

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Clopidogrel Sandoz 75 mg filmuhúðaðar töflur

2. VIRK INNIHALDSEFNI OG STYRKLEIKAR

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

Hjálparefni: hver tafla inniheldur 3,80 mg herta laxerolíu.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

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

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

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

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

Vinsamlegast sjáið kafla 5.1 fyrir frekari upplýsingar.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

- Fullorðnir og aldraðir
Klópídógreli á að gefa í einum daglegum 75 mg skammti með eða án matar.
- Lyfjaerfðafræði
Minnkuð viðbrögð við klópídógreli hafa verið tengd einstaklingum með lítið umbrot CYP2C19. Kjörskammtar fyrir einstaklinga með lítið umbrot hafa enn ekki verið ákvarðaðir (sjá kafla 5.2).
- Börn og unglingar
Öryggi og verkun klópídógrels hjá börnum og unglingum hefur ekki verið staðfest.
- Skert nýrnastarfsemi
Reynsla er takmörkuð af notkun lyfsins hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).
- Skert lifrarástarfsemi
Takmörkuð reynsla er af notkun lyfsins hjá sjúklingum með í meðallagi skerta lifrarástarfsemi sem hugsanlega hafa blæðingarhneigð (sjá kafla 4.4).

4.3 Frábendingar

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

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Blæðingar og blóðsjúkdómar

Vegna hættu á blæðingu og aukaverkunum í blóði meðan á meðferð stendur skal strax íhuga að gera blóðmælingu og/eða önnur viðeigandi próf hvenær sem klínísk einkenni koma fram sem benda til blæðinga (sjá kafla 4.8). Eins og við á, um önnur blóðflöguvirk lyf, skal nota klópídógrei með varúð hjá sjúklingum með blæðingartilhneigingu eftir slys, skurðaðgerð eða sjúkdóma og hjá sjúklingum á meðferð með acetýlsalicýlsýru, heparíni, glýkóprótein Ib/IIIa hemlum eða bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAID), þar með talið Cox-2 hemlum. Fylgjast skal vandlega með öllum merkjum um blæðingar hjá sjúklingum, þ.m.t. duldar blæðingar, sérstaklega á fyrstu vikum meðferðar og/eða eftir aðgerðir innan æða í hjarta eða skurðaðgerðir. Samhliða gjöf 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 er ekki 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 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.á 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: Samkvæmt birtum gögnum eru sjúklingar með erfðafræðilega skerta CYP2C19 virkni með lægri styrk af virka umbrotsefni klópídógreis í blóði og minnkuð blóðsegahemlandi viðbrögð og hafa almennt hærri tíðni af hjarta- og æðatilfellum í kjölfar hjartadreps heldur en sjúklingar með eðlilega CYP2C19 virkni (sjá kafla 5.2).

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 lyfja sem hamla CYP2C19 (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

Clopidogrel Sandoz inniheldur herta laxerolíu sem getur valdið í maga eða niðurgangi.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Segavarnarlyf til inntöku: Samhliða gjöf klópídógreis og segavarnarlyfja til inntöku er ekki ráðlögð þar sem það getur valdið því að blæðing verði meiri (sjá kafla 4.4).

Glýkóprótein IIB/IIIA hemlar: Klópídógrei skal notað með varúð hjá sjúklingum sem þarfnast samhliða gjafar glýkóprótein IIB/IIIA hemla (sjá kafla 4.4).

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

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

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

Önnur samhliða meðferð:

Þar sem klópídógrei 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 klópídógreis. Óvíst er hvort þessi milliverkun hafi klíníska þýðingu. Sem varúðarráðstöfun er því ekki mælt með samhliða notkun lyfja sem hamla CYP2C19 (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, carbameazepin, oxcabazepin og chloramphenicol.

Prótónpumpuhamlar (PPI):

Í víxlrannsókn var klópídógrei (í 300 mg hleðsluskammti og síðan 75 mg/sólarhring) gefið eitt sér og með omeprazol (80 mg gefin samtímis klópídógrei) í 5 sólarhringa. Útsetning fyrir virku umbrotsefni klópídógreis lækkaði um 45% (á 1. degi) og 40% (á 5. degi) þegar klópídógrei og omeprazol voru gefin samtímis. Meðalhömlun á samloðun blóðflagna (IPA) með 5 míkrom af ADP minnkaði um 39% (24 klst.) og um 21% (á 5. degi) þegar klópídógrei og omeprazol voru gefin samtímis. Sýnt var fram á í annarri rannsókn að þó svo að 12 klst. líði á milli gjafar klópídógreis og omeprazols hafði það ekki áhrif á milliverkunina, sem skýrist að öllum líkindum af hamlandi áhrifum omeprazols á CYP2C19. 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). Endanleg gögn um lyfhrifamilliverkun klópídógreis og annarra prótónpumpuhamla eru ekki fyririggjandi.

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 klópídógrels við að hindra blóðflagnasamloðun.

Önnur lyf:

Margar aðrar klínískar rannsóknir hafa verið gerðar á samhliða gjöf klópídógrels og annarra lyfja til þess að greina hvort það hafi áhrif á lyfhrif eða lyfjahvörf. Þegar klópídógrel 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 klópídógrelmi hafði ekki marktæk áhrif á lyfhrif klópídógrels.

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

Niðurstöður úr rannsóknum með lifrarfrymisögnum úr mönnum benda til þess að karboxýlsýru umbrotsefni klópídógrels geti hindrað virkni cýtókróms P450 2C9. Þetta gæti hugsanlega leitt til aukinnar plasmabættni lyfja s.s. fenýtóíns og tolbutamíðs og bólguþýðandi gigtarlyfja sem eru umbrotin af cýtókróm P450 2C9. Upplýsingar úr CAPRIE rannsókninni benda til þess að fenýtóín og tolbutamíð megi gefa samhliða klópídógrelmi án áhættu.

Fyrir utan ofangreindar sértækar upplýsingar um lyfjamilliverkanir hafa rannsóknir á milliverkunum með klópídógrelmi 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 klópídógrelmi 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

Þar sem engin klínísk gögn um notkun klópídógrels á meðgöngu liggja fyrir er mælt með þeirri varúðarráðstöfun að nota ekki klópídógrel á meðgöngu. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á meðgöngu, fósturvísi-/fósturþroska, fæðingu eða þroska eftir fæðingu (sjá kafla 5.3).

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

4.7 Áhrif á hækni til aksturs og notkunar véla

Klópídógrel hefur engin eða óveruleg áhrif á hækni til aksturs eða notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Reynsla í klínískum rannsóknum:

Klópídógrel hefur verið metið m.t.t. öryggis í 1 ár eða lengur. Hér á eftir er fjallað um aukaverkanir, sem hafa klíníska þýðingu og komu fram í CAPRIE rannsókninni. Þegar á heildina er litið var klópídógrel 75 mg/dag sambærilegt við acetylsalicylsýru 325 mg/dag í CAPRIE rannsókninni, óháð aldri, kyni og kynþætti. Til viðbótar við aukaverkanir sem komu fram í klínískum rannsóknum, hefur verið greint frá aukaverkanatilkynningum 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 klópidógrél eða acetýlsalicýlsýru í CAPRIE rannsókninni var heildartíðni blæðinga 9,3%. Tíðni alvarlegra tilvika var 1,4% fyrir klópidógrél og 1,6% fyrir acetýlsalicýlsýru.

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	Hlutleysi-kyrningafæð þ.m.t. veruleg hlutleysi-kyrningafæð	Húðblæðingar með segamyndun og fækkun blóðflagna (TTP) (sjá kafla 4.4), vanmyndunarblóðleysi, blóðfrumnafæð, kyrningahrap, alvarleg blóðflagnafæð, kyrningafæð, blóðleysi
Ónæmiskerfi				Sermissótt, bráðaofnæmislík viðbrögð
Geðræn vandamál				Ofskynjanir, rugl
Taugakerfi		Blæðingar innan höfuðkúpu (sem í sumum tilvikum leiddi til dauða), höfuðverkur, náladofi, sundl		Bragðtruflun
Augu		Augnblæðingar (í táru, augum, sjónu)		
Eyru og völundarhús			Svimi	
Æðar	Margúll			Alvarlegar blæðingar, blæðingar frá sárum eftir skurðaðgerð, æðabólga, lágur blóðþrýstingur
Öndunarfæri, bjósthól og miðmæti	Blóðnasir			Blæðingar í öndunarvegi (blóðhósti, lungnablæðingar), berkjukrampi, millivefslungnabólga
Meltingarfæri	Blæðingar í meltingarfærum, niðurgangur, kviðverkir, meltingartruflanir	Maga- og skeifugarnarsár, magabólga, uppköst, ógleði, hægðatregða, uppbemba	Blæðingar aftan skinu	Blæðing í meltingarfærum og blæðingar aftan skinu (sem í sumum tilvikum leiddi til dauða), brisbólga, ristilbólga (þar með talið sáraristilbólga og eitelfrumuristilbólga), munnbólga

Líffæraflokkur	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir
Lifur og gall				Bráð lifrabilun, lifrabólga, óeðlileg lifrarpróf
Húð og undirhúð	Mar	Útbrot, kláði, húðblæðingar (purpuri)		Blöðruhúðbólga (drep í húðþekju, Stevens Johnson heilkenni, regnbogaroði), ofsabjúgur, roðapota-útbrot, ofsakláði, exem, flatskæningur (lichen planus)
Stoðkerfi og stoðvefur				Blæðingar í stoðkerfi (blæðingar í liði), liðbólgur, liðverkir, vöðvaverkir
Nýru og þvagfæri		Blóðmiga		Nýrnahnoðrabólga, hækkað kreatínín í blóði
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Blæðing á stungustað			Hiti
Rannsóknar-niðurstöður		Lengdur blæðingartími, fækkun hlutleysis-kyrninga og fækkun blóðflagna		

4.9 Ofskömmtnun

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

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

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

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 adenósínðífosfats (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 blæðingátími komust smám saman aftur í upphaflegt horf, yfirleitt innan fimm daga eftir að meðferð var hætt.

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

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

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

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

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

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Eftir staka og endurtekna 75 mg skammta á sólarhring, til inntöku, frásogast klópídógrei 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

Klópídógrei 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

Klópídógrei umbrotnar að mestu leyti í lifrinni. *In vitro* og *in vivo* umbrotnar klópídógrei 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. Klópidógrél umbrotar fyrst í 2-oxó-klópidógrél millistigsumbrotsefni. Áframhaldandi umbrot 2-oxó-klópidógrél millistigsumbrotsefnisins leiðir til myndunar virka umbrotsefnisins sem er tíól-afleiða af klópidógréli. *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.

Útskilnaður

Eftir inntöku á ^{14}C -merktu klópidógréli 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 klópidógrél helmingunartíma sem er u.þ.b. 6 klukkustundir. Helmingunartími brotthvarfs aðalumbrotsefnisins (óvirka) var 8 klukkustundir eftir einn skammt og einnig eftir endurtekna skammta.

Lyfjaerfðafræði

Nokkur breytileg CYP450 ensím virkja klópidógrél. CYP2C19 stuðlar að myndun bæði virka umbrotsefnisins og millistigsumbrotsefnisins 2-oxó-klópidógréls. Lyfhrif virks umbrotsefnis klópidógréls sem og hamlandi áhrif þess á blóðflögur, skv. *ex vivo* blóðsegaprófi eru breytileg eftir CYP2C19 arfgerð. CYP2C19*1 samsætan veldur fullkomlega virku umbroti, en CYP2C19*2 og CYP2C19*3 samsæturnar valda skertu umbroti. CYP2C19*2 og CYP2C19*3 samsæturnar eru 85% af samsætum með skerta virkni hjá hvítum mönnum og 99% hjá Asíubúum. Aðrar samsætur sem tengjast skertu umbroti eru 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.

Tíðni CYP2C19 svipgerða og arfgerða

	Hvítir (n=1356)	Tíðni (%) 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 klópidógréls 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 viðhaldskammta. 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 klópidógréli 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 klópidógrél meðferðar voru metin eftir á, með greiningu á 2 klínískum rannsóknum (undirrannsóknunum 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 TRITON-TIMI 38 og þremur af rannsóknunum á skilgreindu hópunum (n=3.516; Collet, Sibbing, Giusti), höfðu sjúklingar með skert umbrot (í meðallagi og lítið, samanlagt) hærri tíðni hjarta- og æðatilfella (dauði, hjartadrep og heillaslag) 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 umbrot.

Lyfjaerfðafræðileg próf geta greint arfgerðir tengdar breytileika í CYP2C19 virkni.

Erfðafræðileg afbrigði geta verið til af öðrum CYP450 ensímum, sem hafa áhrif á getu til að mynda virkt umbrotsefni klópidógréls.

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 dag. Auk þess var klínískt þol gott hjá öllum sjúklingum.

Skert lifrastarfsemi

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

Kynþáttur

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

5.3 Forklínískar upplýsingar

Við aðrar rannsóknir en klínískar hjá rottum og baviönum voru algengustu áhrifin sem fram komu breytingar á lifur. Þessi áhrif komu fram við skammta sem voru a.m.k. 25 föld sú þéttni sem kemur fram hjá mönnum sem fá klíníska skammtinn 75 mg/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 kemur fram hjá mönnum sem fá klíníska skammtinn 75 mg/dag).

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

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. Sértaekar 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:

Makrógól 6000

Sellúlósi, örkristallaður (E460)

Krospóvidon af gerð A

Laxerólía, hert

Filmuhúðun:
Makrógól 6000
Etýlsellulósi (E462)
Títan tvíoxíð (E171)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í upprunalegri þynnupakkningu til varnar gegn raka.

6.5 Gerð íláts og innihald

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

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun <og önnur meðhöndlun>

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Acino Pharma GmbH
Am Windfeld 35
83714 Miesbach
Þýskaland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/09/547/001-007

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

21/09/2009

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. FRAMLEIÐANDI SEM ER ÁBYRGUR FYRIR LOKASAMÞYKKT

B. FORSENDUR MARKAÐSLEYFIS

A. FRAMLEIÐANDI SEM ER ÁBYRGUR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt

Acino AG
Am Windfeld 35
83714 Miesbach
Þýskaland

Salutas Pharma GmbH
Otto-von-Guericke-Allee 1
39179 Barleben
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 þarf að tryggja að lyfjagátarkerfi, eins og lýst er í útgáfu 3.0 í einingu 1.8.1 í umsókn um markaðsleyfi, sé til staðar og virki á réttan hátt áður en lyfið er markaðssett og á meðan það er á markaði.

Áhættustjórnunaráætlun

Á ekki við.

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

Samantektarskýrslur um öryggi lyfs (PSURs)

Áætlun um framlagningu samantektarskýrslna um öryggi lyfs skal fylgja áætlun samantektarskýrslu fyrir viðmiðunarlyfið.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

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

Clopidogrel Sandoz 75 mg filmuhúðaðar töflur
klópídógrei

2. VIRK(T) EFNI

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

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig herta laxerolíu. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

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

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

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

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

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

Acino Pharma GmbH
Am Windfeld 35
83714 Miesbach
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/09/547/001-007

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

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

Clopidogrel Sandoz 75 mg

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

1. HEITI LYFS

Clopidogrel Sandoz 75 mg filmhúðaðar töflur
klópídógrél

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Acino Pharma GmbH

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

B. FYLGISEÐILL

FYLGISEÐILL: UPPLÝSINGAR FYRIR NOTANDA LYFSINS

Clopidogrel Sandoz 75 mg filmuhúðaðar töflur Klópídógrell

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

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til lækisins 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 talðar eru upp reynast alvarlegar.

Í fylgiseðlinum:

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

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

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

Clopidogrel Sandoz 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 Sandoz til þess að fyrirbyggja myndun blóðkekkja og draga úr hættunni á alvarlegum áföllum vegna þess að:

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

2. ÁÐUR EN BYRJAÐ ER AÐ TAKA CLOPIDOGREL SANDOZ

Ekki má taka Clopidogrel Sandoz:

- ef þú ert með ofnæmi fyrir klópídógreli eða einhverju öðru innihaldsefni Clopidogrel Sandoz
- 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 Sandoz.

Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun Clopidogrel Sandoz

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

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

Meðan á Clopidogrel Sandoz meðferð stendur:

- Láttu lækinn vita ef áformað er að þú farir í skurðagerð (þ.m.t. tannaðgerð).
- Láttu lækinn vita um leið og vart verður við sjúkdómseinkenni (einnig þekkt sem purpuri með segamyndun og fækkun blóðflagna (TTP) sem fela í sér hita og marbletti eða blettablæðingu undir húð sem getur litið út eins og rauðar dopper á stærð við tituprjónsodd, með eða án óútskýrðrar feikilegrar þreytu, ringlunar, 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 Sandoz 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 Sandoz 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 lyf sem eru notuð til þess að draga úr blóðstorknun
- prótónupumpuhemla (t.d. omeprazol) vegna óþæginda í maga.
- fluconazol, voriconazol, ciprofloxacin, eða klóramfenikól, lyf við bakteríu- og sveppasýkingum
- címetidín, lyf við óþægindum í maga
- fluoxetin, fluvoxamin eða moclobemid, lyf við þunglyndi
- carbamazepin eða oxcarbazepin, lyf við sumum tegundum flogaveiki
- ticlopidin, annað lyf sem hindrar samloðun blóðflagna.

Acetýlsalicýlsýra er efni sem er í mörgum lyfjum til þess að stilla verki og lækka hita: 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 Sandoz er tekið með mat eða drykk

Clopidogrel Sandoz má taka með eða án matar.

Meðganga og brjóstgjöf

Helst ætti ekki að nota þetta lyf á meðgöngu og meðan á brjóstgjöf stendur.

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

Meðan á Clopidogrel Sandoz meðferð stendur skaltu ráðfæra þig við lækinn um brjóstgjöf.

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

Akstur og notkun véla

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

Mikilvægar upplýsingar um tiltekin innihaldsefni Clopidogrel Sandoz:

Clopidogrel Sandoz inniheldur herta laxerolíu sem getur valdið óþægindum í maga eða niðurgangi.

3. HVERNIG TAKA Á CLOPIDOGREL SANDOZ

Takið Clopidogrel Sandoz 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 Sandoz á sólarhring til inntöku með eða án matar, tekinn inn reglulega og á sama tíma dag hvern.

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

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

Hafðu samband við lækinn eða næsta sjúkrahús vegna aukinnar blæðingarhættu.

Ef gleymist að taka Clopidogrel Sandoz

Ef þú gleymir að taka Clopidogrel Sandoz 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.

Ef hætt er að taka Clopidogrel Sandoz

Stöðvaðu ekki meðferðina. Hafðu samband við lækinn eða lyfjafræðing áður.

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 Clopidogrel Sandoz valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Hafðu tafarlaust samband við lækinn:

- ef þú færð hita, merki um sýkingu eða verður mjög þróttlaus. Þetta gæti verið vegna þess að einstaka sinnum fækkar sumum gerðum blóðkornum
- ef þú færð einkenni lifrarkvilla svo sem ef húð og/eða augu gulna (gula), hvort sem það tengist blæðingu sem kemur fram undir húð sem rauðar doppur á stærð við tituprjónsodd og/eða ringlun eða ekki (sjá kafla 2 „Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun Clopidogrel Sandoz“)
- ef þú færð munnþrota eða einkenni frá húð svo sem útbrot og kláða eða blöðrur. Þetta geta verið merki um ofnæmisviðbrögð.

Algengasta aukaverkunin (kemur fyrir hjá 1 til 10 af hverjum 100 sjúklingum) sem tilkynnt hefur verið um vegna klópídógröls eru blæðingar.

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

Ef blæðing heldur áfram þegar þú tekur Clopidogrel Sandoz 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 Sandoz“).

Aukaverkanir koma hugsanlega fyrir af tiltekinni tíðni sem er skilgreind á eftirfarandi hátt:

- mjög algengar: koma fyrir hjá fleiri en 1 notanda af hverjum 10
- algengar: koma fyrir hjá 1 til 10 notendur af hverjum 100
- sjaldgæfar: koma fyrir hjá 1 til 10 notendur af hverjum 1.000
- mjög sjaldgæfar: koma fyrir hjá 1 til 10 notendur af hverjum 10.000
- örsjaldan koma fyrir: koma fyrir hjá færri en 1 notanda af hverjum 10.000
- tíðni ekki þekkt: ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum.

Aðrar aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um eftir notkun klópídógræls:

- Algengar aukaverkanir:
Niðurgangur, kviðverkir, meltingartruflanir eða brjóstsviði.
- Sjaldgæfar aukaverkanir:
Höfuðverkur, magasár, uppköst, ógleði, hægðatregða, uppþemba, útbrot, kláði, sundl, náladofi.
- Mjög sjaldgæf aukaverkun:
Svimi.
- Koma örsjaldan fyrir:
Gula, verulegur kviðverkur, með eða án bakverks; hiti, öndunarörðugleikar, stundum með hósta; almenn ofnæmisviðbrögð, þroti í munni, blóðrur á húð, húðofnæmi, bólga í munnslímhúð (munnbólga) lækkun blóðþrýstings, ringlun, 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 SANDOZ

Geymið í upprunalegri þynnupakkningu til varnar gegn raka.

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

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

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

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 Sandoz

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

Önnur innihaldsefni eru:

Töflukjarni:

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

Filmuhúð:

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

Útlit Clopidogrel Sandoz og pakkningastærðir

Clopidogrel Sandoz filmuhúðaðar töflur eru hvítar eða beinhvítar, með marmaraáferð, kringlóttar og tvíkúptar. Þær eru í pappaðskjum sem innihalda 14, 28, 30, 50, 84, 90 og 100 töflur í álpynnupakkningum. Ekki er víst að allar pakkningastærðirnar séu á markaði.

Markaðsleyfishafi

Acino Pharma GmbH
Am Windfeld 35
83714 Miesbach
Þýskaland

Framleiðandi

Acino AG
Am Windfeld 35
83714 Miesbach
Þýskaland

Salutas Pharma GmbH
Otto-von-Guericke-Allee 1
39179 Barleben
Þýskaland

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

België/Belgique/Belgien

Sandoz N.V.
Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde
Tél/Tel: +32 (0)2 722 97 97

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz Pharmaceuticals GmbH
Raiffeisenstraße 11
D-83607 Holzkirchen
Deutschland
Tél/Tel: +49 8024 902 4000
info@sandoz.de

България

Representative office Sandoz d.d.
Business Park Sofia, buil. 8B, fl. 6
BG-1766 Sofia
Тел.: + 359 2 970 47 47

Česká republika

Sandoz s.r.o.
Jeseniova 30
CZ-13000 Praha 3
Tel: +420 221 421 611
office.cz@sandoz.com,

Danmark

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
info.sandoz-dk@sandoz.com

Deutschland

Sandoz Pharmaceuticals GmbH
Raiffeisenstraße 11
D-83607 Holzkirchen
Tel: +49 8024 902 4000
info@sandoz.de

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal,
Pärnu mnt 105,
EE-11312 Tallinn,
Tel: +372 6652400

Ελλάδα

Sambrook Med SA
Καρτσιβάνη 6
Π.Φάληρο
GR-175 64 Πειραιας
Τηλ: + 30 210 8194 322
ldimomeleti@gerolymatos.gr

España

Sandoz Farmacéutica, SA
Avda. Osa Mayor, 4
E-28023 Aravaca (Madrid)
Tel. +34 917401280
sandoz.responde@sandoz.com

France

Sandoz SAS
49, avenue Georges Pompidou
F-92593 Levallois-Perret Cedex
Tél: +33 1 4964 4800

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.
Tímár u. 20.
H-1034 Budapest
Tel: +36 1 430 2890
info.hungary@sandoz.com

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
79, Simpson Street
MT-Marsa HMR 14
Tel: + 356 21220174
info@vjsalomone.com

Nederland

Sandoz B.V.
Veluwezoom 22
NL-1327 AH Almere
Tel: +31 36 5241600
info.sandoz-nl@sandoz.com

Norge

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmark
info.sandoz-dk@sandoz.com

Österreich

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl
Tel: +43 (0)53382000

Polska

Lek Polska Sp.z o.o.
ul. Domaniewska 50 C
PL - 02-672 Warszawa
Tel: +48 22 549 15 00

Portugal

Sandoz Farmacêutica Lda.
Alameda da Beloura
Edifício 1, 2º andar - Escritório 15
P-2710-693 Sintra
Tel: +351 21 0008781

România

Sandoz Pharma Services S.R.L.
Victoria Business Park
Soseaua Bucuresti-Ploiesti 73-81
Corp 2, etaj 2, Sector 1-RO
Tel: +40 21 4075183

Ireland

Sandoz Pharmaceuticals GmbH
Raiffeisenstraße 11
D-83607 Holzkirchen
Germany
Tel: +49 8024 902 4000
info@sandoz.de

Ísland

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmörk
info.sandoz-dk@sandoz.com

Italia

Sandoz S.p.A.
Largo Umberto Boccioni, 1
I-21040 Origgio / VA
Tel: +39 02 96541

Κύπρος

Panicos Hadjigeorgiou
για P. T. Hadjigeorgiou Co Ltd
Ταχυδρομική Διεύθυνση: T.K. 53158 CY-3301
Λεμεσός
Διεύθυνση γραφείου: Γιλτίτζ 31 CY-3042 Λεμεσός
Τηλ: 00357 25372425
hapanicos@cytanet.com.cy

Latvija

Sandoz d.d. Representative Office in Latvia
Meza Str. 4
LV-1048, Riga
Tel: +371 67892006

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d.,
Branch Office Lithuania
Seimyniskiu Str. 3A
LT-09312 Vilnius
Tel: +370 5 2636037

Slovenija

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
SI-1526 Ljubljana
Tel: +386 1 5802111
info.lek@sandoz.com

Slovenská republika

Sandoz d.d. - organizačná zložka
Galvaniho 15/C
SK-821 04 Bratislava
Tel: +421 2 48 200 600

Suomi/Finland

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Tanska/Danmark
info.sandoz-dk@sandoz.com

Sverige

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmark
info.sandoz-dk@sandoz.com

United Kingdom

United Kingdom
Sandoz Ltd
37 Woolmer Way
Bordon GU35 9QE – UK
Tel: +44 1420 478301
uk.drugsafety@sandoz.com

Þessi fylgiseðill var síðast samþykktur

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

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