

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Clopidogrel Teva Generics B.V. 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 og örlítið kúptar filmuhúðaðar töflur.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Klopídógreli 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.
- Sjúklingum með brátt kransæðaheilkenni:
 - Brátt kransæðaheilkenni (hvikula hjartaöng eða hjartadrep án Q-takka-myndunar) án - ST-hækkunar, þ.á m. hjá sjúklingum sem gangast undir stoðnetsísetningu eftir kransæðavíkkun, hjá sjúklingum sem einnig fá acetýlsalicýlsýru (ASA).
 - Brátt hjartadrep með ST-hækkun samhliða meðferð með acetýlsalicýlsýru hjá sjúklingum sem eru í lyfjameðferð og uppfylla skilyrði til segaleysandi meðferðar.

Vinsamlegast sjáið kafla 5.1 fyrir frekari upplýsingar.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

- Fullorðnir og aldraðir

Klopídógreli á að gefa í einum daglegum 75 mg skammti með eða án matar.

Sjúklingar með brátt kransæðaheilkenni:

- Hefja skal klopídógreli meðferð með stökum 300 mg hleðsluskammti hjá sjúklingum með brátt kransæðaheilkenni án ST-hækkunar (hvikula hjartaöng eða hjartadrep án Q-takka-myndunar) og halda síðan áfram með 75 mg einu sinni á dag (með acetýlsalicýlsýru 75 mg-325 mg á dag). Ráðlagt er að skammtur acetýlsalicýlsýru sé ekki hærri en 100 mg þar sem hærri skammtar af acetýlsalicýlsýru tengdust aukinni hættu á blæðingum. Kjör lengd meðferðar hefur ekki verið formlega staðfest. Klínískar rannsóknarniðurstöður styðja allt að 12 mánaða notkun og hámarksávinningur sást eftir 3 mánuði (sjá kafla 5.1).
- Brátt hjartadrep með ST-hækkun: Klopídógreli á að gefa í einum 75 mg skammti á sólarhring ásamt acetýlsalicýlsýru og með eða án segaleysandi lyfja eftir gjöf 300 mg hleðsluskammts í upphafi meðferðar. Hjá sjúklingum eldri en 75 ára á ekki að hefja meðferð með hleðsluskammti klopídógrels. Hefja á samsetta meðferð eins fljótt og hægt er eftir að

einkenni koma fram og halda meðferð áfram í að minnsta kosti 4 vikur. Kostir samsettrar meðferðar klópídógreis með acetýlsalicýlsýru lengur en 4 vikur hafa ekki verið rannsakaðir hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 5.1).

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

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum.
- 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 lyf, 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 (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 tímabundið. 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 örfinum æðum (microangiopathic haemolytic anaemia) í tengslum við einkenni frá taugakerfi, truflun á nýrnastarfsemi eða sóthita. TTP er hugsanlega lífshættulegt ástand sem þarfnast tafarlausrar meðferðar þ.á m. plasmatöku (plasmapheresis).

Nýleg heilablóðþurrð

Ekki eru fyrirbyggjandi 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 klínísku 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 lifrarárfsemi

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 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).

Acetýlsalicýlsýra: Acetýlsalicýlsýra breytti ekki hömlun klópídógreis á ADP-örvaða blóðflagnasamloðun, en klópídógrei jók áhrif acetýlsalicýlsýru á kollagen örvaða blóðflagnasamloðun. Þó hafði gjöf 500 mg af acetýlsalicýlsýru 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 acetýlsalicýlsýru, sem leiðir til aukinnar hættu á blæðingum. Því skal gæta varúðar við samhliða notkun þeirra (sjá kafla 4.4). Þó hafa klópídógrei og acetýlsalicýlsýra verið gefin samtímis í allt að eitt ár (sjá kafla 5.1).

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 heparínur 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 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 klíniska 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, oxcarbazepin og chloramphenicol.

Prótónpumpuhemlar (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 prótónpumpuhemla eru ekki fyrirbyggjandi.

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.

Niðurstöður úr rannsóknum með lifrarfrýmisögnum úr mönnum benda til þess að karboxýlsýru umbrotsefni klópídógreis geti hindrað virkni cytókróms P₄₅₀ 2C9. Þetta gæti hugsanlega leitt til aukinnar plasmabéttni lyfja s.s. fenýtóíns og tolbutamíðs og bólgueyðandi gigtarlyfja sem eru umbrotin af cytókróm P₄₅₀ 2C9. Upplýsingar úr CAPRIE rannsókninni benda til þess að fenýtóín og tolbutamíð megi gefa samhliða klópídógrei án áhættu.

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-blokkar, ACE-hemla, kalsíumgangaloka, kólesteróllækkandi lyf, kransæðavíkkandi lyf, sykursýkislyf (þ.m.t. insúlín), flogaveikilyf og GPIIb/IIIa hemla án marktækra klínískra aukaverkana.

4.6 Meðganga og brjóstagjöf

Þar sem engin klínísk gögn um notkun klópídógreis 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 klópídrógrel 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 Clopidogrel Teva Generics B.V. meðferð stendur.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

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

4.8 Aukaverkanir

Klópídógrel hefur verið metið m.t.t. öryggis hjá rúmlega 42.000 sjúklingum, sem hafa tekið þátt í klínískum rannsóknum, þ.á m. voru meira en 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 klópídógrel 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 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 klópídógrel eða acetýlsalicýlsýru í CAPRIE rannsókninni var heildartíðni blæðinga 9,3%. Tíðni alvarlegra tilvika var 1,4% fyrir klópídógrel og 1,6% fyrir acetýlsalicýlsýru.

Í CURE rannsókninni var tíðni meiriháttar blæðingartilvika klópídrógreis + acetýlsalicýlsýru háð skammtastærð acetýlsalicýlsýru (<100 mg: 2,6%; 100-200 mg: 3,5%; >200 mg: 4,9%) eins og tíðni alvarlegra blæðingartilvika lyfleysu + acetýlsalicýlsýru (<100 mg: 2,0%; 100-200 mg: 2,3%; >200 mg: 4,0%). Þegar leið á rannsóknina dró úr hættunni á blæðingum (lífshættulegum, meiriháttar, minniháttar, öðrum): 0.-1. mánuður (klópídógrel: 9,6%, lyfleysa: 6,6%), 1.-3. mánuður (klópídógrel: 4,5%; lyfleysa: 2,3%), 3.-6. mánuður (klópídógrel: 3,8%; lyfleysa: 1,6%), 6.-9. mánuður (klópídógrel: 3,2%; lyfleysa: 1,5%), 9.-12. mánuður (klópídógrel: 1,9%; lyfleysa: 1,0%). Það varð engin aukning á meiriháttar blæðingum af klópídrógrel + acetýlsalicýlsýru innan 7 daga eftir kransæðahjáveituaðgerð hjá sjúklingum sem hættu á meðferð meira en fimm dögum fyrir skurðaðgerð (4,4% klópídógrel + acetýlsalicýlsýra á móti 5,3% lyfleysa + acetýlsalicýlsýra). Hjá sjúklingum sem voru ennþá á meðferð innan fimm daga fyrir hjáveituaðgerðina, var tíðni þessara aukaverkana 9,6% fyrir klópídógrel + acetýlsalicýlsýru og 6,3% fyrir lyfleysu + acetýlsalicýlsýru.

Í CLARITY rannsókninni jókst tíðni blæðinga almennt hjá þeim sem fengu klópídógrel + acetýlsalicýlsýru (17,4%) samanborið við þá sem fengu lyfleysu + acetýlsalicýlsýru (12,9%). Tíðni meiriháttar blæðinga var svipuð hjá hópunum (1,3% hjá þeim sem fengu klópídógrel + acetýlsalicýlsýru samanborið við 1,1% hjá þeim sem fengu lyfleysu + acetýlsalicýlsýru). 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 og heilablæðinga lágt og svipað í báðum hópunum (0,6% hjá þeim sem fengu klópídógrel + acetýlsalicýlsýru samanborið við 0,5% hjá þeim, sem fengu lyfleysu + 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, eósíníklafjöld	Hlutleysi-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, bráðafnæmislík viðbrögð
Geðræn vandamál				Ofskynjanir, rugl
Taugakerfi		Blæðingar innan höfuðkúpu (sem í sumum tilvikum leiddi til dauða), höfuðverkur, náladofi, sundl		Bragðtruflun
Augu		Augnblæðingar (í tárú, 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 skínu	Blæðing í meltingarfærum og blæðingar aftan skínu (sem í sumum tilvikum leiddi til dauða), brisbólga, ristilbólga (þar með talið sáraristilbólga og eitilfrumuristilbólga), 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 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 tafarlausrí 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.

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

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

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

Öryggi og virkni klópídogreils hafa verið metin í 4 tvíblindum rannsóknum með meira en 80.000 sjúklingum: Í CAPRIE rannsókninni þar sem klópídogrei var borið saman við acetýlsalicýlsýru og í CURE, CLARITY og COMMIT rannsóknum þar sem klópídogrei 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 klópídogrei 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.

Klópídogrei 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 klópídogrei 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 klópídogreils (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 klópídogrei 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.

Brátt kransæðaheilkenni

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

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

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

Fjöldi sjúklinga sem fengu samsetta endapunktinn (dauðsfall vegna hjarta- og æðakerfis, hjartadrep, heilablóðfall eða endurtekna blóðþurrð) var 1.035 (16,5%) í klópidógrel meðferðarhópnum og 1.187 (18,8%) í lyfleysuhópnum, 14% hlutfallsleg áhættulækkun (95% CI af 6%-21%; $p=0,0005$) fyrir klópidógrel meðhöndlaða hópinn. Þessi ávinningur fólst aðallega í tölfræðilega marktækri lækkun á tíðni hjartadreps [287 (4,6%) í klópidógrel meðhöndlaða hópnum og 363 (5,8%) í hópnum sem meðhöndlaður var með lyfleysu]. Það voru engin sjáanleg áhrif á tíðni endurinnlagnar á sjúkrahús vegna hvikullar hjartaangar.

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

Ávinningurinn sem sást með klópidógrel var óháður öðrum bráðum og langtíma hjarta- og æðakerfismeðferðum (svo sem heparíni/heparíni með lágum sameindarþunga, GPIIb/IIIa hemlum, fitulækkandi lyfjum, beta-blokkum og ACE-hemlum). Virkni klópidógrels sást óháð skammti acetýlsalicýlsýru (75-325 mg einu sinni á dag).

Öryggi og virkni klópidógrels hafa verið metin með tveimur slembiröðuðum, tvíblindum samanburðarrannsóknunum með lyfleysu hjá sjúklingum með brátt hjartadrep með ST-hækkun: CLARITY og COMMIT.

CLARITY rannsóknin náði til 3.491 sjúklinga, sem ráðgert var að setja í segaleysandi lyfjameðferð innan 12 klst. eftir að brátt hjartadrep með ST-hækkun kom fram. Sjúklingarnir fengu annað hvort klópidógrél (300 mg hleðsluskammt og síðan 75 mg á sólarhring, $n=1752$) eða lyfleysu ($n=1739$), hvoru tveggja samhliða acetýlsalicýlsýru (150 til 325 mg hleðsluskammt og síðan 75 til 162 mg á sólarhring), segaleysandi lyfi og heparíni þegar það átti við. Fylgst var með sjúklingunum í 30 daga. Fyrsti endapunktur var þegar slagæðastífla kom fram á æðamynd fyrir útskrift eða dauði eða endurtekið hjartadrep fyrir kransæðamyndatöku. Fyrsti endapunktur hjá sjúklingum sem fóru ekki í æðamyndatöku, var dauði eða endurtekið hjartadrep innan 8 daga eða áður en sjúklingur útskrifaðist af sjúkrahúsi. 19,7% sjúklingaþýðisins voru konur og 29,9% sjúklinganna voru ≥ 65 ára. Alls fengu 99,7% sjúklinganna meðferð með segaleysandi lyfjum (68,7% fibrín sértæk, 31,1% fibrín ósértæk), 89,5% heparín, 78,7% beta-blokka, 54,7% ACE hemla og 63% statín.

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

COMMIT rannsóknin, sem hönnuð var í 2x2 þáttasnið (factorial design), náði til 45.852 sjúklinga sem komu innan 24 klst. frá því einkenni um hjartadrep komu fram og hjartarafrit staðfesti óeðlilega starfsemi (t.d. ST-hækkun, ST-lækkun eða vinstra greinrof). Sjúklingum var gefið klópidógrél (75 mg/sólarhring, $n=22.961$) eða lyfleysa ($n=22.891$), samhliða acetýlsalicýlsýru (162 mg/sólarhring) í 28 daga eða þar til þeir voru útskrifaðir af sjúkrahúsi.

Samsettir endapunktar voru dauði af hvaða orsök sem er og endurtekið hjartadrep, heilablóðfall eða dauði. 27,8% sjúklingaþýðisins voru konur, 58,4% sjúklinga voru ≥ 60 ára (26% ≥ 70 ára) og 54,5% sjúklinga fengu meðferð með fibrínleysa.

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

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

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

Klópidógrél 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

Klópidógrél umbrotnar að mestu leyti í lifrinni. *In vitro* og *in vivo* umbrotnar klópidógrél eftir tveim meginumbrotsferlum: Annað ferlið er hvatað af esterösum, en það leiðir til hýdrólýsu yfir í óvirka karboxýlsýruafleiðu (85% af umbrotsefnum í blóði) og hitt er hvatað af mörgum cytókróm P450 ensímum. Klópidógrél umbrotnar fyrst í 2-oxó-klópidógrél millistigsumbrotsefni. Áframhaldandi umbrot 2-oxó-klópidógrels millistigsumbrotsefnisins leiðir til myndunar virka umbrotsefnisins sem er tíól-afleiða af klópidógreli. *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 klópídógrelí 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 klópídógrel 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 klópídógrel. CYP2C19 stuðlar að myndun bæði virka umbrotsefnisins og millistigsumbrotsefnisins 2-oxó-klópídógreis. Lyfhrif virks umbrotsefnis klópídógreis sem og hamlandi áhrif þess á blóðflögur, skv. *ex vivo* blóðsegaprófi eru breytileg eftir CYP2C19 arfgerð. CYP2C19*1 samsætan 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

	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 klópídógreis 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 blóðsegahegning viðbrögðum við klópídógrelí verið lýst hjá einstaklingum með umbrot í meðallagi eða lítil, í 21 birtri rannsókn með 4.520 einstaklingum. Hlutfallslegur munur á blóðsegahegning 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 klópídógreis 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 rannsóknum á skilgreindu hópnum (n=765; Trenk) var ekki marktækur munur á hjarta- og æðatilfellum eftir arfgerðum. Í TRITON-TIMI 38 og þremur af rannsóknum á skilgreindu hópnum (n=3.516; Collet, Sibbing, Giusti), höfðu sjúklingar með skert umbrot (í meðallagi og lítið, samanlagt) hærri tíðni hjarta- og æðatilfella (dauði, hjartadrep og heilaslag) eða segamyndunar í stoðneti, en sjúklingar með ítarlegt umbrot. Í fimmtu rannsókninni á skilgreindu rannsóknarhópnum (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 klópídógreis.

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 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 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 fram kemur hjá mönnum sem fá klíníska skammtinn 75 mg/dag).

Klópídógrel hefur verið prófað í margvíslegum *in vitro* og *in vivo* rannsóknum á eituráhrifum á erfðaeefni 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:

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

Filmuhúðun:

Hýdroxýprópýlsellulósi (E463)
Títan tvíoxíð (E171)
Rautt járnnoxíð (E172)
Talkúm
Própýlen glýkól

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

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 þynnupakkningar með 28, 30, 50, 56, 84, 90 og 100 filmuhúðuðum töflum eða rifgataðar, stakskammta þynnupakkningar með 28x1, 28x1 (dagatalspakkning), 30x1, 50x1, 56x1, 84x1, 90x1 og 100x1 filmuhúðaðri töflu í öskjunni.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Teva Generics B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Holland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um þetta lyf eru birtar á heimasíðu Lyfjastofnunar Evrópu (EMA)
<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

Krka, d.d., Novo mesto- Locna

Šmarješka cesta 6

8501 Novo mesto

Slóvenía

Pharmachemie B.V.

Swensweg 5, 2031 GA Haarlem

Holland

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 lyfseðilsskylt.

- **Skilyrði eða takmarkanir er varða öryggi og verkun við notkun lyfsins**

Á ekki við

- **Önnur skilyrði**

Lyfjagátarkerfi

Markaðsleyfishafi skal tryggja að kerfi fyrir lyfjagát, eins og lýst er í útgáfu 8 frá nóvember 2009, sem er í kafla 1.8.1 í markaðsleyfisumsókninni, hafi verið komið á fót og sé virkt áður en og á meðan lyfið er á markaði.

Samantektir um öryggi lyfs (PSURs)

Leggja skal Samantektarskýrslu um öryggi lyfs fyrir **Clopidogrel Teva Generics B.V.** fram samkvæmt áætlun um framlagningu Samantektarskýrslna um öryggi lyfs fyrir tilvísunarlyfið.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Clopidogrel Teva Generics B.V. 75 mg filmuhúðuð tafla
Klópidógrel

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur: 75 mg af klópidógrel (sem hýdróklóríð)

3. HJÁLPAFENI

Inniheldur einnig herta laxerolíu. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

28 filmuhúðaðar töflur
28x1 filmuhúðuð tafla
30 filmuhúðaðar töflur
30x1 filmuhúðuð tafla
50 filmuhúðaðar töflur
50x1 filmuhúðuð tafla
56 filmuhúðaðar töflur
56x1 filmuhúðuð tafla
84 filmuhúðaðar töflur
84x1 filmuhúðuð tafla
90 filmuhúðaðar töflur
90x1 filmuhúðuð tafla
100 filmuhúðaðar töflur
100x1 filmuhúðuð tafla

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

Teva Generics B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Holland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

13. LOTUNÚMER

Lot:

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Clopidogrel Teva Generics B.V. 75 mg

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
(ÞYNNUR (28, 28x1, 30, 30 x 1, 50, 50x1, 56, 56x1, 84, 84x1, 90, 90x1, 100, 100 x 1 filmuhúðaðar
töflur)**

1. HEITI LYFS

Clopidogrel Teva Generics B.V. 75 mg filmuhúðaðar töflur
Klópidógrel

2. NAFN MARKADSLEYFISHAFA

Teva Generics B.V.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot:

5. ANNAD

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
(ÞYNNUR (28xl filmuhúðaðar töflur – dagatalspakkning))

1. HEITI LYFS

Clopidogrel Teva Generics B.V. 75 mg filmuhúðaðar töflur
Klópidógrel

2. NAFN MARKADSLEYFISHAFA

Teva Generics B.V.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot:

5. ANNAD

Mán
Þri
Mið
Fim
Fös
Lau
Sun

B. FYLGISEÐILL

FYLGISEÐILL: UPPLÝSINGAR FYRIR NOTANDA LYFSINS

Clopidogrel Teva Generics B.V. 75 mg filmuhúðaðar töflur Klópídógrel

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 Teva Generics B.V. og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að taka Clopidogrel Teva Generics B.V.
3. Hvernig taka á Clopidogrel Teva Generics B.V.
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Clopidogrel Teva Generics B.V.
6. Aðrar upplýsingar

1. UPPLÝSINGAR UM CLOPIDOGREL TEVA GENERICS B.V. OG VIÐ HVERJU ÞAÐ ER NOTAÐ

Clopidogrel Teva Generics B.V. tilheyrir flokki lyfja sem hindra samloðun blóðflagna. Blóðflögur eru mjög smáar agnir í blóðinu 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 Teva Generics B.V. er tekið til þess að koma í veg fyrir að blóðkökkur (blóðsegi) myndist í kölkuðum 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 Teva Generics B.V. til þess að fyrirbyggja myndun blóðkekkja og draga úr hættunni á alvarlegum áföllum vegna þess að:

- þú ert með ástand sem nefnist slagæðakölkun (einnig þekkt sem segamyndun vegna æðakölkunar) og
- þú hefur áður fengið hjartaáfall, heilablóðfall eða þjáist af ástandi þekktu sem útlægur slagæðasjúkdómur eða
- þú hefur fengið alvarlega tegund af brjóstverkjum þekktu sem „hvikula hjartaöng“ eða „hjartadrep“ (hjartaáfall). Til að meðhöndla slíkt gæti lækinn hafa sett stoðnet í þrengdu eða lokuðu æðina til að koma aftur á eðlilegu blóðflæði. Læknirinn á einnig að gefa þér acetylsalicylsýru (efni sem er í mörgum lyfjum sem notuð eru til verkjastillingar og lækkunar sótthita og er einnig notað til að hindra blóðstorknun).

2. ÁÐUR EN BYRJAÐ ER AÐ TAKA CLOPIDOGREL TEVA GENERICS B.V.

Ekki má taka Clopidogrel Teva Generics B.V.:

- ef þú ert með ofnæmi fyrir klópíðógrel eða einhverju öðru innihaldsefni Clopidogrel Teva Generics B.V.
- 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 Teva Generics B.V..

Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun Clopidogrel Teva Generics B.V.

Ef einhverjar af eftirfarandi ástæðum eiga við um þig skaltu segja læknum frá því áður en þú ferð að taka Clopidogrel Teva Generics B.V.:

- ef hættu er á blæðingu vegna:
 - sjúkdómsástands með hættu á innvortis blæðingu (svo sem magasári)
 - 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 Teva Generics B.V. 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 doppur 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.

Clopidogrel Teva Generics B.V. 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 Teva Generics B.V. 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
- prótónupumpuhamla (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.

Ef þú hefur fundið fyrir verulegum verk fyrir brjósti (hvikul hjartaöng eða hjartaáfall) gætir þú fengið ávísað klópidógrel ásamt acetylsalicylsýru, efni sem er í mörgum lyfjum til þess að stilla verki og lækka hita. Notkun acetylsalicylsýru öðru hverju (ekki meira en 1.000 mg á sólarhring) ætti almennt ekki að valda vandræðum en langvarandi notkun við aðrar aðstæður á að ræða við lækinn.

Ef Clopidogrel Teva Generics B.V. er tekið með mat eða drykk

Clopidogrel Teva Generics B.V. má taka með eða án matar.

Meðganga og brjóstagjöf

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

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

Meðan á Clopidogrel Teva Generics B.V. meðferð stendur skaltu ráðfæra þig við lækinn um brjóstagjöf.

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

Akstur og notkun véla

Ólíklegt er að Clopidogrel Teva Generics B.V. hafi áhrif á hæfni þína til þess að aka bifreið eða stjórna vélknúnum tækjum.

Mikilvægar upplýsingar um tiltekin innihaldsefni Clopidogrel Teva Generics B.V.

Clopidogrel Teva Generics B.V. inniheldur líka herta laxerolíu sem getur valdið óþægindum í maga og niðurgangi.

3. HVERNIG TAKA Á CLOPIDOGREL TEVA GENERICS B.V.

Takið Clopidogrel Teva Generics B.V. 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.

Ef þú hefur fundið fyrir verulegum verk fyrir brjósti (hvikul hjartaöng eða hjartaáfall) getur verið að lækinn gefi þér 300 mg af Clopidogrel Teva Generics B.V. (fjórar 75 mg töflur) í eitt skipti við upphaf meðferðar. Eftir það er venjulegur skammtur ein 75 mg tafla af Clopidogrel Teva Generics B.V. á sólarhring til inntöku með eða án matar, tekinn inn á sama tíma dag hvern.

Þú skalt taka Clopidogrel Teva Generics B.V. meðan lækinn heldur áfram að ávísa því.

Ef stærri skammtur en mælt er fyrir um er tekinn af Clopidogrel Teva Generics B.V.

Hafðu samband við lækinn eða næsta sjúkrahús vegna aukinnar blæðingarhættu.

Ef gleymist að taka Clopidogrel Teva Generics B.V.

Ef þú gleymir að taka skammtinn af Clopidogrel Teva Generics B.V. en manst eftir því innan 12 klst. frá venjulegum inntökutíma skaltu taka töfluna strax og síðan næstu töflu á venjulegum tíma.

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

Hvað varðar þakningastærð með 28x1 töflu má athuga á hvaða degi síðasta tafla var tekin með því að skoða dagatalið sem er prentað á þynnupakkinguna.

Ef hætt er að taka Clopidogrel Teva Generics B.V.

Ekki hætta meðferðinni. Hafðu samband við lækinn eða lyfjafræðing áður en þú hættir.

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 Teva Generics B.V. valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Hafðu tafarlaust samband við lækinn:

- ef þú færð hita, merki um sýkingu eða verður mjög þróttlaus. Þetta gæti verið vegna þess að einstaka sinnum fækkar sumum gerðum blóðkorna
- ef þú færð einkenni lifrarkvilla, svo sem ef húð og/eða augu gulna (gula), hvort sem það tengist blæðingu sem kemur fram undir húð sem rauðar dopper á stærð við tituprjónsodd og/eða ringlun eða ekki (sjá kafla 2, Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun Clopidogrel Teva Generics B.V.)
- 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 Clopidogrel Teva Generics B.V. 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 blæðing heldur áfram þegar þú tekur Clopidogrel Teva Generics B.V.

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

Aðrar aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um eftir notkun Clopidogrel Teva Generics B.V.

Algengar aukaverkanir (koma fyrir hjá 1 til 10 af hverjum 100 sjúklingum): Niðurgangur, kviðverkir, meltingartuflanir eða brjóstsviði.

Sjaldgæfar aukaverkanir (koma fyrir hjá 1 til 10 af hverjum 1.000 sjúklingum): Höfuðverkur, magasár, uppköst, ógleði, hægðatregða, uppbemba, útbrot, kláði, sundl, náladofi.

Mjög sjaldgæf aukaverkun (kemur fyrir hjá 1 til 10 af hverjum 10.000 sjúklingum): Svimi.

Koma örsjaldan fyrir (koma fyrir hjá færri en 1 af hverjum 10.000 sjúklingum): Gula, verulegur kviðverkur með eða án bakverks, hiti, öndunarörðugleikar stundum með hósta, almenn ofnæmisviðbrögð, þroti í munni, blöðrur 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 TEVA GENERICS B.V.

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota Clopidogrel Teva Generics B.V. eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnuspjaldinu 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 Teva Generics B.V.

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

Önnur innihaldsefni eru örkristallaður sellulósi, vatnsfrí kísilkvoða, krospóvíðón (gerð A), makrógól 6000, hert laxerolía í töflukjarnanum og hýdroxýprópýlsellulósi, títantvíoxíð (E171), rautt járnóxið (E172), talkúm og própýlen glýkól í töfluhúðinni.

Útlit Clopidogrel Teva Generics B.V.og pakkningastærðir

Filmuhúðuðu töflurnar eru bleikar og örlítið kúptar. Fáanlegar eru öskjur með 28, 30, 50, 56, 84, 90 eða 100 filmuhúðuðum töflum í þynnupakkningum eða öskjur með 28x1, 28x1 (dagatalspakkning), 30x1, 50x1, 56x1, 84x1, 90x1 og 100x1 filmuhúðaðri töflu í rifgötuðum stakskammta þynnupakkningum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

Teva Generics B.V., Computerweg 10, 3542 DR Utrecht, Holland

Framleiðandi

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slóvenía
Pharmachemie B.V., Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Holland

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

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

Teva Generics GmbH
Tel: +(49) 351 834 0

Norge

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

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech
Eesti filiaal
Tel: +372 611 2409

Österreich

Teva Generics GmbH
Tel: +(49) 351 834 0

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.

Τηλ: +30 210 72 79 099

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp.z o.o.

Tel.: +(48) 22 345 93 00

España

TEVA PHARMA, S.L.U.

Tél: +(34) 91 387 32 80

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +(351 214 235 910)

France

Teva Santé

Tél: +(33) 1 55 91 7800

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L

Tel: +4021 230 65 24

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland

Tel: +353 (0) 42 9395 892

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.

Tel: +386 1 58 90 390

Ísland

Teva UK Limited

Sími: +(44) 1323 501 111.

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.

Tel: +(421) 2 5726 7911

Italia

Teva Italia S.r.l.

Tel: +(39) 02891 79805

Suomi/Finland

Teva Sweden AB

Puh/Tel: +(46) 42 12 11 00

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E.

Τηλ: +30 210 72 79 099

Sverige

Teva Sweden AB

Tel: +(46) 42 12 11 00

Latvija

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā

Tel: +371 67 784 980

United Kingdom

Teva UK Limited

Tel: +(44) 1323 501 111

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"

Tel: +370 5 266 02 03

Þessi fylgiseðill var síðast samþykktur {MM/ÁÁÁÁ}

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á heimasíðu Lyfjastofnunar Evrópu (EMA)

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