

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

1. HEITI LYFS

Clopidogrel Acino 75 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

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

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 3,80 mg af hertri laxerolíu.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

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

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.
- 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 acetylsalicylsýru (ASA).
 - Brátt hjartadrep með ST-hækkun samhliða meðferð með acetylsalicylsýru hjá sjúklingum sem eru í lyfjameðferð og uppfylla skilyrði til segaleysandi meðferðar.

Fyrirbyggjandi meðferð við æðastíflu og segareki við gáttartíf

Klópídógreli ásamt acetylsalicylsýru er ætlað fullorðnum sjúklingum með gáttartíf sem hafa a.m.k. einn áhættuþátt fyrir æðastíflu, geta ekki tekið K-vítamín hemla og eru í lítilli blæðingarhættu til að fyrirbyggja æðastíflu og segarek, þar með talið heilaslag.

Vinsamlegast sjáið kafla 5.1 fyrir frekari upplýsingar.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

- Fullorðnir og aldraðir

Klópídógreli á að gefa í einum daglegum 75 mg skammti.

Sjúklingar með brátt kransæðaheilkenni:

- Hefja skal klópídógreli 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 acetylsalicylsýru 75 mg-325 mg á dag). Ráðlagt er að skammtur acetylsalicylsýru sé ekki hærri en 100 mg þar sem hærri skammtar af acetylsalicylsýru 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: Klópídógrél á að gefa í einum 75 mg skammti á sólarhring ásamt acetylsalicylsýru 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 klópídógræls. 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 klópídógræls með acetylsalicylsýru lengur en 4 vikur hafa ekki verið rannsakaðir hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 5.1).

Gefa á sjúklingum með gáttatif klópídógrél daglega í einum 75 mg skammti. Hefja skal acetylsalicylsýru (ASA) meðferð (75-100 mg á sólarhring) og halda henni áfram samhliða klópídógrél meðferð (sjá kafla 5.1).

Ef gleymist að taka skammt:

- Ef minna en 12 klst. eru liðnar frá því að taka átti lyfið inn samkvæmt venju, á að taka næsta skammt þegar í stað og taka svo næsta skammt á venjulegum tíma.
- Ef meira en 12 klst. eru liðnar á að taka næsta skammt inn á venjulegum tíma, ekki á að tvöfalda skammtinn.
- Börn
Klópídógrél er ekki ætlað börnum vegna þess að ekki hefur verið sýnt fram á verkun (sjá kafla 5.1).
- Skert nýrnastarfsemi
Reynsla er takmörkuð af notkun lyfsins hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).
- Skert lifrarstarfsemi
Takmörkuð reynsla er af notkun lyfsins hjá sjúklingum með í meðallagi skerta lifrarstarfsemi sem hugsanlega hafa blæðingarhneigð (sjá kafla 4.4).

Lyfjagjöf

Til inntöku

Má gefa með eða án matar.

4.3 Frábendingar

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

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Blæðingar og blóðsjúkdómar

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

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

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

Blóðflagnafæðarpurpurí með segamyndun (TTP)

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

Áunnin dreyrasýki

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

Nýleg heilablóðþurrð

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

Sýtókróm P450 2C19 (CYP2C19)

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

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

Hvarfefni CYP2C8

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

Víxlviðbrögð meðal tíenópýridína

Meta skal sjúklinga með tilliti til sögu um ofnæmi fyrir tíenópýridínum (svo sem klópidógreli, ticlopidíni og prasugreli) þar sem greint hefur verið frá víxlviðbrögðum meðal tíenópýridína (sjá kafla 4.8). Tíenópýridín geta valdið allt frá vægum til alvarlegra ofnæmisviðbragða, svo sem útbrotum, ofnæmisbjúg eða blóðfræðilegum víxlviðbrögðum eins og blóðflagnafæð og daufkyrningafæð. Sjúklingar sem hafa einhvern tíma fengið ofnæmisviðbrögð og/eða blóðfræðileg viðbrögð við einu tíenópýridíni eru í aukinni hættu á sömu eða öðrum viðbrögðum við öðru tíenópýridíni. Ráðlagt er að fylgjast með sjúklingum með þekkt ofnæmi fyrir tíenópýridínum með tilliti til ofnæmiseinkenna.

Skert nýrnastarfsemi

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

Skert lifrarstarfsemi

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

Hjálparefni

Clopidogrel Acino inniheldur herta laxerolíu sem getur valdiðan í maga eða niðurgangi.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

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

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

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

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

Heparín: Í klínískri rannsókn á heilbrigðum einstaklingum olli klópidógrel ekki þörf fyrir breytingu á skammti heparíns og breytti ekki áhrifum heparíns á storknun. Gjöf heparíns samhliða klópidógreli hafði engin áhrif á hömlun klópidógreis á blóðflagnasamloðun. Milliverkanir lyfhrifa eru mögulegar milli klópidógreis 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 klópidógreis 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 sjálfboðaliðum jók gjöf klópidógreis 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 klópidógrel notuð samhliða (sjá kafla 4.4).

Sérhæfðir serótónín endurupptöku hemlar (SSRI): Þar sem SSRI hafa áhrif á virkjun blóðflagna og auka blæðingarhættu skal gæta varúðar við samhliða gjöf SSRI og klópidógreis.

Önnur samhliða meðferð:

Þar sem klópidógrel 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 klópidógreis. Óvíst er hvort þessi milliverkun hafi klíníska þýðingu. Sem varúðarráðstöfun er því ekki mælt með samhliða notkun öflugra eða í meðallagi öflugra CYP2C19 (sjá kafla 4.4 og 5.2).

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

Prótónpumpuhemlar (PPI):

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

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

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

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

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

Önnur lyf:

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

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

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

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

Fyrir utan ofangreindar sértækar upplýsingar um lyfjamilliverkanir hafa rannsóknir á milliverkunum með klópidógreli 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 klópidógreli tekið samhliða ýmis lyf þ.m.t. þvagræsilyf, beta-blokka, ACE-hemla, kalsíumgangaloka, kólesteróllækkandi lyf, kransæðavíkkandi lyf, sykursýkislyf (þ.m.t. insúlín), flogaveikilyf, og GPIIb/IIIa hemla án marktækra klínískra aukaverkana.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

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

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

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort klópidógrel skilst út í brjóstamjólk. Dýrarannsóknir hafa sýnt að klópidógrel skilst út í móðurmjólk. Til öryggis ætti að stöðva brjóstagjöf meðan á meðferð klópidógrel stendur.

Frjósemi

Dýrarannsóknir benda ekki til að klópidógrel hafi áhrif á frjósemi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

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

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um öryggi

Klópidógrel hefur verið metið m.t.t. öryggis hjá rúmlega 44.000 sjúklingum, sem hafa tekið þátt í klínískum rannsóknum, þ.á m. voru meira en 12.000 sjúklingar meðhöndlaðir í 1 ár eða lengur. 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 klópidógrel 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 ótast greint frá blæðingum á fyrsta mánuði meðferðar.

Hjá sjúklingum sem fengu annað hvort klópidógrel eða acetylsalicylsýru í CAPRIE rannsókninni var heildartíðni blæðinga 9,3%. Tíðni alvarlegra tilvika var svipuð fyrir klópidógrel og fyrir acetylsalicylsýru (ASA).

Í CURE rannsókninni varð engin aukning á meiriháttar blæðingum af klópidógrel í ásamt acetylsalicylsýru innan 7 daga eftir kransæðahjáveituaðgerð hjá sjúklingum sem hættu á meðferð meira en fimm dögum fyrir skurðaðgerð (4,4% klópidógrel + acetylsalicylsýra á móti 5,3% lyfleysa ásamt acetylsalicylsýru). Hjá sjúklingum sem voru ennþá á meðferð innan fimm daga fyrir hjáveituaðgerðina, var tíðni þessara aukaverkana 9,6% fyrir klópidógrel ásamt acetylsalicylsýru og 6,3% fyrir lyfleysu + acetylsalicylsýru.

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

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

Í ACTIVE-A rannsókninni var tíðni meiriháttar blæðinga hærri hjá þeim sem fengu klópidógrel ásamt acetylsalicylsýru (6,7%) en hjá þeim sem fengu lyfleysu ásamt acetylsalicylsýru (4,3%). Hjá báðum hópunum voru upptök meiriháttar blæðinga aðallega utan höfuðkúpu (5,3% hjá þeim sem fengu klópidógrel ásamt acetylsalicylsýru; 3,5% hjá þeim sem fengu lyfleysu ásamt acetylsalicylsýru), flestar frá meltingarvegi (3,5% samanborið við 1,8%). Blæðingartíðni innan höfuðkúpu var hærri hjá þeim sem fengu klópidógrel ásamt acetylsalicylsýru (1,4%) samanborið við þá sem fengu lyfleysu ásamt acetylsalicylsýru (0,8%). Enginn tölfræðilega marktækur munur var á tíðni banvænnablæðinga (1,1% hjá þeim sem fengu klópidógrel ásamt acetylsalicylsýru og 0,7% hjá þeim sem fengu lyfleysu ásamt acetylsalicylsýru) og heilablæðingar (0,8% og 0,6%) hjá hópunum.

Tafla yfir aukaverkanir

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 ($<1/10.000$) tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Líffæraflokkur	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir, tíðni ekki þekkt*
Blóð og eitlar		Blóðflagnafæð, hvítfrumnafæð, eósíníklafjöld	Hlutleysi-kyrningafæð þ.m.t. veruleg hlutleysi-kyrningafæð	Blóðflagnafæðarpurpuri með segamyndun (TTP) (sjá kafla 4.4), vanmyndanarblóðleysi, blóðfrumnafæð, kyrningahráp, alvarleg blóðflagnafæð, áunnin dreyrasýki A, kyrningafæð, blóðleysi
Ónæmiskerfi				Sermissótt, bráðaofnæmislík viðbrögð, kross-ofnæmi meðal ténópýridína (svo sem ticlopidin, prasugrel) (sjá kafla 4.4)*
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 völungarhús			Svimi	
Æðar	Margúll			Alvarlegar blæðingar, blæðingar frá sárum eftir skurðaðgerð, æðabólga, lágur blóðþrýstingur
Öndunarferi, bjósthol og miðmæti	Blóðnasir			Blæðingar í öndunarvegi (blóðhósti, lungnablæðingar), berkjukrampi, millivefslungnabólga, eósínófil lungnabólga

Líffæraflokkur	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir, tíðni ekki þekkt*
Meltingarfæri	Blæðingar í meltingarfærum, niðurgangur, kviðverkir, meltingartruflanir	Maga- og skeifugarnarsár, magabólga, uppköst, ógleði, hægðatregða, uppþemba	Blæðingar aftan skinu	Blæðing í meltingarfærum og blæðingar aftan skinu (sem í sumum tilvikum leiddi til dauða), brisbólga, ristilbólga (þar með talið sáraristilbólga og eitilfrumuristilbólga), munnbólga
Lifur og gall				Bráð lifrabílu, lifrabólga, óeðlileg lifrarpróf
Húð og undirhúð	Mar	Útbrot, kláði, húðblæðingar (purpuri)		Blöðruhúðbólga (eitrunardreplos húðþekju, Stevens Johnson heilkenni, regnbogaróði, bráð, dreifð húðútbrot með vilsublöðrum), ofsabjúgur, lyfjaofnæmi, útbrot af völdum lyfja með eósínfríklafjöld og altækum einkennum (DRESS heilkenni), roðapotaútbrot eða skinnflagningsútbrot, ofsakláði, exem, flatskæningur (lichen planus)
Æxlunarfæri og brjóst			Brjóstastækkun hjá körlum	
Stoðkerfi og stoðvefur				Blæðingar í stoðkerfi (blæðingar í liði), liðbólgur, liðverkir, vöðvaverkir
Nýru og þvaggfæri		Blóðmiga		Nýrnahnoðrabólga, hækkað kreatínín í blóði
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Blæðing á stungustað			Híti
Rannsóknar-niðurstöður		Lengdur blæðingartími, fækkun hlutleysis-kyrninga og fækkun blóðflagna		

* Upplýsingar tengdar klópidógreli þar sem tíðni er ekki þekkt.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Ofskömmun klópidógræls 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 lyfjafraðilegri verkun klópidógræls hefur fundist. Ef þörf er á tafarlausrí leiðréttingu á lengdum blæðingartíma getur gjöf blóðflagna unnið gegn áhrifum klópidógræls.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

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

Verkunarháttur

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

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

Lyfhrif

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

Verkun og öryggi

Öryggi og virkni klópidógræls hafa verið metin í 5 tvíblindum rannsóknum með meira en 88.000 sjúklingum: Í CAPRIE rannsókninni þar sem klópidógræll var borið saman við acetylsalicylsýru og í CURE, CLARITY, COMMIT og ACTIVE-A rannsóknum þar sem klópidógræll var borið saman við lyfleysu, en bæði lyfin voru gefin samhliða acetylsalicylsýru og annarri hefðbundinni meðferð.

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

CAPRIE rannsóknin tók til 19.185 sjúklinga sem höfðu æðakölkunarsjúkdóm sem gerði vart við sig með nýlegu hjartadrepi (<35 dagar), nýlegri heilablóðþurrð (á milli 7 daga og 6 mánaða) eða

staðfestum sjúkdómi í útlægum slagæðum (PAD). Sjúklingarnir voru af handahófi settir á klópidógrél 75 mg/dag eða acetylsalicylsýru 325 mg/dag og var þeim fylgt eftir í 1 til 3 ár. Í undirhópi sjúklinga með hjartadrep fengu flestir sjúklinganna acetylsalicylsýru fyrstu dagana eftir brátt hjartadrep.

Klópidógrél lækkaði marktækt tíðni nýrra áfalla vegna blóðþurrðar (samsettur endapunktur var hjartadrep, heilablóðþurrð og dauði af völdum æðasjúkdóma) í samanburði við acetylsalicylsýru. Í greiningu samkvæmt meðferðaráætlun (intention to treat) komu fram 939 áföll hjá klópidógrél hópnum og 1.020 áföll hjá þeim sem fengu acetylsalicylsýru (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 klópidógréls (5,8%) og acetylsalicylsýru (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 acetylsalicylsýru) 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 klópidógrél tölulega lakara, en þó var ekki marktækur munur miðað við acetylsalicylsýru (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 klópidógréls 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 hækkun hjartaensím eða trópónín I eða T sem voru a.m.k. tvisvar sinnum hærri en eðlileg efri mörk. Sjúklingar fengu handahófskennt klópidógrél (300 mg hleðsluskammt fylgt eftir með 75 mg/dag, $N=6.259$) eða lyfleysu ($N=6.303$), bæði gefin samtímis acetylsalicylsýru (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 klópidógréls 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 klópidógrél meðferðarhópnum og 719 (11,4%) í lyfleysuhópnum, 20% hlutfallsleg áhættulækkun (95% CI 10%-28%; $p=0,00009$) fyrir klópidógrél meðhöndlaða hópinn (17% hlutfallsleg áhættulækkun hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með varúð, 29% þegar þeir gengust undir kransæðavíkkun (PTCA) með eða án stoðnetsígræðslu og 10% þegar þeir gengust undir kransæðarhjáveituaðgerð (CABG). Komið var í veg fyrir ný hjarta- og æðakerfisáföll (fyrsta endapunktur) með hlutfallslegri áhættulækkun upp á 22% (CI: 8,6, 33,4), 32% (CI: 12,8, 46,4), 4% (CI: -26,9, 26,7), 6% (CI: -33,5, 34,3) og 14% (CI: -31,6, 44,2), yfir 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 og 9-12 mánaða rannsóknartímabil, í þessari röð. Lengra meðferðartímabil en 3 mánuðir jók ekki enn frekar ávinning klópidógréls + acetylsalicylsýruhópsins, en hætta á blæðingum var enn til staðar (sjá kafla 4.4).

Notkun klópidógréls 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 klópidógrél 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 einkenni (t.d. hvikula hjartaöng eða hjartadrep án Q-takka-myndunar, lág til há áhættugildi, sykursýki, þörf fyrir æðaaðgerð, aldur, kyn, o.s.frv.) voru í samræmi við niðurstöður frumgreininga. Sérstaklega er vert að benda á að í *post-hoc* greiningu á 2.172 sjúklingum (17% af heildar CURE þýðinu), sem gengust undir stoðnetsísetningu (Stent-CURE), leiddu gögnin í ljós að klópidógrel, samanborið við lyfleysu, sýndi marktæka minnkun á hlutfallslegri áhættu um 26,2% klópidógrel í hag fyrir samsetta endapunktinn (co-primary endpoint - dauðsfall vegna hjarta- og æðakerfis, hjartadrep, heilablóðfall) og einnig marktæka minnkun á hlutfallslegri áhættu um 23,9% fyrir annan samsetta endapunktinn (second co-primary endpoint - dauðsfall vegna hjarta- og æðakerfis, hjartadrep, heilablóðfall eða endurtekna blóðþurrð). Auk þess sem mat á öryggi klópidógreis 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 sameindarpunga, GPIIb/IIIa hemlum, fitulækkandi lyfjum, beta-blokkum og ACE-hemlum). Virkni klópidógreis sást óháð skammti acetylsalicylsýru (75-325 mg einu sinni á sólarhring).

Öryggi og virkni klópidógreis hafa verið metin með tveimur slembiröðum, tvíblindum samanburðarrannsóknum með lyfleysu hjá sjúklingum með brátt hjartadrep með ST-hækkun: CLARITY og COMMIT.

CLARITY rannsóknin náði til 3.491 sjúklinga, sem ráðgert var að setja í segaleysandi lyfjameðferð innan 12 klst. eftir að brátt hjartadrep með ST-hækkun kom fram. Sjúklingarnir fengu annað hvort klópidógrel (300 mg hleðsluskammt og síðan 75 mg á sólarhring, n=1752) eða lyfleysu (n=1739), hvoru tveggja samhliða acetylsalicylsýru (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% statin.

Fimmtán hundruðustu (15,0%) sjúklinganna í klópidógrel hópnum og 21,7% í lyfleysuhópnum náðu fyrsta endapunkti, sem gefur til kynna 6,7% heildarfækkun og 36% minni líkur klópidógrel 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 klópidógrel (75 mg/sólarhring, n=22.961) eða lyfleysa (n=22.891), samhliða acetylsalicylsýru (162 mg/sólarhring) í 28 daga eða þar til þeir voru útskrifaðir af sjúkrahúsi. Samsettir endapunktur 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.

Klópidógrel 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.

Gáttatif

Sjúklingar sem voru með gáttatif og með a.m.k. einn áhættuþátt fyrir æðasjúkdómum tóku þátt í ACTIVE-W og ACTIVE-A rannsóknum sem eru aðskildar rannsóknir í ACTIVE rannsóknar-áætluninni. Samkvæmt inntökuviðmiðum voru sjúklingar skráðir í ACTIVE-W ef meðferð með K-vítamín hemlum (VKA) (eins og warfarín) kom til greina. Í ACTIVE-A rannsóknina voru skráðir sjúklingar sem ekki var hægt að gefa K-vítamín hemla vegna þess að meðferðin hentaði þeim ekki eða þeir afþökkuðu meðferð.

ACTIVE-W rannsóknin sýndi fram á að meðferð með K-vítamín hemli væri áhrifaríkari en meðferð með klópídógreli og acetylsalicýlsýru.

Í ACTIVE-A rannsókninni (N=7.554), sem var fjölsetra, slembiröðuð, tvíblind samanburðarrannsókn, var borin saman meðferð með klópídógreli 75 mg/sólarhring ásamt acetylsalicýlsýru (N=3.772) og meðferð með lyfleysu ásamt acetylsalicýlsýru (N=3.782). Ráðlagður dagsskammtur acetylsalicýlsýru var 75 til 100 mg/sólarhring. Sjúklingarnir voru meðhöndlaðir í allt að 5 ár.

Sjúklingarnir, sem voru slembivaldir í ACTIVE rannsóknina, voru með staðfest gáttatif, þ.e., annaðhvort langvinnt gáttatif eða höfðu fengið gáttatif a.m.k. tvisvar á síðustu 6 mánuðum og voru a.m.k. með einn af eftirfarandi áhættuþáttum: ≥ 75 ára eða 55 til 75 ára og annaðhvort með sykursýki sem krafðist lyfjameðferðar eða staðfesta sögu um hjartadrep eða staðfestan kransæðasjúkdóm; voru á meðferð við háþrýstingi; höfðu áður fengið heilablóðfall; skammvinnt blóðpurrðarkast (TIA) eða blóðtappa í slagæð utan miðtaugakerfis, vanstarfsemi vinstri slegils með útfalli vinstra slegils $<45\%$ eða staðfestan útlægan æðasjúkdóm. Meðalskor á mælikvarða á áhættu fyrir heilablóðfalli, CHADS₂, var 2,0 (á bilinu 0-6).

Aðalskilyrði fyrir útilokun á þátttöku í rannsókninni voru staðfest greining á magasári á síðustu 6 mánuðum; saga um blæðingu innan höfuðkúpu; veruleg blóðflagnafæð (blóðflagnafjöldi $< 50 \times 10^9/l$); þörf fyrir klópídógreli eða segavarnarlyf til inntöku (oral anticoagulants (OAC)); eða óþol fyrir öðru hvoru þessara tveggja efna.

Sjötíu og þrjú prósent (73%) sjúklinga sem skráðir voru í ACTIVE-A rannsóknina gátu ekki fengið K-vítamín hemla að mati læknis, voru ekki færir um að fylgja eftirlitsáætlun með INR (international normalised ratio) höfðu tilhneigingu til dettni eða höfuðáverka eða voru í sérstaklega mikilli blæðingarhættu; hjá 26% sjúklinga var ákvörðun læknis byggð á því að sjúklingur vildi ekki taka K-vítamín hemla.

Konur voru 41,8% af þýði sjúklinga. Meðalaldur var 71 ár, 41,6% sjúklinga voru ≥ 75 ára. Alls voru 23,0% sjúklinganna á lyfi við hjartsláttartruflunum, 52,1% á beta-blokka, 54,6% á ACE hemli og 25,4% á blóðfitulækkandi lyfi (statíni).

Fjöldi sjúklinga sem náðu fyrsta endapunkti (tími fram að fyrsta heilablóðfalli, hjartadrepi, blóðtappa í slagæð utan miðtaugakerfis eða dauða af völdum æðasjúkdóma) var 832 (22,1%) í hópnum sem fékk klópídógreli ásamt acetylsalicýlsýru og 924 (24,4%) í hópnum sem fékk lyfleysu ásamt acetylsalicýlsýru (hlutfallsleg áhættuminnkun var 11,1%; 95% CI af 2,4 til 19,1%; $p=0,013$), aðallega vegna mikillar lækkunar á tíðni heilablóðfalls. Heilablóðfall kom fyrir hjá 296 (7,8%) sjúklingum sem fengu klópídógreli ásamt acetylsalicýlsýru og 408 (10,8%) sjúklingum sem fengu lyfleysu ásamt acetylsalicýlsýru (hlutfallsleg áhættuminnkun, 28,4%; 95% CI, 16,8% til 38,3%; $p=0,00001$).

Börn

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

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

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

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Eftir staka og endurtekna 75 mg skammta á sólarhring, til inntöku, frásogast klópídógrei hratt. Meðalhámarsþéttni 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. Frásög 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 cýtokrómi P450 ensímum. Klópídógrei umbrotnar fyrst í 2-oxó-klópídógrei millistigsumbrotsefni. Áframhaldandi umbrot 2-oxó-klópídógrei millistigsumbrotsefnisins leiðir til myndunar virka umbrotsefnisins sem er tíól-afleiða af klópídógrei. Virka umbrotsefnið er aðallega myndað af CYP2C19 með hjálp nokkurra annarra CYP ensíma, þar á meðal CYP1A2, CYP2B6 og CYP3A4. Virka tíól-umbrotsefnið, sem hefur verið einangrað *in vitro*, binst hratt og óafturkræft við viðtaka blóðflagna og hamlar því samloðun blóðflagna.

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

Brotthvarf

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

Lyfjaerfðafræði

CYP2C19 stuðlar að myndun bæði virka umbrotsefnisins og millistigsumbrotsefnisins 2-oxó-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 svarar til fullkomlega virks umbrots, á meðan CYP2C19*2 og CYP2C19*3 samsæturnar hafa ekki áhrif. CYP2C19*2 og CYP2C19*3 samsæturnar eru meginuppistaðan af samsætum með skerta virkni hjá einstaklingum af hvítum kynstofni (85%) og hjá Asíubúum (99%) með lélegt umbrot. Aðrar samsætur tengdar skertu eða engu umbroti eru sjaldgæfari m.a. CYP2C19*4, *5, *6, *7, og *8. Hjá sjúklingi með lélegt umbrot eru tvær samsætur óvirkar samkvæmt skilgreiningunni hér að ofan. Birtar tíðnitölur fyrir CYP2C19 arfgerðir sem eru með lélegt umbrot eru um það bil 2% fyrir einstaklinga af hvítum kynstofni, 4% fyrir þeldökka og 14% fyrir Kínverja. Fáanleg eru próf sem ákvarða CYP2C19 arfgerð sjúklings.

Í víxlrannsókn hjá 40 heilbrigðum sjálfboðaliðum, sem skipt var í fjóra 10 manna hópa eftir virkni CYP2C19 umbrots (ofurhrott, verulegt, í meðallagi og lélegt), var lagt mat á lyfjahvörf og blóðflagna-svörun við meðferð með 300 mg af klópídógreli sem fylgt var eftir með 75 mg/sólarhring og meðferð með 600 mg sem fylgt var eftir með 150 mg/sólarhring, í 5 daga (við jafnvægi) hjá öllum þátttakendum.

Enginn verulegur munur kom fram á útsetningu fyrir virka umbrotsefninu og meðalhömlun á samloðun blóðflagna (IPA) hjá mismunandi hópum einstaklinga með ofurhrott, verulegt, í meðallagi og lélegt CYP2C19 umbrot. Hjá þeim sem voru með lélegt umbrot minnkaði útsetning fyrir virka umbrotsefninu um 63% -71% samanborið við einstaklinga með verulegt umbrot. Eftir meðferðina með 300 mg/75 mg skömmtunum minnkaði blóðflöguhemjandi svar hjá einstaklingum með lélegt umbrot með meðalhömlun á samloðun blóðflagna (IPA 5 míkrom ADP) um 24% (24 klst.) og 37% (á degi 5) samanborið við einstaklinga með verulegt umbrot, um 39% (24 klst.) og 58% (á degi 5) og 37% (24 klst.) og 60% (á degi 5) hjá einstaklingum með í meðallagi mikið umbrot. Eftir meðferð hjá einstaklingum með lélegt umbrot sem fengu 600 mg/150 mg skammtinn var útsetning fyrir virka umbrotsefninu meiri en eftir meðferð með 300 mg/75 mg skammtinn. Auk þess mældist hömlun á samloðun blóðflagna (IPA) 32% (24 klst.) og 61% (á degi 5), sem var hærra en hjá einstaklingum með lélegt umbrot sem fengu meðferð með 300 mg/75 mg skömmtunum, og reyndist svipuð og hjá hinum CYP2C19 umbrotahópunum, sem fengu meðferð með 300 mg/75 mg skömmtunum. Viðeigandi skammtaáætlun fyrir þennan sjúklingahóp hefur ekki verið ákvörðuð í klínískum rannsóknum.

Í samræmi við niðurstöðurnar hér að ofan sýndi safngreining sem tók til sex rannsókna með 335 einstaklingum sem voru meðhöndlaðir með klópídógreli við jafnvægi, að útsetning fyrir virka umbrotsefninu minnkaði um 28% hjá þeim sem voru með í meðallagi mikið umbrot og um 72% hjá þeim sem voru með lélegt umbrot. Hins vegar minnkuðu hamlandi áhrif á blóðflögur (5 míkrom ADP) og mismunur á IPA var 5,9% og 21,4%. Talið í sömu röð, samanborið við einstaklinga með verulegt umbrot.

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

Í TRITON-TIMI 38 og þremur af hóprannsóknum (Collet, Sibbing, Giusti) var rannsóknarþýðið sem var annaðhvort með í meðallagi mikið umbrot eða lélegt umbrot, með hærri tíðni hjarta- og æðatilfella (dauði, hjartadrep og heilablóðfall) eða segamyndunar í stoðneti heldur en sjúklingar með verulegt umbrot.

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

Í CURE, CLARITY, ACTIVE-A rannsóknum og í einni hóprannsóknanna (Trenk), var tíðni tilvika ekki aukin miðað við umbrotsvirkni.

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

Sérstakir hópar

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

Skert nýrnastarfsemi

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

Skert lifrarstarfsemi

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

Kynþáttur

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

5.3 Forklínískar upplýsingar

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

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

Þegar klópídógrei 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).

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

Klópídógrei hafði engin áhrif á frjósemi hjá karl- eða kvenkyns rottum og olli ekki vansköpun hvorki hjá rottum né kaninum. Þegar klópídógrei var gefið mjólkandi rottum olli það vægri seinkun á þroska afkvæmisins. Sérstakar lyfjahvarfarannsóknir framkvæmdar með geislamerktu klópídógrei 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

Laxerolía, hert

Filmuhúðun:
Makrógól 6000
Etýlsellúlósi (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 þokkuðum í pappaðskjur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Acino AG
Am Windfeld 35
83714 Miesbach
Þýskaland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/09/532/001 – 007

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 28. júlí 2009
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 21. mars 2014.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

<{MM/ÁÁÁÁ}.>

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

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

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐANDI SEM ERU ÁBYRGUR FYRIR LOKASAMÞYKKT
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

A. FRAMLEIÐANDI SEM ER ÁBYRGUR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt

Acino AG
Am Windfeld 35
83714 Miesbach
Þýskaland

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

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

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

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

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

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Á ekki við.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

A. ÁLETRANIR

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Clopidogrel Acino 75 mg filmuhúðaðar töflur
Klópidógrel

2. VIRK(T) EFNI

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

3. HJÁLPAEFNI

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 AG
Am Windfeld 35
83714 Miesbach
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/09/532/001 – 007

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

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

Clopidogrel Acino 75 mg

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

1. HEITI LYFS

Clopidogrel Acino 75 mg filmhúðaðar töflur
Klópidógrel

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Acino AG

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Clopidogrel Acino 75 mg filmuhúðaðar töflur Klópídógrél

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

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

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

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

1. Upplýsingar um Clopidogrel Acino og við hverju það er notað

Clopidogrel Acino inniheldur klópídógrél og 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 Acino er tekið af fullorðnum 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 Acino 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) eða
- þú hefur fengið alvarlega tegund af brjóstverkjum þekktu sem „hvikula hjartaöng“ eða „hjartaðrep“ (hjartaáfall). Til að meðhöndla slíkt gæti lækinn hafa sett stoðnet í þregndu 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).
- þú ert með óreglulegan hjartslátt, ástand sem nefnist gáttatif og þú getur ekki tekið blóðþynnningarlyf (K-vítamín hemla) sem hindrar myndun blóðtappa og kemur í veg fyrir að blóðtappar, sem þegar eru til staðar, stækki. Þér á að hafa verið sagt að blóðþynnningarlyf séu áhrifaríkari en acetylsalicylsýra eða samsett meðferð með Clopidogrel Acino og acetylsalicylsýru við þessu ástandi. Læknirinn ætti að hafa ávísað þér Clopidogrel Acino og acetylsalicylsýru ef þú getur ekki tekið blóðþynnningarlyf og ef þú ert ekki í hættu á að fá miklar blæðingar.

2. Áður en byrjað er að nota Clopidogrel Acino

Ekki má nota Clopidogrel Acino:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir klópidógreli eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með virka blæðingu svo sem frá magasári eða blæðingu í heila
- ef þú ert með verulega skerta lifrarstarfsemi.

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

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Clopidogrel Acino er notað.:

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

Meðan á Clopidogrel Acino 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 blóðflagnafæðarpurpurí með segamyndun (TTP) sem teki á 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).
- 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 hatta 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).
- Læknirinn gæti sent þig í blóðrannsókn.

Börn og unglingar

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

Notkun annarra lyfja samhliða Clopidogrel Acino:

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

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

Þú skalt sérstaklega segja læknum frá því ef þú tekur:

- lyf sem auka blæðingarhættu, svo sem:
 - o segavarnarlyf til inntöku, lyf sem notuð eru til þess að minnka blóðstorknun,
 - o bólgueyðandi verkjalyf sem ekki eru sterar, venjulega notuð til þess að meðhöndla sársauka og/eða bólgusjúkdóma í vöðvum og liðum,
 - o heparín eða önnur stungulyf sem eru notuð til þess að draga úr blóðstorknun,
 - o ticlopidin, annað lyf sem hindrar samloðun blóðflagna,
 - o sértækan serótónín-endurupptökuhemil (SSRI) (þar á meðal, en ekki einskorðað við, fluoxetin og fluvoxamin), lyf sem eru vanalega notuð við þunglyndi,
- omeprazol eða esomeprazol, lyf við óþægindum í maga
- fluconazol eða voriconazol, lyf við sveppasýkingum
- efavirenz, lyf við HIV (alvæmisveiru) sýkingum
- carbamazepin, lyf við sumum tegundum flogaveiki

-
- moclobemid, lyf við þunglyndi,
- repaglínið, lyf við sykursýki,
- paclitaxel, lyf við krabbameini.

Ef þú hefur fundið fyrir verulegum verk fyrir brjósti (hvikul hjartaöng eða hjartaáfall) gætir þú fengið ávísað Clopidogrel Acino 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.

Notkun Clopidogrel Acino með mat eða drykk

Clopidogrel Acino má taka með eða án matar.

Meðganga og brjóstgjöf

Helst ætti ekki að taka þetta lyf á meðgöngu.

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

Konur sem hafa barn á brjósti mega ekki nota lyfið.

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

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

Akstur og notkun véla

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

Clopidogrel Acino inniheldur herta laxeröfnu

Þetta getur valdið óþægindum í maga eða niðurgangi.

3. Hvernig nota á Clopidogrel Acino

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

Ráðlagður skammtur, einnig fyrir sjúklinga með gáttatif (óreglulegur hjartsláttur), er ein 75 mg tafla af Clopidogrel Acino á sólarhring, til inntöku með eða án matar, á sama tíma dag hvern.

Ef þú hefur fundið fyrir verulegum verk fyrir brjósti (hvikul hjartaöng eða hjartaáfall) getur verið að lækjirinn gefi þér 300 mg af Clopidogrel Acino (fjórar 75 mg töflur) í eitt skipti við upphaf meðferðar. Eftir það er ráðlagður skammtur ein 75 mg tafla af Clopidogrel Acino á sólarhring eins og lýst er hér að framan.

Þú skalt taka Clopidogrel Acino meðan lækjirinn heldur áfram að ávísa því.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Hafðu samband við lækinn eða næsta sjúkrahús vegna aukinnar blæðingarhættu.

Ef gleymist að taka Clopidogrel Acino

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

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

Ef hætt er að nota Clopidogrel Acino

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

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

4. Hugsanlegar aukaverkanir

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

Hafðu tafarlaust samband við lækinn:

- ef þú færð hita, merki um sýkingu eða verður mjög þröttlaus. 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 dopper á stærð við tíuprjónsodd og/eða ringlun eða ekki (sjá kafla 2)
- ef þú færð munnþrota eða einkenni frá húð svo sem útbrot og kláða eða blöðrur. Þetta geta verið merki um ofnæmisviðbrögð.

Algengasta aukaverkunin sem tilkynnt hefur verið um vegna klópidogrels 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 Acino 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).

Aðrar aukaverkanir:

- Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum): Niðurgangur, kviðverkir, meltingartruflanir eða brjóstsviði.
- Sjaldgæfar aukaverkanir (getat komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum): Höfuðverkur, magasár, uppköst, ógleði, hægðatregða, aukin loftmyndun í maga eða þörmum, útbrot, kláði, sundl, náladofi.
- Mjög sjaldgæf aukaverkun (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum): Svimi, brjóstastækkun hjá körlum.
- Aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum): Gula, verulegur kviðverkur, með eða án bakverks; hiti, öndunarörðugleikar, stundum með hósta; útbreidd ofnæmisviðbrögð (t.d. almenn hitatilfinning sem fylgir skyndileg almenn vanlíðan sem endar með yfirlíði), þroti í munn, blöðrur á húð, húðofnæmi, særindi í munn (munnbólga) lækkun blóðþrýstings, ringlun, ofskynjanir, liðverkir, vöðvaverkir og breytt bragðskyn.

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

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt

fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Clopidogrel Acino

Geymið í upprunalegri þynnupökkningu til varnar gegn raka.

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

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

Notið ekki lyfið ef einhver ummerki um skemmdir eru sjáanleg.

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

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Clopidogrel Acino inniheldur

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

Önnur innihaldsefni:

Töflukjarni:

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

Filmuhúð:

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

Lýsing á útliti Clopidogrel Acino og pakkningastærðir

Clopidogrel Acino filmuhúðaðar töflur eru hvítar eða beinhvítar, með marmaraáferð, kringlóttar og tvíkúptar. Þær eru í pappöskjum sem innihalda 14, 28, 30, 50, 84, 90 og 100 töflur í álþynnupökkningum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðirnar séu á markaði.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Acino AG
Am Windfeld 35
83714 Miesbach
Þýskaland

Framleiðandi

Acino AG
Am Windfeld 35

83714 Miesbach
Þýskaland

Ef óskað er frekari upplýsinga um lyfið, vinsamlegast hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa.

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður <{MM/ÁÁÁÁ}>.

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

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

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi