið ofnæmisviðbrögð og/eða blóðfræðileg viðbrögð við einu tíenópýridíni eru í aukinni hættu á sömu eða öðrum viðbrögðum við öðru tíenópýridíni. Ráðlagt er að fylgjast með sjúklingum með þekkt ofnæmi fyrir tíenópýridínum með tilliti til ofnæmiseinkenna við klópidógrelí á meðan meðferð stendur.

Vegna acetylsalicylsýru skal gæta varúðar:

- hjá sjúklingum með sögu um astma eða ofnæmissjúkdóma þar sem þeir eru í meiri hættu á að fá ofnæmisviðbrögð
- hjá sjúklingum með þvagsýrugigt þar sem litlir skammtar af acetylsalicylsýru auka þéttni úrats
- hjá börnum yngri en 18 ára, hugsanlega eru tengsl milli acetylsalicylsýru og Reyes heilkennis. Reyes heilkenni er mjög sjaldgæfur sjúkdómur sem getur verið lífshættulegur.

Meltingarvegur

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

Hjálparefni

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

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Segavarnarlyf til inntöku

Samhliða gjöf af samsetningu klópidógrels og acetylsalicylsýru 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 ekki lyfjahlvörfum S-warfaríns (CYP2C9 hvarfefni) eða INR gildum (international normalised ratio) hjá sjúklingum sem voru á langtíma meðferð með warfaríni, þá eykur meðferð með klópidógrelí samhliða warfaríni hættu á blæðingum, vegna óháðra áhrifa á blóðstorknun.

Glýkóprótein IIb/IIIa hemlar

Samsetningu klópidógrels og acetylsalicylsýru skal notað með varúð hjá sjúklingum sem þarfnast samhliða gjafar glýkóprótein IIb/IIIa hemla (sjá kafla 4.4).

Heparín

Í klínískri rannsókn á heilbrigðum einstaklingum varð klópidógrel gjöf ekki til þess að breyta þyrfti skammti heparíns né breytti hún áhrifum heparíns á storknun. Gjöf heparíns samhliða klópidógrelí hafði engin áhrif á hömlun klópidógrels á blóðflagnasamloðun. Milliverkanir lyfhrifa eru mögulegar milli samsetningar klópidógrels og acetylsalicylsýru og heparíns, sem leiðir til aukinnar hættu á blæðingum. Því skal gæta varúðar við samhliða notkun þeirra (sjá kafla 4.4).

Segaleysandi lyf

Öryggi notkunar klópidógrels samhliða segaleysandi lyfjum sem eru eða eru ekki 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 acetylsalicylsýru (sjá kafla 4.8). Ekki hefur verið formlega sýnt fram á öryggi samhliða notkunar á samsetningu klópidógrels og acetylsalicylsýru og annarra segaleysandi lyfja og skal framkvæma með varúð (sjá kafla 4.4).

Bólqueyðandi gigtarlyf (NSAID)

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

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

Sérhæfðir serótónín endurupptöku hemlar (SSRI)

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

Önnur samhliða meðferð með klópídógrei

Þar sem klópídógrei er umbrotið í virka umbrotsefnið að hluta fyrir tilstilli CYP2C19 má búast við að notkun lyfja sem hamla virkni þessa ensíms leiði til skerts styrks af virku umbrotsefni klópídógreis. 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 hamla CYP2C19 eru meðal annarra omeprazol og esomeprazol, fluvoxamin, fluoxetin, moclobemid, voriconazol, fluconazol, ticlopidin, ciprofloxacin, cimetidin, carbamazepin, oxcabazepin og chloramphenicol.

Prótónupumpuhemlar (PPI)

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

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

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

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

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

Önnur lyf: Margar aðrar klínískar rannsóknir hafa verið gerðar á samhliða gjöf klópídógreis og annarra lyfja til þess að greina hvort hún hafi áhrif á lyfhrif eða lyfjahvörf. Þegar klópídógrei 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 klópídógrei, hafði ekki marktæk áhrif á lyfhrif klópídógreis.

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

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

Önnur samhliða meðferð með acetylsalicylsýru

Greint hefur verið frá milliverkunum eftirtalinna lyfja og acetylsalicylsýru:

Þvagsýrugigtarlyf (benzbrómarón, próbenesíð, súlfínýrazón)

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

Metótrexat

Vegna acetylsalicylsýru skal nota metótrexat í skömmtum sem eru stærri en 20 mg/viku með varúð samhliða samsetningu klópídógreis og acetylsalicylsýru þar sem það getur dregið úr úthreinsun metótrexats um nýru, sem getur valdið eiturveikunum á beinmergi.

Aðrar milliverkanir við acetylsalicylsýru

Einnig hefur verið greint frá milliverkunum eftirtalinna lyfja með stærri (bólguþendi) skömmtum af acetylsalicylsýru: angiotensín-óvæðingarsím (ACE) hemlar, asetazólámíð, krampaleysandi lyf (fenýtóín og valproínsýra), beta-blokkar, þvagræsilyf og blóðsykurslækkandi lyf til inntöku.

Aðrar milliverkanir við klópídógrei og acetylsalicylsýru

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

Fyrir utan ofangreindar sértækar upplýsingar um lyfjamilliverkanir hafa rannsóknir á milliverkunum milli samsetningar klópídógreis og acetylsalicylsýru og ýmissa lyfja, sem algengt er að gefa sjúklingum með segamyndun af völdum æðakölkunarsjúkdóma, ekki verið gerðar.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engin klínísk gögn liggja fyrir um notkun á samsetningu klópídógreis og acetylsalicylsýru á meðgöngu. Ekki má nota samsetningu klópídógreis og acetylsalicylsýru á fyrstu tveimur þriðjungum meðgöngu nema meðferð með klópídógrei/acetylsalicylsýru sé nauðsynleg vegna klíníks ástands konunnar.

Þar sem samsetning klópídógreis og acetylsalicylsýru inniheldur acetylsalicylsýru má ekki að nota það á síðasta þriðjungi meðgöngu.

Klópídógrei:

Þar sem engar klínískar upplýsingar um notkun klópídógreis á meðgöngu liggja fyrir er mælt með þeirri varúðarráðstöfun að nota ekki klópídógrei á meðgöngu.

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

Acetylsalicylsýra:

Litlir skammtar (allt að 100 mg/sólahring):

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

Skammtar 100-500 mg/sólahring:

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

Skammtar 500 mg/sólahring og stærri:

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

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

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

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort klópídógrei skilst út í brjóstamjólk. Dýrarannsóknir hafa sýnt að klópídógrei skilst út í brjóstamjólk. Þekkt er að acetýlsalicýlsýra skilst út í takmörkuðu magni í brjóstamjólk. Hætta skal brjóstagjöf meðan á meðferð með samsetningu klópídógreis og acetýlsalicýlsýru stendur.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif samsetningar klópídógreis og acetýlsalicýlsýru á frjósemi. Dýrarannsóknir hafa sýnt að klópídógrei hefur ekki áhrif á frjósemi. Ekki er vitað hvort acetýlsalicýlsýra hefur áhrif á frjósemi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Samsetning klópídógreis og acetýlsalicýlsýru hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

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

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

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

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

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

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

Samantekt á aukaverkunum, sett upp í töflu

Aukaverkanir sem komu fyrir við notkun klópidógréls eingöngu, acetýlsalicýlsýru eingöngu* eða klópidógréls ásamt acetýlsalicýlsýru í klínískum rannsóknum eða sem greint var frá af sjálfsdáðum 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.

Lífæraflokkur	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir, tíðni ekki þekkt
Blóð og eitlar		Blóðflagnafæð, hvítfrumnafæð, eósínfíklafjöld	Hlutleysis-kyrningafæð þ.m.t. veruleg hlutleysis-kyrningafæð	Purpuri með segamyndun og fækkun blóðflagna (TTP) (sjá kafla 4.4), vanmyndunarblóðleysi, blóðfrumnafæð, kyrningahrap, veruleg blóðflagnafæð, kyrningafæð, blóðleysi, áunnin dreyrasyki A,
Ónæmiskerfi				Bráðaofnæmislost*, Sermissótt, bráðaofnæmislík viðbrögð, versnun einkenna fæðuofnæmis*, kross-ofnæmi meðal tíenópýridína (svo sem ticlopidin, prasugrel) (sjá kafla 4.4)*,
Efnaskipti og næring				Blóðsykurslækkun*, þvagsýrugigt* (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		Bragðtruflanir
Augu		Augnblæðingar (í táru, augum, sjónu)		
Eyru og vöfundarhús			Svimi	Heyrnartap* eða eyrnasuð*
Æðar	Margúll			Alvarlegar blæðingar, blæðingar skurðsárum, æðabólga, lágur blóðbrýstingur
Öndunarfæri, bjósthol og miðmæti	Blóðnasir			Blæðingar í öndunarvegi (blóðhósti, lungnablæðing), berkjukrampi, millivefslungnabólga, lungnabjúgur, sem ekki tengist hjarta (non-cardiogenic), vegna langvarandi notkunar og í tengslum við ofnæmisviðbrögð vegna acetylsalicylsýru*, eósínófil lungnabólga.

Lífæraflokkur	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir, tíðni ekki þekkt
Meltingarfæri	Blæðingar í meltingarfærum, niðurgangur, kviðverkir, meltingartruflanir	Maga- og skeifugarnarsár, magabólga, uppköst, ógleði, hægðatregða, vindgangur	Blæðingar aftan skinu	Bannvænar blæðingar í meltingarvegi og aftan skinu, brisbólga, sár/rof í maga og skeifurgörn*, ristilbólga (þar með talin sáraristilbólga og eítílfrumuristilbólga), einkenni frá efri hluta meltingarvegat* t.d. magaverkur (sjá kafla 4.4), munnbólga. Sjúkdómar í efri hluta meltingarvegat (vélindabólga, sáramyndun í vélinda, rof, magabólga með fleiðri, skeifugarnarbólga með fleiðri, sár/rof í maga/skeifugörn)*, sjúkdómar í neðri hluta meltingarvegat (sáramyndun í smágirni [ásgörn og dausgörn] og digurgirni [ristli og endaparmi], ristilbólga og rof í þörmum)* einkenni frá efri hluta meltingarvegat* eins og t.d. magaverkur (sjá kafla 4.4), þessum aukaverkunum í meltingarvegi sem eru vegna acetýlsalicýlsýru getur ýmist fylgt blæðing eða ekki, og þær geta komið fyrir við hvaða skammt af acetýlsalicýlsýru sem er og hjá sjúklingum með eða án viðvörunareinkenna eða fyrri sögu um alvarlega sjúkdóma í meltingarvegi*. Ristilbólga (þar með talin sáraristilbólga og eítílfrumuristilbólga)

Lífæraflokkur	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir, tíðni ekki þekkt
Lifur og gall				Bráð lifrabíln, lifrarskaði, aðallega í lifrarfrumum*, lifrabólga, hækkuð gildi lifrarsíma*, óeðlileg lifrarpróf
Húð og undirhúð	Marblettir	Útbrot, kláði, húðblæðingar (purpuri)		Blöðruhúðbólga (drep í húðþekju, Stevens Johnson heilkenni, regnbogaróði), ofsabjúgur, lyfjaofnæmi, útbrot af völdum lyfja með eosínískla fjöld og allækum einkennum (DRESS heilkenni), roðapotaútbrot eða skinnflagningsútbrot, ofsakláði, exem, flatskæningur,
Stoðkerfi og stoðvefur				Blæðingar í vöðvum og beinum (liðblæðingar), liðbólgur, liðverkir, vöðvaverkir.
Nýru og þvaghæri		Blóð í þvagi		Bráð nýrnabilun (sérstaklega hjá sjúklingum með undirliggjandi skerta nýrnastarfsemi, hjartabilun eða nýrnabólguheilkenni, eða eru samhliða á meðferð með þvagræsilyfjum)*, nýrnahnoðrabólga, hækkað kreatínín í blóði
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkómustað	Blæðing á stungustað			Sótthiti
Rannsóknar-niðurstöður		Lengdur blæðingatími, fækkun hlutleysis-kyrninga og fækkun blóðflagna		

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

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun

lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Ekki eru fyrirbyggjandi upplýsingar um ofskömmtnun á samsetningu klópidógrels og acetýlsalicýlsýru.

Klópidógrel: Ofskömmtnun klópidógrels getur leitt til lengingar á blæðingartíma og þar með blæðinga. 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.

Acetýlsalicýlsýra: Eftirfarandi einkenni eru afleiðing af miðlungsmiklum eitrunaráhrifum: sundi, höfuðverkur, eyrnasúð, rugl og einkenni frá meltingarvegi (ógleði, uppköst og magaverkun).

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

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

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

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

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

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

Verkunaráttur

Klópidógrel er forlyf, en eitt umbrotsefna þess er hemill á blóðflagnasamloðun. Klópidógrel þarf að umbrotna fyrir tilstilli CYP450 ensíma svo virka umbrotsefnið sem hindrar blóðflagnasamloðun myndist. Virkt umbrotsefni klópidógrels hindrar sértækt bindingu adenósíndífosfats (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 klópidógreis, 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.

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

Tilraunir benda til þess að íbúprófen geti hindrað verkun lágskammta af aspiríni á samloðun blóðflagna þegar þessi lyf gefin samhliða. Í einni rannsókn, þar sem stakur 400 mg skammtur af íbúprófeni var tekinn inn innan 8 klst fyrir eða innan 30 mín eftir skammt af aspiríni sem leysist strax upp (81 mg), kom fram skert verkun acetýlsalicýlsýru á myndun thromboxans eða samloðun blóðflagna. Þar sem gögnin eru takmörkuð og ekki fullvíst að hve miklu leyti hægt er að yfirfæra niðurstöður *ex vivo* rannsókna yfir á klínískar aðstæður, er þó líklega ekki hægt að leiða af þeim afgerandi niðurstöður hvað varðar áhrif reglulegrar töku íbúprófens og ekki talið líklegt að notkun íbúprófens öðru hverju hafi klíniska þýðingu.

Verkun og öryggi

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

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

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

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

Fjöldi sjúklinga sem fengu samsetta endapunktinn (dauðsfall vegna hjarta- og æðakerfis, hjartadrep, heilablóðfall eða erfiða blóðþurrð) var 1.035 (16,5%) í klópidógrel ásamt acetýlsalicýlsýru meðferðarhópnum og 1.187 (18,8%) í hópnum sem eingöngu fékk acetýlsalicýlsýru, 14% hlutfallsleg áhættulækkun (95% CI af 6%-21%; $p=0,0005$) fyrir klópidógrel ásamt acetýlsalicýlsýru meðhöndlaða hópinn. Þessi ávinningur fólst aðallega í tölfærðilega marktækri lækkun á tíðni hjartadreps [287 (4,6%) í klópidógrel ásamt acetýlsalicýlsýru meðhöndlaða hópnum og 363 (5,8%) í hópnum sem eingöngu var meðhöndlaður með acetýlsalicýlsýru]. 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 hjartadrep án Q-takka-myndunar, lág til há áhættugildi, sykursýki, þörf fyrir æðaaðgerð, aldur, kyn, o.s. frv.) voru í samræmi við niðurstöður frumgreininga. Sérstaklega er vert að benda á að í *post-hoc* greiningu á 2.172 sjúklingum (17% af heildar CURE þýðinu), sem gengust undir stoðnetsísetningu (Stent-CURE), leiddu gögnin í ljós að klópidógrel, samanborið við lyfleysu, sýndi marktæka minnkun á hlutfallslegri áhættu um 26,2% klópidógrel í hag fyrir samsetta endapunktinn (co-primary endpoint - dauðsfall vegna hjarta- og æðakerfis, hjartadrep, heilablóðfall) og einnig marktæka minnkun á hlutfallslegri áhættu um 23,9% fyrir annan samsetta endapunktinn (second co-primary endpoint - dauðsfall vegna hjarta- og æðakerfis, hjartadrep, heilablóðfall eða endurtekna blóðþurrð). Auk þess sem mat á öryggi klópidógrels hjá þessum undirhópi sjúklinga vakti engar sérstakar áhyggjur. Því eru niðurstöður þessa undirhóps í samræmi við heildarniðurstöður rannsóknarinnar.

Öryggi og virkni klópidógrels hafa verið metin með tveimur slémbiröðuðum, 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 annað hvort klópidógrel (300 mg hleðsluskammt og síðan 75 mg á sólarhring, $n=1.752$) ásamt acetýlsalicýlsýru eða acetýlsalicýlsýru eingöngu ($n=1.739$), (150 til 325 mg sem hleðsluskammtur, síðan 75 til 162 mg á sólarhring), segaleysandi lyfi og heparíni þegar það átti við. Fylgst var með sjúklingunum í 30 daga. Aðal endapunkturinn var þegar lokað kransæð í hjartadrepinu kom fram á kransæðamynd fyrir útskrift eða dauði eða endurtekið hjartadrep áður en kom að kransæðamyndatöku. Aðal endapunkturinn hjá sjúklingum sem fóru ekki í kransæðamyndatöku, var dauði eða endurtekið hjartadrep innan 8 daga eða áður en sjúklingur útskrifaðist af sjúkrahúsi. 19,7% sjúklingaþýðisins voru konur og 29,9% sjúklinganna voru ≥ 65 ára. Alls fengu 99,7% sjúklinganna meðferð með segaleysandi lyfjum (68,7% fibrín sértæk, 31,1% fibrín ósértæk), 89,5% heparín, 78,7% beta-blokka, 54,7% ACE hemla og 63% statín.

Fimmtán hundruðustu (15,0%) sjúklinganna í klópidógrel ásamt acetýlsalicýlsýru hópnum og 21,7% í hópnum sem eingöngu fékk acetýlsalicýlsýru náðu aðal endapunkti, sem gefur til kynna 6,7% heildarlækkun og 36% minni líkur klópidógrel í vil (95% CI: 24, 47%; $p<0.001$) aðallega tengt fækkun stífla í kransæð hjartadrepsins. Þessi jákvæðu áhrif voru þau sömu innan allra fyrirfram skilgreindra undirflokka sjúklinga án tillits til aldurs eða kyns, staðsetningu hjartadreps og tegund segaleysandi lyfs eða heparíns sem notað var.

COMMIT rannsóknin, sem hönnuð var í 2x2 þáttasnið (factorial design) náði til 45.852 sjúklinga sem komu innan 24 klst. frá því einkenni um hjartadrep komu fram og hjartarafrit staðfesti óeðlilega starfsemi (t.d. ST-hækkun, ST-lækkun eða vinstra greinrof). Sjúklingum var gefið klópidógrel (75 mg/sólarhring, $n=22.961$) ásamt acetýlsalicýlsýru (162 mg/sólarhring) eða eingöngu acetýlsalicýlsýru (162 mg/sólarhring) ($n=22.891$), í 28 daga eða þar til þeir voru útskrifaðir af sjúkrahúsi. Samsettur endapunktur var dauði af hvaða orsök sem er og endurtekið hjartadrep, heilablóðfall eða dauði. 27,8% sjúklingaþýðisins voru konur, 58,4% sjúklinga voru ≥ 60 ára (26% ≥ 70 ára) og 54,5% sjúklinga fengu meðferð með fibrínleysa.

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

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á samsetningu klópídógréls og acetyl-salicylsýru hjá öllum undirhópum barna og unglinga vegna meðferðar á æðakölkun í kransæðum (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Klópídógrél:

Frásog

Eftir staka og endurtekna 75 mg skammta á sólarhring, til inntöku, frásogast klópídógrél hratt. Meðalhámarksþéttni óbreytts klópídógréls 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 klópídógréls í þvagi.

Dreifing

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

Umbrot

Klópídógrél umbrotnar að mestu leyti í lifrinni. *In vitro* og *in vivo* umbrotnar klópídógrél 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 cytókrom P450 ensímum. Klópídógrél umbrotnar fyrst í 2-oxó-klópídógrél millistigsumbrotsefni. Áframhaldandi umbrot 2-oxó-klópídógrél millistigsumbrotsefnisins leiðir til myndunar virka umbrotsefnisins sem er tíól-afleiða af klópídógreli. *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 þannig samloðun blóðflagna.

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

Brotthvarf

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

Lyfjaerfðafræði

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

CYP2C19*1 samsætan svarar til fullkomlega virks umbrots, á meðan CYP2C19*2 og CYP2C19*3 samsætturnar hafa ekki áhrif. CYP2C19*2 og CYP2C19*3 samsætturnar eru meirihluti samsæta með skerta virkni hjá einstaklingum af hvítum kynstofni (85%) og hjá Asíubúum (99%) með lélegt umbrot. Aðrar samsætur tengdar skertu eða engu umbroti eru sjaldgæfari 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 (ofurhrott, verulegt, í meðallagi og lélegt), var lagt mat á lyfjahvörf og blóðflagna-svörun við meðferð með 300 mg af klópídógreli sem fylgt var eftir með 75 mg/sólarhring og meðferð með 600 mg sem fylgt var eftir með 150 mg/sólarhring, í 5 daga (við jafnvægi) hjá öllum þátttakendum.

Enginn verulegur munur kom fram á útsetningu fyrir virka umbrotsefninu og meðalhömlun á samloðun blóðflagna (IPA) hjá mismunandi hópum einstaklinga með ofurhrott, verulegt, í meðallagi og lélegt CYP2C19 umbrot. Hjá þeim sem voru með lélegt umbrot minnkaði útsetning fyrir virka umbrotsefninu um 63% -71% samanborið við einstaklinga með verulegt umbrot. Eftir meðferðina með 300 mg/75 mg skömmtunum minnkaði blóðflöguhemjandi svar hjá einstaklingum með lélegt umbrot með meðalhömlun á samloðun blóðflagna (IPA 5 míkrom ADP) um 24% (24 klst.) og 37% (á degi 5) samanborið við einstaklinga með verulegt umbrot, um 39% (24 klst.) og 58% (á degi 5) og 57% (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 klópídógrel við jafnvægi, að útsetning fyrir virka umbrotsefninu minnkaði um 28% hjá þeim sem voru með í meðallagi mikið umbrot og um 72% hjá þeim sem voru með lélegt umbrot. Hins vegar minnkuðu hamlandi áhrif á blóðflögur (5 míkrom ADP) og mismunur á IPA var 5,9% og 21,4%, talið í sömu röð, samanborið við einstaklinga með verulegt umbrot.

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

Í TRITON-TIMI 38 og þrenur af hóprannsóknunum (Collet, Sibbing, Giusti) var rannsóknarþýðið sem var annaðhvort með í meðallagi mikið umbrot eða lélegt umbrot, með hærri tíðni hjarta- og æðatilfella (daði, 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 rannsóknunum 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

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

Skert nýrnastarfsemi

Eftir endurtekna 75 mg skammta af klópídógreli á sólarhring hjá einstaklingum með verulega nýrnasjúkdóma (kreatínín úthreinsun frá 5 til 15 ml/mín), var hömlun á ADP-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 sólarhring. Auk þess var klínískt þol gott hjá öllum sjúklingum.

Skert lifrarstarfsemi

Eftir endurtekna 75 mg skammta á sólarhring í 10 daga hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi var hömlun á ADP-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 Asiubúa eru til í birtum heimildum til að meta klínískt mikilvægi breytilegra arfgerða þessara CYP á klínískan árangur.

Acetýlsalicýlsýra:

Frásog

Eftir frásog verður acetýlsalicýlsýran í samsetningu klópídógrels og acetýlsalicýlsýru fyrir vatnsrofi og breytist í salicýlsýru, hámarks-plasmapéttni salicýlsýrunnar næst 1 klst. eftir skammtagjöf þannig að magn acetýlsalicýlsýru í blóði er ekki mælanlegt 1,5-3 klst eftir skammtagjöf.

Dreifing

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

Umbrot og brotthvarf

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

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

5.3 Forklínískar upplýsingar

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

Einnig var greint frá því að rottur og bavíana þoldu 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 sólarhring (sem er a.m.k. 25-föld sú þéttni sem fram kemur hjá mönnum sem fá klíniska skammtinn, 75 mg/sólarhring).

Klópídógreli hefur verið prófað í margvíslegum *in vitro* og *in vivo* rannsóknum á eituráhrifum á erfðafni 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 lyfjahvarfarannsóknir framkvæmdar með geislamerktu klópídógreli hafa sýnt að upphafsefnið eða umbrotsefni þess eru skilin út í mjólk. Því er ekki hægt að útiloka bein áhrif (væg eitrun) eða óbein áhrif (vont bragð af mjólkinni).

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

Æxlunarrannsóknir sýna að acetýlsalicýlsýra valdi vansköpun hjá nokkrum rannsóknardýrum.

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

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni:

Laktósa einhýdrat
Örkristallaður sellulósi
Hýdroxýprópýlsellulósi 100 cP
Krospóvíðón (tegund A)
Stearínsýra
Natríumkrosharmellósi
Hert jurtaolía
Natríumíanílsúlfat

Filmuhúðun:

Hýprómellósi 15 cP
Pólydextrósi
Títan tvíoxíð (E171)
Talkúm
Maltódestrín
Miðlungs langar þrígyseríðkeðjur
Gult járnnoxíð (E172)
Karmín (E120)
Rautt járnnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

18 mánuðir.

Eftir fyrstu opnun glass: 30 dagar

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið ekki við hærri hita en 25°C. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka og ljósi.

6.5 Gerð íláts og innihald

Ál + Þurrkefni – Álpynnur. Pakkningar með 10, 14, 28, 30, 50, 90 og 100 filmuhúðuðum töflum.

Hvítar HDPE glös með grænum barnaöryggislokum úr pólýprópýleni og þurrkefni. Pakkningar með 30 filmuhúðuðum töflum.

Hvít HDPE fjöllaga glös með grænum barnaöryggislokum úr pólýprópýleni og þurrkefni. Pakkningar með 30 filmuhúðuðum töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

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

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/14/942/006-014

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

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 heimilisföng framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Strasse 3
D-89143 Blaubeuren-Weiler
Þýskaland

Pliva Croatia Ltd
Prilaz baruna Filipovica 25
10 000 Zagreb
Króatía

TEVA Czech Industries s.r.o.
Ostravská 29, č.p. 305, Opava - Komárov, -
747 70,
Tékkland

TEVA UK Limited
BRAMPTON ROAD
HAMPDEN PARK
EASTBOURNE,
EAST SUSSEX, BN22 9AG,
Bretland

Teva Operations Poland Sp. z o.o.
ul. Mogilska 80.
31-546, Krakow
Pólland

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
NL-2031 GA Haarlem
Holland

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
HU-4042 Debrecen
Ungverjaland

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem ábyrgur er fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í útprentuðum 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**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

Ef skil á samantekt um öryggi lyfsins og uppfærsla á áætlun um áhættustjórnun er áætluð á svipuðum tíma má skila þeim saman.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI II
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA fyrir þynnur

1. HEITI LYFS

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/75 mg filmuhúðaðar töflur
Klópidógrell/acetýlsalicýlsýra

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 75 mg af klópidógreli (sem hýdrógensúlfat) og 75 mg af acetýlsalicýlsýru.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur mjólkursykur. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðaðar töflur

14 filmuhúðaðar töflur

28 filmuhúðaðar töflur

30 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun
Til inntöku

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 25°C. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka og ljósi.

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

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/14/942/001-003

13. LOTUNÚMER

Lot:

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid, Teva 75 mg/75 mg

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**ÞYNNUR****1. HEITI LYFS**

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/75 mg töflur
Klópidógrei/acetylalicylsýra

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Teva Pharma B.V.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot:

5. ANNAD

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA fyrir lyfjaglas

1. HEITI LYFS

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/75 mg filmuhúðaðar töflur
Klópidógrei/acetýlsalicýlsýra

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 75 mg af klópidógrei (sem hýdrógensúlfat) og 75 mg af acetýlsalicýlsýru.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur mjólkursykur. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðaðar töflur

30 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Notist innan 30 daga eftir fyrstu opnun glassins.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 25°C.
Geymið í uprunalegum umbúðum til varnar gegn raka og ljósi.

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

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/14/942/004-005

13. LOTUNÚMER

Lot:

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/75 mg

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ÁLETRUN LYFJAGLAS

1. HEITI LYFS

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/75 mg filmhúðaðar töflur
Klópidógrei/acetýlsalicýlsýra

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 75 mg af klópidógrei (sem hýdrógensúlfat) og 75 mg af acetýlsalicýlsýru.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur mjólkursykur. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmhúðaðar töflur

30 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

Notist innan 30 daga frá fyrstu opnun glassins.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 25°C.
Geymið í uprunalegum umbúðum til varnar gegn raka og ljósi.

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

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/14/942/004-005

13. LOTUNÚMER

Lot:

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Lyfið er ekki tengur með markaðsleyfi

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA fyrir þynnur

1. HEITI LYFS

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/100 mg filmuhúðaðar töflur
Klópidógrel/acetýlsalicýlsýra

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 75 mg af klópidógrel (sem hýdrógensúlfat) og 100 mg af acetýlsalicýlsýru.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur mjólkursykur. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðaðar töflur

10 filmuhúðaðar töflur
14 filmuhúðaðar töflur
28 filmuhúðaðar töflur
30 filmuhúðaðar töflur
50 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

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 25°C.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka og ljósi.

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

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/14/942/006-012

13. LOTUNÚMER

Lot:

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEIÐINGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/100 mg

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM ÞYNNUR
--

1. HEITI LYFS

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/100 mg töflur
Klópidógrei/acetýlsalicýlsýra

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Teva Pharma B.V.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot:

5. ANNAD

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

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

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/100 mg filmuhúðaðar töflur
Klópidógrel/acetýlsalicýlsýra

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 75 mg af klópidógrel (sem hýdrógensúlfat) og 100 mg af acetýlsalicýlsýru.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur mjólkursykur. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðaðar töflur

30 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

Notist innan 30 frá fyrstu opnun glassins.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 25°C.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka og ljósi.

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

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/14/942/013-014

13. LOTUNÚMER

Lot:

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Clpidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/100 mg

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ÁLETRUN LYFJAGLAS

1. HEITI LYFS

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/100 mg filmuhúðaðar töflur
Klópidógrel/acetýlsalicýlsýra

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 75 mg af klópidógrel (sem hýdrógensúlfat) og 100 mg af acetýlsalicýlsýru.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur mjólkursykur. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðaðar töflur

30 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Notist innan 30 daga frá fyrstu opnun.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 25°C.
Geymið í uprunalegum umbúðum til varnar gegn raka og ljósi.

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

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/14/942/013-014

13. LOTUNÚMER

Lot:

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

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

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

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

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

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

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

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva inniheldur klópídógrei og acetýlsalicýlsýru og tilheyrir flokki lyfja sem hindra samloðun blóðflagna. Blóðflögur eru mjög smáar, minni en rauð eða hvít blóðkorn og festast saman við blóðstorkun. Lyf sem hindra samloðun blóðflagna minnka hættuna á myndun blóðkekkja (ferli sem nefnist segamyndun) með því að koma í veg fyrir þessa samloðun í tilteknum æðum (slagæðum).

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva er tekið af fullorðnum til þess að koma í veg fyrir að blóðkókkur myndist í kólkuðum slagæðum sem getur leitt til áfalla af völdum æðakólkunar (svo sem heilablóðfalls, hjartaáfalls eða dauða).

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

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

Ekki má taka Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva:

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

Varnaðarorð og varúðarreglur Ef eitthvert af eftirfarandi ástandi eiga við um þig skaltu segja læknum frá því áður en þú ferð að taka Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva:

- 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 sögu um astma eða ofnæmisviðbrögð, þar á meðal ofnæmisviðbrögð við einhverju lyfi við sjúkdómnum.
- ef þú ert með þvagsýrugigt.

Meðan á Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva meðferð stendur:

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

Börn og unglingar

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva er ekki ætlað börnum og unglingum yngri en 18 ára.

Hugsanlega eru tengsl milli acetylsalicylsýru og Reye's heilkennis þegar lyf með acetylsalicylsýru eru gefin börnum eða unglingum með veirusýkingu. Reye's heilkenni er mjög sjaldgæfur sjúkdómur sem getur verið lífshættulegur.

Notkun annarra lyfja samhliða Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva

Látið læknum 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/Acetylsalicylic acid Teva og öfugt.

Segðu læknum sérstaklega frá því ef þú tekur:

- segðavarnarlyf til inntöku, lyf sem notuð eru til að draga úr blóðstorknun
- acetylsalicylsýru eða önnur bólgueyðandi gigtarlyf, venjulega notuð til þess að meðhöndla sársauka og/eða bólgu af völdum sjúkdóma í vöðvum og liðum,
- heparín eða eitthvað annað stungulyf sem er notað til þess að draga úr blóðstorknun
- omeprazol, esomeprazol eða cimetidin, lyf við óþægindum í maga
- metotrexat, lyf notað við alvarlegum liðasjúkdómum (liðagigt) eða húðsjúkdómum (psoriasis),
- probenecid, benzbromaron eða súlfínprázon, lyf við þvagsýrugigt,
- 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.

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

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

Meðganga og brjóstagið

Ekki má nota Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva á síðasta þriðjungi meðgöngu.

Óæskilegt er að taka lyfið á fyrsta og öðrum þriðjungi meðgöngu.

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

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

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

Akstur og notkun véla

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

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva inniheldur mjólkursykur.

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

3. Hvernig nota á Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva

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

Ráðlagður skammtur er ein tafla af Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva á dag til inntöku með glasi af vatni, með eða án matar.

Taktu lyfið á sama tíma á hverjum degi.

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

Ef tekinn er stærri skammtur af Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva en mælt er fyrir um
Hafðu strax samband við lækinn eða næsta sjúkrahús vegna aukinnar blæðingarhættu.

Ef gleymist að taka Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva

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

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

Ef hætt er að taka Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva

Stöðvaðu ekki meðferðina nema læknirinn gefi fyrirmæli um það. Hafðu samband við lækninn eða lyfjafræðing áður en þú hættir en þú stöðvar meðferðina.

Ef læknirinn hefur sagt þér að stöðva meðferðina tímabundið, spyrðu lækninn hvenær þú átt að hefja meðferðina aftur.

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

4. Hugsanlegar aukaverkanir

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

Hafðu tafarlaust samband við lækninn:

- ef þú færð hita, merki um sýkingu eða verður mjög þróttlaus. Þetta gæti verið vegna þess að einstaka sinnum fækkar sumum gerðum blóðkorna
- ef þú færð einkenni lifrarsjúkdóma, svo sem ef húð og/eða augu gulna (gula), hvort sem það tengist blæðingu sem kemur fram undir húð sem rauðar dopper á stærð við tíupjónsodd 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 blóður. Þetta geta verið merki um ofnæmisviðbrögð.

Algengasta aukaverkunin sem tilkynnt hefur verið um vegna Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva er blæðing.

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

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

Ef þú skerð þig eða meidir getur verið að blæðingin sé heldur lengur en venjulega að stöðvast. Þetta tengist því hvernig lyfið verkar þar sem það hindrar myndun blóðkekkja. Venjulega þarf ekki að hafa áhyggjur af þessu ef um minni háttar skurði eða meiðsl er að ræða, t.d. þegar þú skerð þig við rakstur.

Hafðu þó strax samband við lækninn ef þú hefur áhyggjur af blæðingunni (sjá kafla 2, Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva).

Aðrar aukaverkanir

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- niðurgangur,
- kviðverkir
- meltingartruflanir eða brjóstsviði.

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- höfuðverkur
- magasár
- uppköst
- ógleði
- hægðatregða
- aukin loftmyndun í maga eða þörmum
- útbrot
- kláði
- sundl
- náladofi.

Mjög sjaldgæf aukaverkun (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

- svimi.

Aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000):

- Gula
- sviði í maga og/eða vélinda
- verulegur kviðverkur með eða án bakverks
- hiti
- öndunarörðugleikar stundum með hósta
- útbreidd ofnæmisviðbrögð (t.d. almenn hitatilfinning sem fylgir skyndileg almenn vanlíðan sem endar með yfirliði)
- þroti í munni
- blöðrur á húð
- húðofnæmi
- særindi í munni (munnbólga)
- lækkun blóðþrýstings
- ringlun
- ofskynjanir
- liðverkir
- vöðvaverkir
- breytt bragðskyn
- bólga í litlum æðum.

Aukaverkanir þar sem tíðni er ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):

- rof vegna magasárs
- eyrnasuð
- heyrnartap
- skyndileg lífshættuleg ofnæmisviðbrögð
- nýrnasjúkdómar
- lágur blóðsykur
- þvagsýrugigt (sjúkdómur með verkjum og bólgu í liðum af völdum þvagsýrukristalla)
- versnun fæðuofnæmis.

Þessu til viðbótar getur verið að lækningin gæmi breytingar á þvag- og blóðprufum.

Tilkynning aukaverkana

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

5. Hvernig geyma á Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

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

Geymið ekki við hærri hita en 25°C. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka og ljósi.

Notist innan 30 daga frá fyrstu opnun glassins.

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

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

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva inniheldur

- Virku innihaldsefni eru klópidógrell og acetylsalicylsýra.
 - Hver tafla inniheldur 75 mg af klópidógrelli (sem hýdrógensúlfat) og 75 mg af acetylsalicylsýru.
- Önnur innihaldsefni eru:
 - Töflukjarni: laktósaeinhýdrat, örkristallaður sellulósi, hýdroxýprópýlsellulósi 100 cP, krospóvídón (tegund A), stearínsýra, natriúm-krosmellósa, mettuð jurtaolía og natriumlaurýlsúlfat.
 - Töfluhúð: hýprómellósi, pólýdextrósi, titantvíoxíð (E171), kínólín gult alúminíum lake (E104), talkúm, maltódestrín, miðlungs langar þriglýseríðskeðjur, gult járnóxíð (E172).

Lýsing á útliti Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva og pakkningastærðir

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/75 mg filmuhúðaðar töflur eru gular, filmuhúðaðar, hylkisлага töflur. Filmuhúðuðu töflurnar eru 14,0 mm á lengd og 6,8 mm á breidd.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva er fáanlegt í þynnupakkningum með 14, 28 og 30 filmuhúðuðum töflum eða í glösum með 30 filmuhúðuðum töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Markaðsleyfishafi:
Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

Framleiðandi:
TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
4042 Debrecen
Ungverjaland

TEVA UK Ltd
Brampton Road
Hampden Park
Eastbourne
East Sussex, BN22 9AG
Bretland

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

Teva Czech Industries s.r.o.
Ostravska 29, c.p. 305
74770 Opava-Komarov
Tékkland

Teva Operations Poland Sp. z o.o.
ul. Mogilska 80

31-546 Krakow
Pólland

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Þýskaland

Pliva Croatia Ltd
Prilaz baruna Filipovica 25
10 000 Zagreb
Króatía

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 02 03

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Deutschland

Teva GmbH
Tel: (+49) 731 402 08

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 6677 55 90

Ελλάδα

Teva Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-
GmbH Tel: +43/1/970070

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tél: +(34) 91 387 32 80

Polska

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

France

Teva Santé
Tél: +(33) 1 55 91 7800

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

ratiopharm Oy
Sími: +358 20 180 5900

Slovenská republika

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

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028 917 981

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í <mánuður Á Á Á Á>

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

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

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/100mg filmuhúðaðar töflur klópídógre/ acetýlsalicýlsýra

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

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

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

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

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

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva inniheldur klópídógre/ og acetýlsalicýlsýru og tilheyrir flokki lyfja sem hindra samloðun blóðflagna. Blóðflögur eru mjög smáar, minni en rauð eða hvít blóðkorn og festast saman við blóðstorkun. Lyf sem hindra samloðun blóðflagna minnka hættuna á myndun blóðkekkja (ferli sem nefnist segamyndun) með því að koma í veg fyrir þessa samloðun í tilteknum æðum (slagæðum).

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva er tekið af fullorðnum til þess að koma í veg fyrir að blóðkókkur myndist í kólkuðum slagæðum sem getur leitt til áfalla af völdum æðakólkunar (svo sem heilablóðfalls, hjartaáfalls eða dauða).

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

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

Ekki má taka Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva:

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

Varnaðarorð og varúðarreglur

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

- 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 sögu um astma eða ofnæmisviðbrögð, þar á meðal ofnæmisviðbrögð við einhverju lyfi við sjúkdómnum.
- ef þú ert með þvagsýrugigt.

Meðan á Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva meðferð stendur:

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

Börn og unglingar

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva er ekki ætlað börnum og unglingum yngri en 18 ára.

Hugsanlega eru tengsl milli acetylsalicylsýru og Reye's heilkennis þegar lyf með acetylsalicylsýru eru gefin börnum eða unglingum með veirusýkingu. Reye's heilkenni er mjög sjaldgæfur sjúkdómur sem getur verið lífshættulegur.

Notkun annarra lyfja samhliða Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva

Látið lækningu 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/Acetylsalicylic acid Teva og öfugt.

Segðu læknum sérstaklega frá því ef þú tekur:

- segavarnarlyf til inntöku, lyf sem notuð eru til að draga úr blóðstorknun
- acetylsalicylsýru eða önnur bólgueyðandi gigtarlyf, venjulega notuð til þess að meðhöndla sársauka og/eða bólgu af völdum sjúkdóma í vöðvum og liðum,
- heparín eða eitthvað annað stungulyf sem er nota til þess að draga úr blóðstorknun
- omeprazol, esomeprazol eða cimetidin, lyf við óþægindum í maga
- metotrexat, lyf notað við alvarlegum liðasjúkdómum (liðagigt) eða húðsjúkdómum (psoriasis),
- probenecid, benzbromaron eða súlfínprázon, lyf við þvagsýrugigt,
- fluconazol, voriconazol, ciprofloxacín, eða klóramfenikól, lyf við bakteríu- og sveppasýkingum
- fluoxetin, fluvoxamin eða moclobemid, lyf við þunglyndi
- carbamazepín eða oxcarbazepín, lyf við sumum tegundum flogaveiki
- ticlopidín, annað lyf sem hindrar samloðun blóðflagna.

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

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

Meðganga og brjóstagjöf

Ekki má nota Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva á síðasta þriðjungi meðgöngu.

Óæskilegt er að taka lyfið á fyrsta og öðrum þriðjungi meðgöngu.

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

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

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

Akstur og notkun véla

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

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva inniheldur mjólkursykur.

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

3. Hvernig nota á Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva

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

Ráðlagður skammtur er ein tafla af Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva á dag til inntöku með glasi af vatni, með eða án matar.

Taktu lyfið á sama tíma á hverjum degi.

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

Ef tekinn er stærri skammtur af Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva en mælt er fyrir um
Hafðu strax samband við lækinn eða næsta sjúkrahús vegna aukinnar blæðingarhættu.

Ef gleymist að taka Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva

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

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

Ef hætt er að taka Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva

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

Ef lækinn hefur sagt þér að stöðva meðferðina tímabundið, spyrðu lækinn hvenær þú átt að hefja meðferðina aftur.

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

4. Hugsanlegar aukaverkanir

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

Hafðu tafarlaust samband við lækinn:

- ef þú færð hita, merki um sýkingu eða verður mjög þróttlaus. Þetta gæti verið vegna þess að einstaka sinnum fækkar sumum gerðum blóðkorna
- ef þú færð einkenni lifrarsjúkdóms, 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 trúpjónsodd 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 blóður. Þetta geta verið merki um ofnæmisviðbrögð.

Algengasta aukaverkunin sem tilkynnt hefur verið um vegna Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva er blæðing.

Blæðing geta komið fram sem blæðing í maga eða þörmum, nár, margúlar (óvenjulegar blæðingar eða marblettir undir húðinni), blóðnasir eða blóð í þvagi. Í stökum tilvikum hefur einnig verið tilkynnt um blæðingu í auga, höfði, lunga eða liðum.

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

Ef þú skerð þig eða meiðir getur verið að blæðingin sé heldur lengur en venjulega að stöðvast. Þetta tengist því hvernig lyfið verkar þar sem það hindrar myndun blóðkekkja. Venjulega þarf ekki að hafa áhyggjur af þessu ef um minni háttar skurðir eða meiðsl er að ræða, t.d. þegar þú skerð þig við rakstur.

Hafðu þó strax samband við lækinn ef þú hefur áhyggjur af blæðingunni (sjá kafla 2, Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva).

Aðrar aukaverkanir

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- niðurgangur,
- kviðverkir
- meltingartruflanir eða brjóstsviði.

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- höfuðverkur
- magasár
- uppköst
- ógleði
- hægðatregða
- aukin loftmyndun í maga eða þörmum
- útbrot
- kláði
- sundl
- náladofi.

Mjög sjaldgæf aukaverkun (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

- svimi.

Aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000):

- Gula
- sviði í maga og/eða vélinda
- verulegur kviðverkur með eða án bakverks
- hiti
- öndunarörðugleikar stundum með hósta
- útbreidd ofnæmisviðbrögð (t.d. almenn hitatilfinning sem fylgir skyndileg almenn vanlíðan sem endar með yfirliði)
- þroti í munni
- blöðrur á húð
- húðofnæmi
- særindi í munni (munnbólga)
- lækkun blóðþrýstings
- ringlun
- ofskynjanir
- liðverkir
- vöðvaverkir
- breytt bragðskyn
- bólga í litlum æðum.

Aukaverkanir þar sem tíðni er ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):

- rof vegna magasárs
- eyrnasuð
- heymartap
- skyndileg lífshættuleg ofnæmisviðbrögð
- nýrnasjúkdómar
- lágur blóðsykur
- þvagsýrugigt (sjúkdómur með verkjum og bólgu í liðum af völdum þvagsýrukristalla)
- versnun fæðuofnæmis.

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

Tilkynning aukaverkana

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

5. Hvernig geyma á Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

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

Geymið ekki við hærri hita en 25°C. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka og ljósi.

Notist innan 30 daga frá fyrstu opnun glassins.

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

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

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva inniheldur

- Virku innihaldsefni eru klópídógrel og acetýlsalicýlsýra.
 - Hver tafla inniheldur 75 mg af klópídógrel (sem hýdrógensúlfat) og 100 mg af acetýlsalicýlsýru.
- Önnur innihaldsefni eru:
 - Töflukjarni: laktósaeinhýdrat, örkristallaður sellulósi, hýdroxýprópýlsellulósi 100 cP, krosópóvídón (tegund A), stearínsýra, natriúm kroskarmellósa, mettuð jurtaolía og natriumlaurýlsúlfat.
 - Töfluhúð: hýprómellósi, pólýdextrósi, titantvíoxíð (E171), kínólín gult alúminíum láke (E104), talkúm, maltódestrín, miðlungs langar þriglýseríðskeðjur, gult járnnoxíð (E172), karmín (E120), rautt járnnoxíð (E172).

Lýsing á útliti Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva og pakkningastærðir

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/100 mg filmuhúðaðar töflur eru ljósbleikar til bleikar, filmuhúðaðar, hylkislega töflur. Filmuhúðuðu töflurnar eru 14,0 mm á lengd og 6,8 mm á breidd

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva er fáanlegt í þynnupakkningum með 10, 14, 28, 30, 50, 90 og 100 filmuhúðuðum töflum og í glösum með 30 filmuhúðuðum töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Markaðsleyfishafi:
Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

Framleiðandi:
TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
4042 Debrecen
Ungverjaland

TEVA UK Ltd
Brampton Road
Hampden Park
Eastbourne
East Sussex, BN22 9AG
Bretland

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

Teva Czech Industries s.r.o.
Ostravska 29, c.p. 305
74770 Opava-Komarov
Tékkland

Teva Operations Poland Sp. z o.o.
ul. Mogilska 80
31-546 Krakow
Pólland

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Þýskaland

Pliva Croatia Ltd
Prilaz baruna Filipovica 25
10 000 Zagreb
Króatía

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 02 03

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Deutschland

Teva GmbH
Tel: (+49) 731 402 08

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 6677 55 90

Ελλάδα

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

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-
GmbH Tel: +43/1/970070

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tél: +(34) 91 387 32 80

Polska

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

France

Teva Santé
Tél: +(33) 1 55 91 7800

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

ratiopharm Oy
Sími: +358 20 180 5900

Slovenská republika

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

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028 917 981

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í <mánuður Á Á Á Á>

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

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