

VIÐAUKI I

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Clopidogrel Qualimed 75 mg filmuhúðaðar töflur

2. VIRK INNIHALDSEFNI OG STYRKLEIKAR

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

Hjálparefni:

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 13 mg af hertri laxerolíu.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Bleikar, kringlóttar, örlítið kúptar filmuhúðaðar töflur.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Skammtar

- Fullorðnir og aldraðir

Klópídógreli á að gefa í einum daglegum 75 mg.

BörnEf gleymist að taka skammt:

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

- Börn

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

- Skert nýrnastarfsemi

Reynsla er takmörkuð af notkun lyfsins hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).

- Skert lifrastarfsemi

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

Lyfjagjöf

Til inntöku

Má gefa með eða án matar.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna.
- Verulega skert lifrastarfsemi.
- Virk blæðing vegna sjúkdóms t.d. magasárs eða blæðingar innan höfuðkúpu.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Blæðingar og blóðsjúkdómar

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

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

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

Purpuri með segamyndun og fækkun blóðflagna (TTP)

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

Nýleg heilablóðþurrð

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

Sýtókróm P450 2C19 (CYP2C19)

Lyfjaerfðafræði: Hjá sjúklingum með erfðafræðilega skertalélegt CYP2C19 virkni með lægri styrkumbrot myndast minna af virkavirku umbrotsefni klópídógreis þegar klópídógrei er gefið í blóði og minnkuð blóðsegahemlandi viðbrögð og hafa almennt hærri tíðni af hjarta- og æðatilfellum í kjölfar hjartadreps heldur en sjúklingar með eðlilega CYP2C19 virkniráðlögðum skömmtum sem hefur því minni áhrif á blóðflögustarfsemi (sjá kafla 5 4.2). Fáanleg eru próf sem gera mögulegt að greina arfgerð sjúklinga með lélegt CYP2C19 umbrot.

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).

Skerta nýrnastarfsemi

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

Skert lifrastarfsemi

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

Hjálparefni

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

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

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

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

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

Heparín: Í klínískri rannsókn á heilbrigðum einstaklingum olli klópídógreli ekki þörf fyrir breytingu á skammti heparíns og breytti ekki áhrifum heparíns á storknun. Gjöf heparíns samhliða klópídógreli hafði engin áhrif á hömlun klópídógrels á blóðflagnasamloðun. Milliverkanir lyfhrifa eru mögulegar milli klópídógrels 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 klópídógrels samhliða segaleysandi efnum sem eru eða eru ekki fibrínsértæk og heparinum var metin hjá sjúklingum með brátt hjartadrep. Tíðni klínískt marktækra blæðinga var svipuð og þegar segaleysandi lyf og heparín eru notuð samhliða acetýlsalicýlsýru (sjá kafla 4.8).

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

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

Lyf sem hamla CYP2C19 eru meðal annarra omeprazol og esomeprazol, fluvoxamin, fluoxetin, moclobemid, voriconazol, fluconazol, ticlopidin, ciprofloxacin, címetidín, carbamazepin, oxcarbazepin og chloramphenicol.

Prótónpumpuhemlar (PPI):

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

Skýrt hefur verið frá ósamkvæmum upplýsingum um klínískar vísbendingar varðandi þessa lyfjahvarfa/lyfhrifa milliverkun með tilliti til alvarlegra tilvika hjarta- og æðasjúkdóma bæði úr

áhorfsrannsóknnum (observational studies) og klínískum rannsóknum. Sem varúðarráðstöfun er því ekki mælt með samhliða notkun klópídógreis og omeprazols eða esomeprazols (sjá kafla 4.4).

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

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

Engin gögn liggja fyrir um að önnur lyf sem draga úr magasýru svo sem H2-blokkar (nema címetidín sem er CYP2C19 hemill) eða sýrubindandi lyf hafi áhrif á verkun 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 það 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 tolbútamíð sem umbrotna fyrir tilstilli CYP2C9 megi hættulaustmegi gefa samhliða klópídógrei.

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

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

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

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

Brjóstagjöf

Ekki er vitað hvort klópídógrei skilst út í brjóstamjólki kvenna. Rannsóknir á dýrum hafa sýnt að klópídógrei skilst út í brjóstamjólki. Sem varúðarráðstöfun á ekki að halda áfram brjóstagjöf meðan á meðferð með Clopidogrel Qualimed stendur.

Frjósemi

Dýrarannsóknir benda ekki til að klópídógrei hafi áhrif á frjósemi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

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

4.8 Aukaverkanir

Klópídógrél 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 9.000 sjúklingar meðhöndlaðir í 1 ár eða lengur. Hér á eftir er fjallað um aukaverkanir, sem hafa klíníska þýðingu og komu fram í CAPRIE, CURE, CLARITY og COMMIT rannsóknunum. Þegar á heildina er litið var klópídógrél 75 mg/dag sambærilegt við acetýlsalicýlsýru 325 mg/dag í CAPRIE rannsókninni, óháð aldri, kyni og kynþætti. Til viðbótar við aukaverkanir sem komu fram í klínískum rannsóknum, hefur verið greint frá 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 þá var oftast greint frá blæðingum á fyrsta mánuði meðferðar.

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

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

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

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

Aukaverkanir sem komu annað hvort fram í klínískum rannsóknum eða greint var frá með aukaverkanatilkynningum, eru taldar upp í töflunni hér fyrir neðan. Tíðni þeirra er skilgreind með eftirfarandi flokkun: Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); Koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$).

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Líffæraflokkur	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir
Blóð og eitlar		Blóðflagnafæð, hvítfrumnafæð, eósínfíklafjöld	Hlutleysis-kyrningafæð þ.m.t. veruleg hlutleysis-kyrningafæð	Húðblæðingar með segamyndun og fækkun blóðflagna (TTP) (sjá kafla 4.4), vanmyndunarblóðleysi, blóðfrumnafæð, kyrningahrap, alvarleg blóðflagnafæð, kyrningafæð, blóðleysi
Ónæmiskerfi				Sermissótt, bráðaofnæmislik viðbrögð
Geðræn vandamál				Ofskynjanir, rugl

Taugakerfi		Blæðingar innan höfuðkúpu (sem í sumum tilvikum leiddi til dauða), höfuðverkur, náladofi, sundl		Vöðvaverkir og bragðskynstruflanir
Augu		Augnblæðingar (í tárú, augum, sjónu)		
Eyru og vöfundarhús			Svimi	
Æðar	Margúll			Alvarlegar blæðingar, blæðingar frá sarum eftir skurðaðgerð, æðabólga, lágur blóðþrýstingur
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Blóðnasir			Blæðingar í öndunarvegi (blóðhósti, lungnablæðingar), berkjukrampi, millivefslungnabólga
Meltingarfæri	Blæðingar í meltingarfærum, niðurgangur, kviðverkir, meltingartruflanir	Maga- og skeifugarnarsár, magabólga, uppköst, ógleði, hægðatregða, uppbemba	Blæðingar aftan skinu	Banvænar blæðingar í meltingarfærum og aftan skinu, brisbólga, ristilbólga (þar með talið sáraristilbólga og eítílfrumuristilbólga), munnbólga
Lifur og gall				Bráð lifrabíln, lifrabólga, óeðlileg lifrarpróf
Húð og undirhúð	Mar	Útbrot, kláði, húðblæðingar (purpuri)		Blóðruhúðbólga (drep í húðþekju, Stevens Johnson heilkenni, regnbogaroði), ofsabjúgur, roðapota-útbrot, ofsakláði, exem, flatskæningur (lichen planus)
Stoðkerfi og stoðvefur				Blæðingar í stoðkerfi (blæðingar í liði), liðbólga, liðverkir, vöðvaverkir.
Nýru og þvagfæri		Blóðmiga		Nýrnaðrabólga, hækkað kreatínín í blóði
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Blæðing á stungustað			Hiti
Rannsóknar-niðurstöður		Lengdur blæðingartími, fækkun hlutleysis-kyrninga og fækkun blóðflagna		

4.9 Ofskömmtun

Ofskömmtun klópidógreis getur leitt til lengingar á blæðingartíma og þeirra afleiðinga sem slíkt hefur á blæðingar. Íhuga skal viðeigandi meðferð ef blæðingar eiga sér stað. Ekkert mótefni gegn lyfjafræðilegri verkun klópidógreis hefur fundist. Ef þörf er á tafarlausri leiðréttingu á lengdum blæðingartíma getur gjöf blóðflagna unnið gegn áhrifum klópidógreis.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

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

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

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

Öryggi og virkni klópidógreis hafa verið metin í 4 tvíblindum rannsóknum með meira en 80.000 sjúklingum. Í CAPRIE rannsókninni þar sem klópidógrei var borið saman við acetýlsalicýlsýru og í CURE, CLARITY og COMMIT rannsóknunum þar sem klópidógrei var borið saman við lyfleysu, en bæði lyfin voru gefin samhliða acetýlsalicýlsýru og annarri hefðbundinni meðferð.

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

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

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

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

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

Börn

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

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

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

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

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

Dreifing

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

Umbrot

Klópidógrel umbrotnar að mestu leyti í lifrinni. *In vitro* og *in vivo* umbrotnar klópidógrel eftir tveim meginumbrotsferlum: Annað ferlið er hvatað af esterösum, en það leiðir til hydrólýsu yfir í óvirka

karboxýlsýruafléiðu (85% af umbrotsefnum í blóði) og hitt er hvatað af mörgum cytókróm P450 ensímum. Klópidógrel umbrotar fyrst í 2-oxó-klópidógrel millistigsumbrotsefni. Áframhaldandi umbrot 2-oxó-klópidógrel millistigsumbrotsefnisins leiðir til myndunar virka umbrotsefnisins sem er tíól-afleiða af klópidógrel. *In vitro* er þessu umbrotsferli miðlað af CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 og CYP2B6. Virka tíól-umbrotsefnið, sem hefur verið einangrað *in vitro*, binst hratt og óafturkræft við viðtaka blóðflagna og hamlar því samloðun blóðflagna.

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

Útskilnaður

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

Lyfjaerfðafræði

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

CYP2C19*1 samsætan veldursvarar til fullkomlega virku umbroti, envirks umbrots, á meðan CYP2C19*2 og CYP2C19*3 samsæturnar valda skertu umbrotihafa ekki áhrif. CYP2C19*2 og CYP2C19*3 samsæturnar eru 85% meginuppistaðan af samsætum með skerta virkni hjá einstaklingum af hvítum mönnumkynstofni (85%) og 99% hjá Asiubúum (99%) með lélegt umbrot. Aðrar samsætur sem tengjast tengdar skertu eða engu umbroti eru sjaldgæfari m.a. CYP2C19*4, *5, *6, *7, og *8 en þær eru almennt sjaldgæfari. Í töflunni hér á eftir er birt tíðni algengra CYP2C19 svipgerða og arfgerða. Hjá sjúklingi með lélegt umbrot eru tvær samsætur óvirkar samkvæmt skilgreiningunni hér að ofan. Birtar tíðnitölur fyrir CYP2C19 arfgerðir sem eru með lélegt umbrot eru um það bil 2% fyrir einstaklinga af hvítum kynstofni, 4% fyrir þeldökka og 14% fyrir Kínverja. Fáanleg eru próf sem ákvarða CYP2C19 arfgerð sjúklings.

Tíðni CYP2C19 svipgerða og arfgerða
Tíðni (%)

	Hvítir (n=1356)	Svartir (n=966)	Kínverjar (n=573)
Ítarlegt umbrot: CYP2C19*1/*1	74	66	38
Umbrot í meðallagi: CYP2C19*1/*2 eða *1/*3	26	29	50
Lítið umbrot: CYP2C19*2/*2, *2/*3 eða *3/*3	2	4	14

Hingað til hafa áhrif CYP2C19 arfgerðar á lyfhrif virks umbrotsefnis klópidógrels verið metin hjá 227 einstaklingum í 7 birtum rannsóknum. Skert CYP2C19 umbrot, hjá einstaklingum með umbrot í meðallagi eða lítið umbrot, lækkuðu C_{max} og AUC virka umbrotsefnisins um 30-50% í kjölfar 300 mg eða 600 mg hleðsluskammta og 75 mg viðhaldsskammta. Minni útsetning fyrir virku umbrotsefni leiðir til minni hömlunar blóðflagna eða aukinnar virkni þeirra blóðflagna sem ekki verða fyrir áhrifum. Hingað til hefur minni blóðsegahemlandi viðbrögðum við klópidógrel verið lýst hjá einstaklingum með umbrot í meðallagi eða lítil, í 21 birtri rannsókn með 4.520 einstaklingum. Hlutfallslegur munur á blóðsegahemlandi viðbrögðum milli arfgerðarhópa er breytilegur milli rannsókna en það fer eftir þeim aðferðum sem notaðar voru til að meta viðbrögðin, en hann er yfirleitt meiri en 30%.

Tengslin milli CYP2C19 arfgerðar og árangurs klópidógrel meðferðar voru metin eftir á, með greiningu á 2 klínískum rannsóknum (undirrannsókn CLARITY [n=465] og TRITON-TIMI 38 [n=1.477]) og 5 rannsóknum á skilgreindum rannsóknarhópum (cohort) (n=6.489 í heild). Í CLARITY

og einni af rannsóknunum á skilgreindu hópunum (n=765; Trenk) var ekki marktækur munur á hjarta- og æðatilfellum eftir arfgerðum. Í 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 blóðflagnasvörun 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 míkromó ADP) um 24% (24 klst.) og 37% (á degi 5) samanborið við einstaklinga með verulegt umbrot, um 39% (24 klst.) og 58% (á degi 5) og 37% (24 klst.) og 60% (á degi 5) hjá einstaklingum með í meðallagi mikið umbrot. Eftir meðferð hjá einstaklingum með lélegt umbrot sem fengu 600 mg/150 mg skammtinn var útsetning fyrir virka umbrotsefninu meiri en eftir meðferð með 300 mg/75 mg skammtinn. Auk þess mældist hömlun á samloðun blóðflagna (IPA) 32% (24 klst.) og 61% (á degi 5), sem var herra en hjá einstaklingum með lélegt umbrot sem fengu meðferð með 300 mg/75 mg skömmtunum, og reyndist svipuð og hjá hinum CYP2C19 umbrotahópunum, sem fengu meðferð með 300 mg/75 mg skömmtunum. Viðeigandi skammtaáætlun fyrir þennan sjúklingahóp hefur ekki verið ákvörðuð í klínískum rannsóknum.

Í samræmi við niðurstöðurnar hér að ofan sýndi safngreining sem tók til sex rannsókna með 335 einstaklingum sem voru meðhöndlaðir með 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 míkromó ADP) og mismunur á IPA var 5,9% og 21,4%, talið í sömu röð, samanborið við einstaklinga með verulegt umbrot.

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

Í TRITON-TIMI 38 og þremur af rannsóknunum á skilgreindu hópunum (n=3.516; hóprannsóknunum (Collet, Sibbing, Giusti), höfðu sjúklingar) var rannsóknarþýðið sem var annaðhvort með skert umbrot (í meðallagi og lítið, samanlagt) mikið umbrot eða lélegt umbrot, með hærri tíðni hjarta- og æðatilfella (dauði, hjartadrep og heillaslagheilablóðfall) eða segamyndunar í stoðneti, en sjúklingar með ítarlegt umbrot. Í fimmtu rannsókninni á skilgreindu rannsóknarhópunum (n=2.208; Simon) sást hærri tíðni eingöngu hjá einstaklingum með lítið heldur en sjúklingar með verulegt umbrot.

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

Í CURE, CLARITY 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 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 dag. 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 lítils CYP2C19 umbrots er mismunandi eftir kynþætti/þjóðerni (sjá Lyfjaerfðafræði). Takmarkaðar upplýsingar um Asíubúa eru til í birtum heimildum til að meta klínískt mikilvægi breytilegra arfgerða þessara CYP á klínískan árangur.

5.3 Forklínískar upplýsingar

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

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

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

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

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni:

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

Filmuhúð:

Hýdroxýprópýlsellulósi (E463)
Títantvíoxíð (E171)
Rautt járnnoxíð (E172)
Talkúm
Própýlenglýkól

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

2 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka og ljósi.

6.5 Gerð íláts og innihald

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

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Qualimed, 117 allée des Parcs, 69 800 Saint Priest, Frakkland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrsta markaðsleyfis: 21 september 2009

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um þetta lyf eru birtar á heimasíðu Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

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

VIÐAUKI II

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

B. FORSENDUR MARKAÐSLEYFIS

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisföng framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

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

B. FORSENDUR MARKAÐSLEYFIS

• SKILYRÐI EÐA TAKMARKANIR Á MARKAÐSLEYFI SEM VARÐA AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskyt.

• SKILYRÐI EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

Á ekki við.

• ÖNNUR SKILYRÐI

Lyfjagátarkerfi

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

Áhættustjórnunaráætlun

Áhættustjórnunaráætlun var ekki lögð inn. Umsóknin er byggð á viðmiðunarlyfi, en hjá því hafa ekki komið í ljós áhættuþættir sem kalla á viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu.

Greinargerðir um öryggi lyfsins (PSUR).

Skila skal greinargerðum um öryggi fyrir Clopidogrel Qualimed filmuhúðaðar töflur samkvæmt áætlun um skil á greinargerðum fyrir viðmiðunarlyfið.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Clopidogrel Qualimed 75 mg filmhúðaðar töflur

Klópidógrei

2. VIRK(T) EFNI

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

3. HJÁLPAFENI

Inniheldur herta laxerolíu.

Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

7 filmhúðaðar töflur

7 filmhúðaðar töflur - dagatalspynna

14 filmhúðaðar töflur

14 filmhúðaðar töflur - dagatalspynna

28 filmhúðaðar töflur

28 filmhúðaðar töflur - dagatalspynna

30 filmhúðaðar töflur

30x1 filmhúðaðar töflur

50 filmhúðaðar töflur

50x1 filmhúðaðar töflur

56 filmhúðaðar töflur

56 filmhúðaðar töflur - dagatalspynna

84 filmhúðaðar töflur

84 filmhúðaðar töflur - dagatalspynna

90 filmhúðaðar töflur

100 filmhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka og ljósi.

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Qualimed, 117 allée des Parcs, 69 800 Saint Priest, Frakkland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Clopidogrel Qualimed 75 mg

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

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

1. HEITI LYFS

Clopidogrel Qualimed 75 mg filmuhúðaðar töflur

Klópidógrel

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Qualimed

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

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

1. HEITI LYFS

Clopidogrel Qualimed 75 mg filmuhúðaðar töflur

Klópidógrei

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Qualimed

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Vikudagar

Mán

Þri

Mið

Fim

Fös

Lau

Sun

Vika 1

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

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

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

B. FYLGISEÐILL

FYLGISEÐILL: UPPLÝSINGAR FYRIR NOTANDA LYFSINS

Clopidogrel Qualimed 75 mg filmuhúðaðar töflur Klópídógrei

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að taka lyfið.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um lyfið.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita ef vart verður aukaverkana sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli eða ef aukaverkanir sem taldar eru upp reynast alvarlegar.

Í fylgiseðlinum:

1. Upplýsingar um Clopidogrel Qualimed og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að taka Clopidogrel Qualimed
3. Hvernig taka á Clopidogrel Qualimed
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Clopidogrel Qualimed
6. Aðrar upplýsingar

1. UPPLÝSINGAR UM CLOPIDOGREL QUALIMED OG VIÐ HVERJU ÞAÐ ER NOTAÐ

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

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

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

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

2. ÁÐUR EN BYRJAÐ ER AÐ TAKA CLOPIDOGREL QUALIMED

Ekki má taka Clopidogrel Qualimed:

- ef þú ert með ofnæmi fyrir klópídógrei eða einhverju öðru innihaldsefni Clopidogrel Qualimed;
- ef þú ert með virka blæðingu svo sem frá magasári eða blæðingu í heila;
- ef þú ert með verulega skerta lifrarstarfsemi;

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

Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun Clopidogrel Qualimed

Ef eitthvert af eftirfarandi ástandi á við um þig skaltu segja læknum frá því áður en þú ferð að taka Clopidogrel Qualimed:

- ef hætta er á blæðingu vegna:
 - sjúkdómsástands með hættu á innvortis blæðingu (svo sem magasár)

- blóðsjúkdóms sem eykur tilhneigingu til innvortis blæðingar (blæðingar inni í vefjum, líffærum eða liðum)
- nýlegs, alvarlegs áverka
- nýlegrar skurðaðgerðar (þar með talið tannaðgerðar)
- áætlaðrar skurðaðgerðar (þar með talið tannaðgerðar) næstu sjö daga
- ef þú hefur fengið blóðtappa í heilaslagæð (blóðþurrð) á undangengnum sjö dögum
- ef þú ert með nýrna- eða lifrarsjúkdóm.

Meðan á Clopidogrel Qualimed meðferð stendur:

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

Clopidogrel Qualimed er ekki ætlað börnum eða unglingum.

Taka annarra lyfja

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um önnur lyf sem eru notuð eða hafa nýlega verið notuð, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils.

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

Þú skalt sérstaklega segja læknum frá því ef þú tekur:

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

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

Ef Clopidogrel Qualimed er tekið með mat eða drykk

Clopidogrel Qualimed má taka með eða án matar.

Meðganga og brjóstagjöf

Helst ætti ekki að taka þetta lyf á meðgöngu.

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

Konur sem hafa barn á brjósti mega ekki nota lyfið.

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

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

Akstur og notkun véla

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

Mikilvægar upplýsingar um tiltekin innihaldsefni Clopidogrel Qualimed

Clopidogrel Qualimed inniheldur herta laxerolíu sem getur valdið ógleði og niðurgangi.

3. HVERNIG TAKA Á CLOPIDOGREL QUALIMED

Takið Clopidogrel Qualimed alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef þú ert ekki viss um hvernig á að nota lyfið leitaðu þá upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Venjulegur skammtur er ein 75 mg tafla af Clopidogrel Qualimed á dag, sem taka skal inn með eða án fæðu og á sama tíma dag hvern.

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

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

Hafðu samband við lækinn eða næsta sjúkrahús vegna aukinnar blæðingarhættu.

Ef gleymist að taka Clopidogrel Qualimed

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

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

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

Ef hætt er að taka Clopidogrel Qualimed

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

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

4. HUGSANLEGAR AUKAVERKANIR

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

Tíðni hugsanlegra aukaverkana sem taldar eru hér fyrir neðan er skilgreind á eftirfarandi hátt:

- Mjög algengar (koma fyrir hjá fleiri en einum notanda af hverjum 10)
- Algengar (koma fyrir hjá fleiri en einum notanda af hverjum 100)
- Sjaldgæfar (koma fyrir hjá 1 til 10 notendum af hverjum 1.000)
- Mjög sjaldgæfar (koma fyrir hjá 1 til 10 notendum af hverjum 10.000)
- Koma örsjaldan fyrir (koma fyrir hjá færri en 1 notanda af hverjum 10.000)
- Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

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 blóðkornum
- einkenni lifrarkvilla svo sem ef húð og/eða augu gulna (gula), hvort sem það tengist blæðingu sem kemur fram undir húð sem rauðar dopper á stærð við tituprjónsodd og/eða rugli eða ekki (sjá kafla 2 „Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun Clopidogrel Qualimed“)
- munnþrota eða einkenni frá húð svo sem útbrot og kláða eða blöðrur. Þetta geta verið merki um ofnæmisviðbrögð.

Algengasta aukaverkunin er blæðingar.

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

Ef þú færð langvinnar blæðingar þegar þú tekur Clopidogrel Qualimed

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

Aðrar aukaverkanir sem greint hefur verið frá eru

Algengar aukaverkanir: Niðurgangur, kviðverkir, meltingartruflanir eða brjóstsviði.

Sjaldgæfar aukaverkanir: Höfuðverkur, magasár, uppköst, ógleði, hægðatregða, verulegur vindgangur í maga eða þörmum, útbrot, kláði, sundl, náladofi.

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir: Svimi.

Aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir: Gula, verulegur kviðverkur, með eða án bakverks; hiti, öndunarörðugleikar, stundum með hóst; almenn ofnæmisviðbrögð, þroti í munni, blöðrur á húð, húðofnæmi, bólga í munnslímhúð (munnbólga) lækun blóðþrýstings, rugl, ofskynjanir, liðverkir, vöðvaverkir og breytt bragðskyn.

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

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita ef vart verður við aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli eða ef aukaverkanir sem taldar eru upp reynast alvarlegar.

5. HVERNIG GEYMA Á CLOPIDOGREL QUALIMED

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

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

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka og ljósi.

Ekki má fleygja lyfjum í skólplagnir eða heimilissorp. Leitið ráða hjá lyfjafræðingi um hvernig heppilegast er að losna við lyf sem ekki þarf að nota lengur. Þetta er gert til þess að vernda umhverfið.

6. AÐRAR UPPLÝSINGAR**Hvað inniheldur Clopidogrel Qualimed**

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

-Önnur innihaldsefni eru:

- Töflukjarni: örkristallaður sellulósi, vatnsfrí kísilkvoða, krosþóvíðón (tegund A), makrógól 6000, hert laxerolía

-Filmuhúðinni: hýðroxýprópýlsellulósi (E463), títantvíoxíð (E171), rautt járnóxíð (E172), talkúm og própýlenglýkol.

Útlit Clopidogrel Qualimed og þakningastærðir

Filmuhúðuðu töflurnar eru bleikar, kringlóttar og örlítið kúptar.

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

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

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

Ekki er víst að allar þakningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

Qualimed, 117 allée des Parcs, 69 800 Saint Priest, Frakkland

Framleiðandi

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

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

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

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl

Tél/Tel: + 0032 2 658 61 00

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl

Tél/Tel: + 0032 2 658 61 00 (Belgium)

Bulgaria

Mylan SAS

Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Hungary

Mylan Kft

Tel: 36 1 8026993

Ceská republika

MylanPharmaceuticals s.r.o.

Tel: +420 274 770 201

Malta

George Borg Barthet Ltd

Tel: +356 21244205

Danmark

Mylan ApS

Tlf: + 45 3694 4568

Nederland

Mylan B.V

Tel: + 31 (0)33 2997080

Deutschland

Mylan dura GmbH

Tel: + 49-(0) 6151 9512 0

Norge

Mylan AB

Tlf: + 46 8-555 227 50 (Sverige)

Eesti

Mylan SAS

Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH

Tel: +43 1 416 24 18

Greece

Generics Pharma Hellas EIE

Τηλ: +30 210 9936410

Polska

Mylan Sp.z.o.o

Tel: +48 22 5466400

España

Mylan Pharmaceuticals, S.L

tel: + 34 93 3786400

Portugal

Mylan, Lda.

Phone: + 00351 21 412 7200

France

România

Qualimed
Tel: +33 4 37 25 75 00

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Ireland

Mc Dermott Laboratories Ltd
Tel: + 1800 272 272
Allphar +353 1 4041600

Slovenija

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Ísland

Actavis Group PTC ehf
Sími: + 354 5503300

Slovenská republika

Mylan sr.o
Tel: +421 2 32 604 901

Italia

Mylan S.p.A
Tel: + +39/02-61246921

Suomi/Finland

Mylan OY
Puh/Tel: + 358 9-46 60 03

Cyprus

Pharmaceutical Trading Co Ltd
Tηλ: +35 7 24656165

Sverige

Mylan AB
Tel: + 46 8-555 227 50

Latvija

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

United Kingdom

Generics [UK] Ltd trading as Mylan
Tel: +44 1707 853000

Lietuva

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Þessi fylgiseðill var síðast samþykktur {MM/Á ÁÁÁ}.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á heimasíðu Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>. Þar eru líka tenglar á aðrar heimasíður um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.

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