

VIÐAUKI I

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

1. HEITI LYFS

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg filmhúðaðar töflur

2. VIRK INNIHALDSEFNI OG STYRKLEIKAR

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 75 mg af klópídógreli (sem hýdróbrómíð).

Hjálparefni með þekkta verkun: Hver tafla inniheldur 62,16 mg laktósa einhýdrat og 10 mg herta laxerolíu.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmhúðuð tafla.

Ljósbleik eða bleik, hylkisлага, filmhúðuð tafla, stimpluð með „C75“ á annarri hliðinni og ómerkt á hinni hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Fyrirbyggjandi meðferð við æðastíflu

Klópídógreli er ætlað:

- Fullorðnum 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.
- Fullorðnum 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.

Fyrirbyggjandi meðferð við æðastíflu og segareki við gáttartíf

Klópídógreli ásamt acetýlsalicýlsýru 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

hjärtadrep 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: Klópídógrel á að gefa í einum 75 mg skammti ásólarhring 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 klópídógreis. 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).

Gefa á sjúklingum með gáttatif klópídógrel daglega í einum 75 mg skammti. Hefja skal acetýlsalicýlsýru (ASA) meðferð (75-100 mg á sólarhring) og halda henni áfram samhliða klópídógrel 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
Klópídógrel 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 lifrarástarfsemi
Takmörkuð reynsla er af notkun lyfsins hjá sjúklingum með í meðallagi skerta lifrarástarfsemi 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 lifrarástarfsemi.
- Virk blæðing vegna sjúkdóms t.d. magasárs eða blæðingar innan höfuðkúpu.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Blæðingar og blóðsjúkdómar

Vegna hættu á blæðingu og aukaverkunum í blóði meðan á meðferð stendur skal strax íhuga að gera blóðmælingu og/eða önnur viðeigandi próf hvenær sem klínísk einkenni koma fram sem benda til blæðinga (sjá kafla 4.8). Eins og við á, um önnur blóðflöguvirk lyf, skal nota klópídógrel með varúð hjá sjúklingum með blæðingartilhneigingu eftir slysi, 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 eða sérhæfðum serótónín endurupptöku hemlum (SSRI)

. 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 klópidógrels og segavarnarlyfja til inntöku er ekki ráðlögð þar sem blæðingar gætu orðið meiri (sjá kafla 4.5).

Stöðva skal meðferð með klópidógrel 7 dögum fyrir skurðaðgerð ef sjúklingur á að gangast undir fyrirfram ákveðna skurðaðgerð þar sem tímabundið er ekki æskilegt að beita segavörnum. Sjúklingar skulu láta lækna og tannlækna vita að þeir taki 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 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 klópidógrels, stundum eftir notkun í skamman tíma. Hann einkennist af blóðflagnaþæð 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. 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)

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

Krossofnæmi

Meta skal sjúklinga með tilliti til sögu um ofnæmi fyrir öðrum ténópýridínum (svo sem ticlopidini og prasugreli) þar sem greint hefur verið frá krossofnæmi meðal ténópýridína (sjá kafla 4.8). Á meðan meðferð með klópidógrel stendur skal fylgjast náið með ofnæmiseinkennum, hjá þeim sjúklingum sem áður hafa fengið ofnæmi fyrir öðrum ténópýridínum.

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 lifr starfsemi

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 Teva Pharma B.V. inniheldur mjólkursykur. Sjúklingar með galaktósaóþol, laktasapurð eða glúkósa/galaktósa vanfrásog, sem eru sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki taka lyfið.

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 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.

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

Acetylsalicýlsýra: Acetylsalicýlsýra breytti ekki hömlun klópidógreis á ADP-örvaða blóðflagnasamloðun, en klópidógrei jók áhrif acetylsalicýlsýru á kollagen örvaða blóðflagnasamloðun. Þó hafði gjöf 500 mg af acetylsalicýlsýru tvisvar á dag í einn dag, samhliða klópidógreli, ekki marktæk áhrif á lengingu á blæðingartíma sem klópidógrei 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 klópidógrei og acetylsalicýlsýra verið gefin samtímis í allt að eitt ár (sjá kafla 5.1).

Heparín: Í klínískri rannsókn á heilbrigðum einstaklingum olli klópidógrei 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 lytur 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 klópidógrei 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 klópidógrei 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 hemla (sjá kafla 4.4 og 5.2).

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

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 vísendingar 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).

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 (nema címetidín sem er CYP2C19 hemill) 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 lyfhrifamilliverkanir í ljós. Ennfremur kom fram að gjöf fenobarbítals 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 gefa samhliða klópidógreli án áhættu.

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, kolesteróllækkandi lyf, kransæðavíkkandi lyf, sykursýkislyf (þ.m.t. insúlín), flogaveikilyf, og GPIIb/IIIa hemla án marktækra klínískra aukaverkana.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

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

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

Brjóstgjöf

Ekki er vitað hvort klópidógreli skilst út í brjóstamjólk kvenna. Rannsóknir á dýrum hafa sýnt að klópidógreli skilst út í brjóstamjólk. Sem varúðarráðstöfun á ekki að halda áfram brjóstgjöf meðan á Clopidogrel Teva Pharma B.V. meðferð stendur.

Frjósemi

Dýrarannsóknir benda ekki til að klópidógreli hafi áhrif á frjósemi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

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

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um öryggi

Klópídógrei 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. Þegar á heildina er litið var klópídógrei 75 mg/dag sambærilegt við acetýlsalicýlsýru 325 mg/sólarhring í CAPRIE rannsókninni, óháð aldri, kyni og kynþætti. Hér á eftir er fjallað um aukaverkanir, sem hafa klíníska þýðingu og komu fram í CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT og ACTIVE-A rannsóknunum. 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 klópídógrei eða acetýlsalicýlsýru í CAPRIE rannsókninni var heildartíðni blæðinga 9,3%. Tíðni alvarlegra tilvika var svipuð fyrir klópídógrei og fyrir acetýlsalicýlsýru.

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

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

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

Í ACTIVE-A rannsókninni var tíðni meiriháttar blæðinga hærri hjá þeim sem fengu klópídógrei ásamt acetýlsalicýlsýru (6,7%) en hjá þeim sem fengu lyfleysu ásamt acetýlsalicýlsýru (4,3%). Hjá báðum hópunum voru upptök meiriháttar blæðinga aðallega utan höfuðkúpu (5,3% hjá þeim sem fengu klópídógrei ásamt acetýlsalicýlsýru; 3,5% hjá þeim sem fengu lyfleysu ásamt acetýlsalicýlsýru), flestar frá meltingarvegi (3,5% samanborið við 1,8%). Blæðingartíðni innan höfuðkúpu var hærri hjá þeim sem fengu klópídógrei ásamt acetýlsalicýlsýru (1,4%) samanborið við þá sem fengu lyfleysu ásamt acetýlsalicýlsýru (0,8%). Enginn tölfraðilega marktækur munur var á tíðni banvænnablæðinga (1,1% hjá þeim sem fengu klópídógrei ásamt acetýlsalicýlsýru og 0,7% hjá þeim sem fengu lyfleysu ásamt acetýlsalicýlsýru) 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 fyrirliggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

| Líffæraflokkur | Algengar | Sjaldgæfar | Mjög sjaldgæfar | Koma örsjaldan koma fyrir, tíðni ekki þekkt* |
|----------------------------------|---|---|--|--|
| Blóð og eitlar | | Blóðflagnafæð, hvítfrumnafæð, eósínfíklafjöld | Hlutleysi-kyrningafæð þ.m.t. veruleg hlutleysi-kyrningafæð | Húðblæðingar með segamyndun og fækkun blóðflagna (TTP) (sjá kafla 4.4), vanmyndunarblóðleysi, blóðfrumnafæð, kyrningahrap, alvarleg blóðflagnafæð, áunnin dreyrasýki A, kyrningafæð, blóðleysi |
| Ónæmiskerfi | | | | Sermissótt, bráðafnæmislík viðbrögð, kross-ofnæmi meðal tienópýridína (svo sem ticlopidín, 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 taru, augum, sjónu) | | |
| Eyru og völundarhús | | | Svimi | |
| Æðar | Margúll | | | Alvarlegar blæðingar, blæðingar frá sárum eftir skurðaðgerð, æðabólga, lágur blóðþrýstingur |
| Öndunarfæri, bjósthol og miðmæti | Blóðnasir | | | Blæðingar í öndunarvegi (blóðhósti, lungnablæðingar), berkjukrampi, millivefslungnabólga, eósínófil lungnabólga |
| Meltingarfæri | Blæðingar í meltingarfærum, niðurgangur, kviðverkir, meltingartruflanir | Maga- og skeifugarnarsár, magabólga, uppköst, ógleði, hægðatregða, upphemba | 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 koma fyrir, tíðni ekki þekkt* |
|---|----------------------|--|-----------------|---|
| Lifur og gall | | | | Bráð lifrabilun, lifrabólga, óeðlileg lifrarpróf |
| Húð og undirhúð | Mar | Útbrot, kláði, húðblæðingar (purpuri) | | Blöðruhúðbólga (drep í húðþekju, Stevens Johnson heilkenni, regnbogaróði), ofsabjúgur, lyfjaofnæmi, útbrot af völdum lyfja með eósíníklafjöld og altækum einkennum (DRESS heilkenni), roðarotaútbrot eða skinnflagningsútbrot, 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 | | |

* 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 víðeigandi meðferð ef blæðingar eiga sér stað.

Ekkert mótefni gegn lyfjafræðilegri 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

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

Verkun og öryggi

Öryggi og virkni klópídógreis hafa verið metin í 5 tvíblindum rannsóknum með meira en 88.000 sjúklingum: Í CAPRIE rannsókninni þar sem klópídógrei var borið saman við acetylsalicylsýru og í CURE, CLARITY, COMMIT og ACTIVE-A rannsóknunum þar sem klópídógrei 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 hjartadrep (<35 dagar), nýlegri heilablóðþurrð (á milli 7 daga og 6 mánaða) eða staðfestum sjúkdómi í útlægum slagæðum (PAD). Sjúklingarnir voru af handahófi settir á klópídógrei 75 mg/dag eða 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.

Klópídógrei 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 klópídógrei 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 klópídógreis (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 acetýlsalicýlsýru) hjá sjúklingum sem fengu heilaáföll (minnkun á hlutfallslegri áhættu=7,3%; CI: - 5,7 til 18,7 [p=0,258]). Hjá sjúklingum sem þátt tóku í rannsókninni eingöngu vegna nýlegs hjartadreps var klópidógrel tölulega lakara, en þó var ekki marktækur munur miðað við acetýlsalicýlsýru (minnkun á hlutfallslegri áhættu=-4,0%; CI: -22,5 til 11,7 [p=0,639]). Að auki benti greining á undirhópi eftir aldri til þess að ávinningur klópidógreis 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 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 klópidógreis 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=0,0009) fyrir klópidógrel meðhöndlaða hópinn (17% hlutfallsleg áhættulækkun hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með varúð, 29% þegar þeir gengust undir kransæðavíkkun (PTCA) með eða án stoðnetsigræðslu 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 klópidógreis + acetýlsalicýlsýruhópsins, en hættan á blæðingum var enn til staðar (sjá kafla 4.4).

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

Fjöldi sjúklinga sem fengu samsetta endapunktinn (dauðsfall vegna hjarta- og æðakerfis, hjartadrep, heilablóðfall eða endurtekná 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 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 endurtekná blóðþurrð). Auk þess sem mat á öryggi klópidógreis hjá þessum undirhópi sjúklinga gaf niðurstöður í samræmi við heildarniðurstöður rannsóknarinnar.

Ávinningurinn sem sást með klópidógrelí 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 klópidógreis sást óháð skammti acetylsalicylsýru (75-325 mg einu sinni á dag).

Öryggi og virkni klópidógreis hafa verið metin með tveimur slembiröðuðum, 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% statín.

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

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 raunmínkun 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 klópidógrelí og acetylsalicylsýru.

Í ACTIVE-A rannsókninni (N=7.554), sem var fjölsetra, slembiröðuð, tvíblind samanburðarrannsókn, var borin saman meðferð með klópidógrelí 75 mg/sólarhring ásamt acetylsalicylsýru (N=3.772) og meðferð með lyfleysu ásamt acetylsalicylsýru (N=3.782). Ráðlagður dagsskammtur acetylsalicylsýru 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 blóðþurrðarkast (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 klópidógrél eða segavarnarlyf til inntöku (oral anticoagulants (OAC)); eða óþol fyrir öðru hvoru þessara tveggja efna.

Sjöttú 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 klópidógrél ásamt acetýlsalicýlsýru og 924 (24,4%) í hópnum sem fékk lyfleysu ásamt acetýlsalicýlsýru (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 klópidógrél ásamt acetýlsalicýlsýru og 408 (10,8%) sjúklingum sem fengu lyfleysu ásamt acetýlsalicýlsýru (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 (PICCLO), var klópidógrél 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 % (5µM ADP-örvuð samloðun blóðflagna) sem var sambærilegt við töku fullorðinna á klópidógréli 75 mg/sólarhring.

Í slembaðri, tvíblindri rannsókn með samhliða hópum (CLARINET) tóku 906 börn þátt (nýburar og ungbörn) með bláma vegna meðfædds 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 klópidógrél ($n=467$) 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 klópidógrél og 90 [20,5%] í lyfleysuhópnum) (sjá kafla 4.2). Blæðing var algengasta aukaverkunin sem greint var frá, bæði í hópnum sem fékk klópidógrél og lyfleysuhópnum, hinsvegar var ekki marktækur munur á tíðni blæðinga milli hópanna. Í langtíma öryggis eftirfylgni rannsóknarinnar fengu 26 sjúklingar, sem ennþá höfðu hjáveitu við eins árs aldur, klópidógrél allt að 18 mánaða aldri. Ekkert nýtt kom fram varðandi öryggi meðan á þessari langtíma eftirfylgni stóð.

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

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

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

Dreifing

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

Umbrot

Klópidógrel umbrotnar að mestu leyti í lifrinni. *In vitro* og *in vivo* umbrotnar klópidógrel eftir tveim meginumbrotsferlum: Annað ferlið er hvatað af esterösum, en það leiðir til hýdrolýsu yfir í óvirka karboxýlsýruafleiðu (85% af umbrotsefnum í blóði) og hitt er hvatað af mörgum cytókrom P450 ensímum. Klópidógrel umbrotnar fyrst í 2-oxó-klópidógrel millistigsumbrotsefni. Áframhaldandi umbrot 2-oxó-klópidógreis 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.

Hámarksþéttni (C_{max}) virka umbrotsefnisins er tvöfalt hærra eftir gjöf staks 300 mg hleðsluskammts af klópidógreli 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 klópidógreli hjá mönnum voru u.þ.b. 50% skilin út í þvagi og u.þ.b. 46% í saur 120 klukkustundum eftir inntöku. Eftir stakan 75 mg skammt til inntöku hefur klópidógrel helmingunartíma sem er u.þ.b. 6 klukkustundir. Helmingunartími brotthvarfs aðalumbrotsefnisins (óvirka) var 8 klukkustundir eftir einum skammt og einnig eftir endurtekna skammta.

Lyfjaerfðafræði

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

CYP2C19*1 samsætan 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 (ofurhratt, verulegt, í meðallagi og lélegt), var lagt mat á lyfjahvörf og blóðflagna-svörun við meðferð með 300 mg af klópidógreli 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 ofurhratt, 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

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

Skert nýrnastarfsemi

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

Skert lifr starfsemi

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

Kynþáttur

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

5.3 Forklínískar upplýsingar

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

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

Klópídógreli hafði engin áhrif á frjósemi hjá karl- eða kvenkyns rottum og olli ekki vansköpun hvorki hjá rottum né kaninum. Þegar klópídógreli var gefið mjólkandi rottum olli það vægri seinkun á þroska afkvæmisins. Sértekar 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:

Laktósa einhýdrat
Sellulósi, örkristallaður
Hýdroxýprópýlsellulósi (E463)
Krospóvídón (gerð A)
Hert laxerolía
Natríumlárylsúlfat

Filmuhúðun:

Laktósa einhýdrat
Hýprómellósi (E464)
Títan tvíoxíð (E171)
Makrógol 4000
Rautt járnnoxíð (E172)
Gult járnnoxíð (E172)
Indígókarminál lake (E132)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

24 mánuðir

Hvað varðar HDPE glös hefur verið sýnt fram á eftirfarandi efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika:

- 30 töflu glas: 30 dagar
- 100 töflu glas: 100 dagar

Fleygja skal töflum sem eftir eru að þessum tíma loknum.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið ekki við hærri hita en 25°C.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

6.5 Gerð fláts og innihald

Stakskammta ál-álþynnupakkningar með rifgötum og afrífanlegri lokun, stakskammta ál-álþynnupakkningar með rifgötum og HDPE glös með pólýprópýlenlokum eða barnaöryggislokum úr pólýprópýlen með barnalæsingum og rakadrægu kísilhlaupi.

- Þynnupakkningar með rifgötum og afrífanlegri lokun innihalda 14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 eða 100x1 filmuhúðaða töflu.

- Þynnupakkningar með rifgötum innihalda 14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 eða 100x1 filmuhúðaða töflu.

- Glösin innihalda 30 eða 100 filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

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

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Hollandi

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/10/649/001-016

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

16.06.2011

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

DD. mánuður ÁÁÁÁ

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

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

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI II

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

Lyfið er ekki tengt með markaðsleyfi

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5, 2031 GA Haarlem
Holland

Teva Santé SA
Rue Bellocier
98107 Sens
Frakkland

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

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

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfs (PSURs)**

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

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

- **Áætlun um áhættustjórnun**

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 UMBÚÐIR þynnupakkninga með afrífanlegri lokun (14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 eða 100x1 filmuhúðaðar töflur).

1. HEITI LYFS

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg filmuhúðaðar töflur
klópídógrei

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 75 mg af klópídógrei (sem hýdróbrómíð)

3. HJÁLPAREFNI

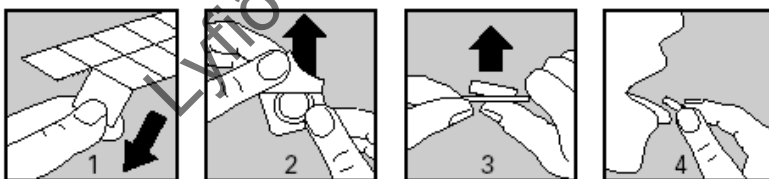
Inniheldur einnig laktósa og herta laxerolíu. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

14x1 filmuhúðuð tafla
28x1 filmuhúðuð tafla
30x1 filmuhúðuð tafla
50x1 filmuhúðuð tafla
84x1 filmuhúðuð tafla
90x1 filmuhúðuð tafla
100x1 filmuhúðuð tafla

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.



1. Losið eina einingu frá þynnuspjaldinu með því að rífa varlega eftir rifgötunum umhverfis hana
2. Rífið pappírinn varlega ofan af
3. Ýtið töflunni út
4. Setjið töfluna í munninn og kyngið með vatni eða öðrum vökva.

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

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

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Hollandi

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

13. LOTUNÚMER

Lot:

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUPAKKNING (14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 eða 100x1 filmuhúðaðar töflur)**

1. HEITI LYFS

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg filmuhúðaðar töflur
klópídógrei

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Teva Pharma B.V.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI UMBÚÐIR með þynnupakkningum (14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 eða 100x1 filmuhúðaðar töflur).

1. HEITI LYFS

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg filmuhúðaðar töflur
klópídógrei

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 75 mg af klópídógrei (sem hýdróbrómíð)

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur einnig laktósa og herta laxerolíu. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

14x1 filmuhúðuð tafla
28x1 filmuhúðuð tafla
30x1 filmuhúðuð tafla
50x1 filmuhúðuð tafla
84x1 filmuhúðuð tafla
90x1 filmuhúðuð tafla
100x1 filmuhúðuð tafla

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 25°C

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskytt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg

Lyfið er ekki tengur með markaðsleyfi

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUPAKKNING (14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 eða 100x1 filmuhúðaðar töflur)**

1. HEITI LYFS

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg filmuhúðaðar töflur
klópídógrei

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Teva Pharma B.V.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI UMBÚÐIR með glösum (30 eða 100 filmuhúðaðar töflur).

1. HEITI LYFS

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg filmuhúðaðar töflur
klópídógrei

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 75 mg af klópídógrei (sem hýdróbrómíð)

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur einnig laktósa og herta laxerolíu. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 filmuhúðaðar töflur
100 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

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

HDPE glas með 30 töflum:
Fleygið innan 30 daga eftir að umbúðir eru rofnar

HDPE glas með 100 töflum:
Fleygið innan 100 daga eftir að umbúðir eru rofnar

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

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

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Hollandi

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

13. LOTUNÚMER

Lot:

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg

Lyfið er ekkilengur með markaðsleyfi

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

ÁLETRUN GLASS (30 eða 100 filmuhúðaðar töflur)

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg filmuhúðaðar töflur
klópídógræl
til inntöku

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

HDPE glas með 30 töflum:

Fleygið innan 30 daga eftir að umbúðir eru rofnar

HDPE glas með 100 töflum:

Fleygið innan 100 daga eftir að umbúðir eru rofnar

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

30 filmuhúðaðar töflur

100 filmuhúðaðar töflur

6. ANNAD

B. FYLGISEDILL

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 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 lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir a sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

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

1. Upplýsingar um Clopidogrel Teva Pharma B.V. og við hverju það er notað

Clopidogrel Teva Pharma B.V. inniheldur klópídógrél og tilheyrir flokki lyfja sem hindra samloðun blóðflagna. Það verkar með því að hindra ákveðnar agnir í blóðinu (blóðflögur) í að loða saman og mynda blóðtappa, sem geta hindrað blóðstreymi til mikilvægra líffæra á borð við hjartað og heilann.

Ef þú þjáist af hörðnun slagæða (æðakölkun) er aukin hættu á blóðtappa. Clopidogrel Teva Pharma B.V. minnkar hættu á blóðtappamyndun í fullröðnum, sem aftur minnkar hættu á alvarlegum sjúkdómum á borð við hjartaáfall og heilablóðfall.

Þér hefur verið ávísað Clopidogrel Teva Pharma B.V. vegna þess að:

- Þú ert með hörðnun slagæða og hefur nýlega fengið hjartaáfall, heilablóðfall eða þjáist af útslagæðakvilla (kvilla í æðum öðrum en þeim sem eru í heila og hjarta).
- Þú hefur fengið alvarlega tegund af brjóstverkjum þekktar sem „hvikula hjartaöng“ eða „hjartadrep“ (hjartaáfall). Til að meðhöndla slíkt gæti læknirinn hafa sett stoðnet í þregdu eða lokuðu æðina til að koma aftur á eðlilegu blóðflæði. Læknirinn á einnig að gefa þér acetylsalicylsýru (efni sem notað er 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 blóðþynningarlyf (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 blóðþynningarlyf séu áhrifaríkari en acetylsalicylsýra eða samsett meðferð með Clopidogrel Teva Pharma B.V. og acetylsalicylsýru við þessu ástandi. Læknirinn ætti að hafa ávísað þér Clopidogrel Teva Pharma B.V. og acetylsalicylsýru ef þú getur ekki tekið blóðþynningarlyf og ef þú ert ekki í hættu á að fá miklar blæðingar.

2. Áður en byrjað er að nota Clopidogrel Teva Pharma B.V.

Ekki má taka Clopidogrel Teva Pharma B.V.

- Ef þú ert með ofnæmi fyrir klópídógrél eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- Ef þú ert með alvarlegan lifrarsjúkdóm.

- Ef þú þjáist af öðrum kvillum sem valda blæðingum á borð við magasár eða blæðingu í heila. Ef þú telur að eitthvað af þessu eigi við þig eða ef þú ert í einhverjum vafa skaltu hafa samband við lækinn áður en þú tekur Clopidogrel Teva Pharma B.V.

Varnaðarorð og varúðarreglur Látið lækinn vita áður en byrjað er að taka lyfið ef:

- Þú hefur aukna hættu á blæðingum. Til dæmis:
 - Ef þú hefur nýlega orðið fyrir alvarlegum meiðslum
 - Ef þú hefur nýlega farið í aðgerð eða ert að fara í aðgerð á næstunni (þ.m.t. aðgerð hjá tannlækni)
 - Ef þú ert með blóðsjúkdóm sem eykur líkur á innvortis blæðingum
 - Ef þú þjáist af einhverjum öðrum sjúkdómi sem eykur líkur á innvortis blæðingum (t.d. magasár eða sár í auga)
- Þú hefur fengið segamyndun í slagæð í heila (blóðþurrðarslag) á síðustu sjö dögum
- Þú ert með lifrar- eða nýrnasjúkdóm.
- ef þú hefur fengið ofnæmi eða ofnæmisviðbrögð við einhverju lyfi við sjúkdómnum.

Á meðan þú tekur Clopidogrel Teva Pharma B.V.:

- Láttu lækinn vita ef áformað er að þú farir í aðgerð (þ.m.t. tannaðgerð)
- Láttu lækinn vita tafarlaust ef vart verður við sjúkdómsástand (sem nefnist purpuri með segamyndun og fækkun blóðflagna) sem felur í sér breytta hegðun, höfuðverki, dá, sjóntruflanir, flog (köst), nýrnabilun, hita, verulega þreytu, slappleika eða blæðingu í maga, þörmum eða á húð (þ.m.t. litla rauða bletti eða stóra marbletti) (sjá kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“)
- Ef þú skerð þig eða hlýtur áverka getur það tekið lengur en venjulega að stöðva blæðingu. Þetta tengist verkun lyfsins þar sem það dregur úr blóðstorknum. Ef um er að ræða minni skurði og áverka, t.d. skurð við rakstur, er venjulega engin ástæða til að hafa áhyggjur. Ef þú hefur hins vegar áhyggjur vegna blæðingar skaltu hafa tafarlaust samband við lækinn (sjá kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“)
- Læknirinn mun hugsanlega biðja um blóðrannsókn

Börn og unglíngar

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

Notkun annarra lyfja samhliða Clopidogrel Teva Pharma B.V.

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

Látið lækinn vita notir þú, eða hafir nýlega notað einhver eftirtalinna lyfja:

- Segavarnarlyf til inntöku (lyf til inntöku sem notuð eru til að hindra segamyndun) eins og warfarin. Ekki er mælt með notkun þeirra ásamt Clopidogrel Teva Pharma B.V.
- Glýkóprótein IIb/IIIa hemla (lyf sem notuð eru til að hindra segamyndun). T.d. abciximab, eptifibatid og tirofiban.
- Heparín (lyf sem notað er til að hindra segamyndun).
- Segaleysandi lyf (t.d. alteplasa og streptókínasa).
- Bólgyeyðandi gígtarlyf (notuð við sárum bólgum í liðum eða vöðvum). T.d. íbúprófen, diclofenac og meloxicam.
- omeprazol, esomeprazol eða cimetidin, lyf við óþæginda í maga.
- fluconazol, voriconazol, ciprofloxacín, eða klóramfenikól, lyf við bakteríu- og sveppasýkingum.
- carbamazepín eða oxcarbazepín, lyf við sumum tegundum flogaveiki.
- ticlopidín, annað lyf sem hindrar samloðun blóðflagna.
- sérhæfðir serótónín endurupptöku hemlar (SSRI) (þar á meðal, en ekki einskorðað við, fluoxetin og fluvoxamín), lyf vanalega notuð við þunglyndi,
- moclobemid, lyf við þunglyndi.

Séu þessi lyf tekin ásamt Clopidogrel Teva Pharma B.V. getur hætta á blæðingum aukist.

Ef þú hefur fundið fyrir verulegum verk fyrir brjósti (hvikul hjartaöng eða hjartaáfall) gætir þú fengið ávísað klópidógrei 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 Teva Pharma B.V. með mat eða drykk

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

Meðgangi og brjóstagjöf

Helst ætti ekki að nota lyfið á meðgöngu.

Ef þú ert barnshafandi eða grunar að þú sért barnshafandi skaltu láta lækinn eða lyfjafræðing vita áður en þú tekur Clopidogrel Teva Pharma B.V. Ef þú verður barnshafandi á meðan þú tekur Clopidogrel Teva Pharma B.V. skaltu tafarlaust ráðfæra þig við lækinn, því það er ekki ráðlegt að taka inn klópidógrei 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 Teva Pharma B.V. hafi áhrif á hæfni þína til að aka bifreið eða stjórna vélknúnum tækjum.

Clopidogrel Teva Pharma B.V. inniheldur mjólkusýkur

Hafi lækinn sagt þér að þú sért með óþol fyrir ákveðnum gerðum sykurs skaltu tala við lækinn áður en lyfið er tekið.

Clopidogrel Teva Pharma B.V. inniheldur herta laxerólíu

Þetta getur valdið magaverkjum og niðurgangi.

3. Hvernig nota á Clopidogrel Teva Pharma B.V

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

Ráðlagður skammtur er ein 75 mg tafla á dag sem gleypa á með vatni eða öðrum vökva. Lyfið á að taka á sama tíma á hverjum degi. Lyfið má taka með eða án matar.

Ef þú hefur fundið fyrir verulegum verk fyrir brjósti (hvikul hjartaöng eða hjartaáfall) getur verið að lækinn gefi þér 300 mg af Clopidogrel Teva Pharma B.V. í eitt skipti við upphaf meðferðar. Eftir það er venjulegur skammtur ein 75 mg tafla af Clopidogrel Teva Pharma B.V á dag.

Þú skalt halda áfram að taka Clopidogrel Teva Pharma B.V. eins lengi og lækinn hefur fyrirskipað.

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

Ef þú (eða einhver annar) gleypir margar töflur í einu, eða þú telur að barn hafi tekið lyfið, skaltu strax hafa samband við næstu neyðarmóttöku eða lækinn. Of stór skammtur veldur líklega aukinni hættu á blæðingu. Vinsamlegast taktu fylgiseðilinn, þær töflur sem eftir eru og umbúðirnar með þér á sjúkrahúsið eða til læknisins svo þeir viti hvaða töflur voru teknar.

Ef gleymist að taka Clopidogrel Teva Pharma B.V.

Ef gleymist að taka skammt af Clopidogrel Teva Pharma B.V., en það uppgötvast innan 12 tíma frá því taka átti skammtinn, skal taka töfluna strax og svo næstu töflu á venjulegum tíma.

Ef gleymist að taka skammt af Clopidogrel Teva Pharma B.V., en það uppgötvast ekki innan 12 tíma frá því taka átti skammtinn skal sleppa skammtinum sem gleymdist og taka þann næsta á venjulegum tíma. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp töflu sem gleymst hefur að taka.

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

Ekki skal hætta að taka Clopidogrel Teva Pharma B.V. án þess að ræða það fyrst við lækinn.

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.

Sumar aukaverkanirnar geta verið alvarlegar. Finnir þú fyrir einhverjum eftirtalinna einkenna skaltu láta lækinn vita undir eins:

- Hiti, merki um sýkingu (t.d. særindi í hálsi), fölvi á húð eða veruleg þreyta. Þetta getur stafað af fækkun tiltekinna blóðkorna
- Breytt hegðun, höfuðverkur, dá, sjóntruflanir, flog, nýrnabilun, hiti, örþreyta, máttleysi eða blæðingar í maga, þörmum eða húð (þ.m.t. litlir rauðir blettir eða stórt mar). Það gæti bent til þess að þú þjáist af alvarlegum sjúkdómi sem kallast purpuri með segamyndun og fækkun blóðflagna (sjaldgæfur sjúkdómur í blóðstorknunarkerfinu sem veldur fjölda blóðtappa um allan líkamann).
- Einkenni um 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 „Varnaðarorð og varúðarreglur“).
- Bólga í munni eða húðvandamál eins og útbrot, kláði og blöðrumyndun á húð. Þetta geta verið merki um ofnæmisviðbrögð.

Blæðing

Algengustu aukaverkanir (koma fyrir hjá 1 til 10 af hverjum 100 notendum) lyfja sem innihalda klópídógrei 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.

Skert þú þig eða slasir getur tekið aðeins lengri tíma en venjulega fyrir blæðinguna að stöðvast. Þetta tengist því hvernig lyfið verkar. Ekki þarf að hafa áhyggjur af litlum skurðum eða skráum (s.s. ef þú skerð þig við rakstur). Sér þú í einhverjum vafa, blæðingar verða alvarlegar eða óvæntar blæðingar verða úr óvenjulegum líkamshlutum skalt þú strax hafa samband við lækni (sjá kafla 2 „Varnaðarorð og varúðarreglur“).

Eftirfarandi aukaverkanir hafa komið fram.

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

- Mar, margúll (óvenjuleg blæðing undir húð), blóðnasir, blæðing í maga eða þörmum, aukin blæðing úr stungusári
- Niðurgangur, kviðverkir, meltingartruflanir eða brjóstsviði

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

- Höfuðverkur og svimi
- Lengri blæðing, blæðing í höfði, blæðing í auga, blóð í þvagi og/eða purpuri (rauðir blettir á húð vegna blæðingar undir húð)
- Útbrot, kláði, afbrigðilegt snertiskyn

- Sár í maga og smáþörmum, ógleði, uppköst, hægðatregða, vindgangur og bólgur í maga sem leiða til ógleði, lystrarleysis og óþæginda eftir neyslu matar
- Fækkun blóðflagna sem eykur hættu á blæðingum og mari
- Blóðkvillar, þ.m.t. fækkun hvítra blóðkorna sem eykur hættu á sýkingum

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

- Fækkun tiltekinna hvítra blóðfrumna og þar með aukin hættu á sýkingum (hlutleysiskyrningafæð)
- Svimi
- Blæðing í kviðarholi

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

- Alvarlegur sjúkdómur sem kallast purpuri með segamyndun og fækkun blóðflagna (sjaldgæfur sjúkdómur í blóðstorknunarkerfinu sem veldur fjölda blóðtappa um allan líkamann). Einkenni geta verið breytt hegðun, höfuðverkur, dá, sjóntruflanir, flog, nýrnabilun, hiti, örþreyta, máttleysi, eða blæðingar í maga, þörmum eða húð (þ.m.t. litlir rauðir blettir eða stórt mar)
- Mikil fækkun tiltekinna blóðkorna sem leiðir til aukinnar hættu á blæðingum eða mari, aukinnar hættu á sýkingum, fólva á húð og verulegrar þreytu
- Útbreidd ofnæmisviðbrögð (t.d. almenn hitatilfinning sem fylgir skyndileg almenn vanlíðan sem endar með yfirlíði), öndunarörðugleikar, þroti eða bólga í munni, húðofnæmi, blöðrumyndun á húð
- Ringlun eða ofskynjanir
- Truflanir á bragðskyni
- Særindi í munni
- Bólgur í æðum, lækkaður blóðþrýstingur
- Gulur litur á húð og augnhvítu (gula)
- Blæðing í lungum, hálsi, í maga eða þörmum, í kyfi eða liðum
- Blæðing úr sárum eftir aðgerð eða aðrar alvarlegar blæðingar
- Alvarlegur kviðverkur með eða án bakverkja, liðverkir og verkir í vöðvum
- Niðurgangur
- Hiti
- Breytingar á styrk ýmissa efna í blóði eða þvagi. Þetta kemur hugsanlega fram í blóð- eða þvagransóknum.

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 Teva Pharma B.V.

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

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

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

HDPE glös með 30 töflum:

Fleygið töflum sem eftir eru innan 30 daga eftir að umbúðir eru rofnar.

HDPE glös með 100 töflum:

Fleygið töflum sem eftir eru innan 100 daga eftir að umbúðir eru rofnar.

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

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Hvað inniheldur Clopidogrel Teva Pharma B.V.:

- Virka innihaldsefnið er klópídógrei. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 75 mg af klópídógrei (sem hýdróbrómíð).
- Önnur innihaldsefni í töflunni eru (sjá kafla 2 „Clopidogrel Teva Pharma B.V. inniheldur mjólkursykur“ og „Clopidogrel Teva Pharma B.V. inniheldur herta laxerolíu“)laktósa einhýdrat, örkristallaður sellulósi, hýdroxýprópýlsellulósi (E463), krosþóvíðón (gerð A), hert laxerolía og natriumlárylsúlfat og, í filmuhúðinni, laktósa einhýdrat, hýprómellósi (E464), títan tvíoxíð (E171), makrógol 4000, rautt járnnoxíð (E172), gult járnnoxíð (E172), indígókarminál lake (E132).

Útlit Clopidogrel Teva Pharma B.V. og pakkningastærðir

- Filmuhúðuðu töflurnar eru ljósbleikar eða bleikar, filmuhúðaðar, hylkislagar töflur. Önnur hliðin er stimpluð með „C75“. Hin hliðin er ómerkt.
- Clopidogrel Teva Pharma B.V. kemur í rifgötuðum þynnum úr áli/áli með afrífanlegri lokun sem innihalda 14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 eða 100x1 töflu eða HDPE glösum, með pólýprópýlenlokum eða barnaöryggislokum úr pólýprópýlen og rakadrægu kísilhlaupi, sem innihalda 30 eða 100 töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

- Athugið að leiðbeiningar um það hvernig skuli fjarlægja töfluna úr þynnustrimlinum koma fram á ytri öskju þynnupakkninga með afrífanlegri lokun.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Markaðsleyfishafi er:

Teva Pharma B.V.,
Computerweg 10,
3542 DR Utrecht,
Hollandi

Framleiðandi er:

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13,
4042 Debrecen,
Ungverjalandi

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5,
2031 GA Haarlem,
Hollandi

TEVA Santé SA,
Rue Bellocier,
89107 Sens,
Frakklandi

Ef óskað er frekari upplýsinga um lyfið, vinsamlegast hafið þá samband við markaðsleyfishafa:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 731 402 02

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech
Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Ελλάδα

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

España

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

France

Teva Santé
Tél: +(33) 1 55 91 7800

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 (0)42 9395 892

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

ratiopharm GmbH
Allemagne/Deutschland
Tél/Tel: +49 731 402 02

Magyarország

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

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +356 21 419 070/1/2

Nederland

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

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1 97007-0

Polska

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

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: (351) 214 235 910

România

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

Slovenija

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

Ísland

ratiopharm Oy

Finnland

Sími: +358 20 180 5900

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.

Tel: +(421) 2 5726 7911

Italia

Teva Italia S.r.l.

Tel: +(39) 028917981

Suomi/Finland

ratiopharm OyPuh/Tel: +358 20 180 5900

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E.

Ελλάδα

Τηλ: +30 210 72 79 099

Sverige

Teva Sweden AB

Tel: +(46) 42 12 11 00

Latvija

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā

Tel: +371 67 323 666

United Kingdom

Teva UK Limited

Tel: +44 1977 628500

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður <mánuður ÁÁÁÁ>

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

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

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi