

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

DuoPlavin 75 mg/75 mg filmuhúðaðar töflur
DuoPlavin 75 mg/100 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

DuoPlavin 75 mg/75 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 75 mg af klópídógreli (sem hýdrógensúlfat) og 75 mg af acetýlsalicýlsýru.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 7 mg af laktósa og 3,3 mg af hertri laxerolíu.

DuoPlavin 75 mg/100 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 75 mg af klópídógreli (sem hýdrógensúlfat) og 100 mg af acetýlsalicýlsýru.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 8 mg af laktósa og 3,3 mg af hertri laxerolíu.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

DuoPlavin 75 mg/75 mg filmuhúðaðar töflur

Gul, sporöskjulaga, lítillaga tvíkúpt áletruð með «C75» á annarri hliðinni og «A75» á hinni.

DuoPlavin 75 mg/100 mg filmuhúðaðar töflur

Ljósbleik, sporöskjulaga, lítillaga tvíkúpt áletruð með «C75» á annarri hliðinni og «A100» á hinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

DuoPlavin er ætlað sem síðforvarnarmeðferð við æðastíflum hjá fullorðnum sjúklingum sem taka bæði klópídógreli og acetýlsalicýlsýru. DuoPlavin er samsett lyf með staðlaða skammta fyrir framhaldsmeðferð þegar um er að ræða:

- Brátt kransæðaheilkenni án ST-hækkunar (hvikula hjartaöng eða ógegndrægt hjartadrep (non-Q-wave)), þ.á m. hjá sjúklingum sem gangast undir stoðnetsísetningu eftir kransæðavíkkun
- Brátt hjartadrep með ST-hækkun hjá sem gangast undir kransæðavíkkun (þ.m.t. sjúklingar sem gangast undir stoðnetsísetningu) eða sem eru í lyfjameðferð og uppfylla skilyrði segaleysandi/storkusundrandi meðferðar.

Vinsamlegast sjá kafla 5.1 fyrir frekari upplýsingar.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Fullorðnir og aldraðir

DuoPlavin 75 mg/75 mg filmuhúðaðar töflur

DuoPlavin á að gefa í einum 75 mg/75 mg skammti á sólarhring.

DuoPlavin 75 mg/100 mg filmuhúðaðar töflur

DuoPlavin á að gefa í einum 75 mg/100 mg skammti á sólarhring.

DuoPlavin í fastri skammtasamsetningu á að gefa eftir upphaf meðferðar með klópídógreli og acetýlsalicýlsýru sitt í hvoru lagi, og kemur í stað lyfjanna klópídógrels og acetýlsalicýlsýru hvors fyrir sig.

- *Hjá sjúklingum með brátt kransæðaheilkenni án ST-hækkunar* (hvikula hjartaöng eða ógegndrægt hjartadrep (non-Q-wave)): 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). Ef notkun DuoPlavin er hætt getur verið að sjúklingar hafi hag af að halda áfram meðferð með einu blóðflöguhemjandi lyfi.
- *Hjá sjúklingum með brátt hjartadrep með ST-hækkun:*
- Hjá sjúklingum sem eru í lyfjameðferð skal hefja meðferð með DuoPlavin eins fljótt og hægt er eftir að einkenni koma fram og halda meðferð áfram í að minnsta kosti 4 vikur. Kostir samsettrar meðferðar klópídógrels með asetýlsalicýlsýru í meira en 4 vikur hafa ekki verið rannsakaðir hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 5.1). Ef notkun DuoPlavin er hætt getur verið að sjúklingar hafi hag af að halda áfram meðferð með einu blóðflöguhemjandi lyfi.
- Þegar framkvæma á kransæðavíkkun skal hefja meðferð með DuoPlavin eins snemma og hægt er eftir að einkenni koma fram og skal halda henni áfram allt að 12 mánuði (sjá kafla 5.1).

Ef gleymist að taka skammt:

- Ef minna en 12 klst. eru liðnar frá því að taka átti skammtinn: eiga sjúklingar að taka skammtinn strax og taka svo næsta skammt á venjulegum tíma.
- Ef meira en 12 klst. eru liðnar: eiga sjúklingar að taka næsta skammt á venjulegum tíma og ekki á að tvöfalda skammtinn.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun DuoPlavin hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára. Notkun DuoPlavin hjá börnum er ekki ráðlögð.

Skert nýrnastarfsemi

DuoPlavin má ekki nota hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.3).

Takmörkuð reynsla er af notkun lyfsins hjá sjúklingum með væga eða í meðallagi skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4). Því skal gæta varúðar við notkun DuoPlavin hjá þessum sjúklingum.

Skert lifr starfsemi

DuoPlavin á ekki að nota hjá sjúklingum með verulega skerta lifr starfsemi (sjá kafla 4.3).

Takmörkuð reynsla er af notkun lyfsins hjá sjúklingum með í meðallagi skerta lifr starfsemi sem geta haft blæðingarhneigð (sjá kafla 4.4). Því skal gæta varúðar við notkun DuoPlavin hjá þessum sjúklingum.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Má taka með eða án matar.

4.3 Frábendingar

Á grundvelli beggja virku efnanna í lyfinu má ekki nota DuoPlavin þegar um er að ræða:

- Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Verulega skerta lifrarstarfsemi.
- Virka blæðingu vegna sjúkdóms t.d. magasárs eða blæðingar innan höfuðkúpu.

Þar að auki, vegna þess að lyfið inniheldur acetylsalicýlsýru, má ekki heldur nota það:

- þegar um er að ræða ofnæmi fyrir bólgueyðandi gigtarlyfjum, sem ekki eru sterar (NSAID) og heilkenni astma, nefslímubólgu og nefbólguþessa. Einnig er frábending fyrir notkun þess hjá sjúklingum með mastfrumnager (mastocytosis), þar sem notkun þeirra á acetylsalicýlsýru getur valdið alvarlegum ofnæmisviðbrögðum (m.a. losti ásamt andlitsroða, lágþrýstingi, hraðtaki og uppköstum).
- þegar um er að ræða verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun <30 ml/mín).
- á síðasta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.6).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Blæðing 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 blæðingar (sjá kafla 4.8). Þar sem um er að ræða tvö blóðflöguvirk lyf skal nota DuoPlavin með varúð hjá sjúklingum sem geta verið í hættu vegna blæðinga eftir slys, skurðaðgerð eða sjúkdóma og hjá sjúklingum í meðferð með öðrum bólgueyðandi gigtarlyfjum, sem ekki eru sterar, þar með talið Cox-2 hemlum, heparíni, glýkóprótein IIb/IIIa hemlum, sérhæfðum serótónin endurupptökuehlum (SSRI), öflugum CYP2C19 virkjum, segaleysandi lyfjum eða öðrum lyfjum tengdum blæðingarhættu, svo sem pentoxifyllíni (sjá kafla 4.5). Vegna aukinnar hættu á blæðingu er ekki mælt með þriggja lyfja meðferð með blóðflöguehlum lyfjum (klópídógrél + acetylsalicýlsýra + dípýridamól) sem síðforvarnarmeðferð hjá sjúklingum með bráða heilablóðþurrð, sem ekki er hjartablóðreksslag, eða skammvinnt blóðþurrðarkast í heila (sjá kafla 4.5 og kafla 4.8). Fylgjast skal vandlega með öllum merkjum um blæðingu hjá sjúklingum, þ.m.t. dulda blæðingu, sérstaklega á fyrstu vikum meðferðar og/eða eftir inngripsaðgerðir í hjarta eða skurðaðgerðir. Samhliða gjöf DuoPlavin og segavarnarlyfja til inntöku er ekki ráðlögð þar sem blæðing gæti orðið meiri (sjá kafla 4.5).

Sjúklingar skulu láta lækna og tannlækna vita að þeir taki DuoPlavin áður en ákvörðun um skurðaðgerð er tekin og áður en meðferð með nýju lyfi er hafin. Ef skurðaðgerð er ráðgerð skal endurmeta þörf á meðferð með tveimur blóðflöguehlum lyfjum og íhuga að nota lyf sem inniheldur eitt slíkt lyf. Ef sjúklingar þurfa að hætta blóðflöguehlum lyfjum meðferð tímabundið skal stöðva meðferð með DuoPlavin 7 dögum fyrir skurðaðgerð.

DuoPlavin 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 fyrir blæðingu að stöðvast þegar þeir taka DuoPlavin og að þeir skuli láta lækinn vita verði þeir varir við óvenjulegar blæðingar (m.t.t. staðsetningar eða tímalengdar).

Blóðflagnafæðarpurpurí með segamyndun (TTP)

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

Áunnin dreyrasyki

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

Nýleg skammvinn heilablóðþurrð eða heilablóðfall

Hjá sjúklingum með nýlega skammvinna heilablóðþurrð eða heilablóðfall sem eru í mikilli hættu á að fá endurtekna heilablóðþurrð hefur verið sýnt fram á að samsetning acetýlsalicýlsýru og klópídógreis auki meiriháttar blæðingar. Því skal íhuga slíka viðbót með varúð utan klínískra aðstæðna þar sem sýnt hefur verið fram á að samsetningin sé gagnleg.

Cýtókróm P450 2C19 (CYP2C19)

Lyfjaerfðafræði: Hjá sjúklingum með lélegt CYP2C19 umbrot myndast minna af virku umbrotsefni klópídógreis þegar klópídógrei er gefið í ráðlögðum skömmtum sem hefur því minni áhrif á blóðflögustarfsemi. Fáanleg eru próf sem gera mögulegt að greina CYP2C19 arfgerð sjúklinga.

Þar sem klópídógrei umbrotnar yfir í virka umbrotsefnið að hluta til fyrir tilstilli CYP2C19, má búast við að notkun lyfja sem hamla virkni þessa ensims valdi lægri þéttni virks umbrotsefnis klópídógreis. Óvíst er hvort þessi milliverkun hefur 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).

Búast má við að notkun lyfja sem ræsa virkni CYP2C19 leiði til aukinnar þéttni virks umbrotsefnis klópídógreis og gæti það aukið blæðingarhættu. Sem varúðarráðstöfun á því að forðast notkun öflugra CYP2C19 virkja (sjá kafla 4.5).

Hvarfefni CYP2C8

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem eru í samhliða meðferð með klópídógrei og lyfjum sem eru hvarfefni CYP2C8 (sjá kafla 4.5).

Víxlviðbrögð meðal tienópýridína

Meta skal sjúklinga með tilliti til sögu um ofnæmi fyrir tienópýridínum (svo sem klópídógrei, ticlopidíni og prasugreli) þar sem greint hefur verið frá víxlviðbrögðum meðal tienópýridína (sjá kafla 4.8). Tienópýridín geta valdið allt frá vægum til svæsinna ofnæmisviðbrögðum, 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 tienópýridíni eru í aukinni hættu á sömu eða öðrum viðbrögðum við öðru tienópýridíni. Ráðlagt er að fylgjast með sjúklingum með þekkt ofnæmi fyrir tienópýridínum með tilliti til ofnæmiseinkenna.

Vegna acetýlsalicýlsýru skal gæta varúðar:

- hjá sjúklingum með sögu um astma eða ofnæmissjúkdóma þar sem þeir eru í meiri hættu á að fá ofnæmisviðbrögð.
- hjá sjúklingum með þvagsýrugigt þar sem litlir skammtar af acetýlsalicýlsýru auka þéttni úrats.
- hjá börnum yngri en 18 ára, því hugsanlega eru tengsl milli acetýlsalicýlsýru og Reyes heilkennis. Reyes heilkenni er mjög sjaldgæfur sjúkdómur sem getur verið lífshættulegur.
- hjá sjúklingum með skort á glúkósa-6-dehýdrógenasa (G6PD) á að gefa lyfið undir nánu eftirliti læknis þar sem hættu er á blóðlýsu (sjá kafla 4.8).
- neysla áfengis getur aukið hættuna á meltingarfærasárum þegar það er notað samhliða acetýlsalicýlsýru. Veita skal sjúklingum ráðgjöf um hættuna á meltingarfærasárum og blæðingu þegar klópídógrei með acetýlsalicýlsýru er tekið inn með áfengi, sérstaklega ef áfengisnotkun er langvarandi eða mikil (sjá kafla 4.5).

Útbrot af völdum lyfja ásamt fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS heilkenni)

Greint hefur verið frá DRESS heilkenni hjá sjúklingum sem taka bólgueyðandi gigtarlyf, sem ekki eru sterar (NSAID) eins og acetýlsalicýlsýru. Sum þessara tilvika hafa verið banvæn eða lífshættuleg. DRESS heilkenni kemur venjulega fram, þó ekki eingöngu, með hita, útbrotum, eitlastækkun og/eða bólgu í andliti. Aðrar klínískar birtingarmyndir geta verið lifrabólga, nýrnabólga, óeðlileg blóðgildi, hjartavöðvabólga eða vöðvabólga. Stundum geta einkenni DRESS heilkennis svipað til bráðrar veirusýkingar. Fjölgun rauðkyrninga kemur oft fram. Þar sem birtingarmynd þessarar röskunar getur verið breytileg getur þetta haft áhrif á önnur líffærakerfi sem ekki eru nefnd hér. Mikilvægt er að hafa í huga að snemmkomin birtingarmynd ofnæmis, eins og hiti eða eitlastækkun getur komið fram þó að

útbrot séu ekki sjáanleg. Ef slík teikn eða einkenni koma fram á að hætta notkun acetýlsalicýlsýru og tafarlaust á að meta sjúklinginn (sjá kafla 4.8).

Meltingarvegur

DuoPlavin skal nota með varúð hjá sjúklingum með sögu um ætissár eða blæðingu í maga/skeifugörn eða minniháttar einkenni í efri hluta meltingarvegar þar sem þetta gæti verið af völdum magasárs sem getur valdið magablæðingu. Aukaverkanir í meltingarvegi, þ.m.t. magaverkur, brjóstsviði, ógleði, uppköst og blæðingar geta komið fram. Minniháttar einkenni frá meltingarvegi, eins og t.d. meltingartruflun, eru algeng og geta komið fram hvenær sem er meðan á meðferð stendur. Læknar skulu vera á varðbergi gagnvart teiknum um magasár og blæðingu, jafnvel þó að einkenni frá meltingarvegi hafi ekki komið fram áður. Upplýsa skal sjúklinga um teikn og einkenni aukaverkana frá meltingarvegi og hvað skal gera ef þau koma fram. (Sjá kafla 4.8).

Hjá sjúklingum í samhliða meðferð með nicorandíli og bólgueyðandi gigtarlyfjum, sem ekki eru sterar (NSAID), þar með talið acetýlsalicýlsýru og lýsín acetýlsalicýlsýru (LAS), er aukin hætta á alvarlegum fylgikvillum svo sem sáramyndun í meltingarvegi, gatamyndun og blæðingu (sjá kafla 4.5).

Hjálparefni

DuoPlavin inniheldur laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

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

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lyf tengd blæðingarhættu:

Hugsanleg samarlögð 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 DuoPlavin og segavarnarlyfja til inntöku er ekki ráðlögð þar sem hún getur valdið því að blæðing verði meiri (sjá kafla 4.4). Þó að gjöf klópídógreis, 75 mg/sólarhring, breytti ekki lyfjahvörfum S-warfarins (CYP2C9 hvarfefni) eða INR gildum (international normalised ratio) hjá sjúklingum sem voru í langtímameðferð með warfarini, þá eykur meðferð með klópídógreli samhliða warfarini hættu á blæðingu, vegna óháðra áhrifa á blóðstorknun.

Glýkóprótein IIb/IIIa hemlar

DuoPlavin skal notað með varúð hjá sjúklingum sem fá samhliða gjöf glýkóprótein IIb/IIIa hemla (sjá kafla 4.4).

Heparín

Í klínískri rannsókn á heilbrigðum einstaklingum olli klópídógrei ekki þörf fyrir breytingu á skammti heparíns og breytti ekki áhrifum heparíns á storknun. Gjöf heparíns samhliða klópídógreli hafði engin áhrif á hömlun klópídógreis á blóðflagnasamloðun. Milliverkanir lyfhrifa eru mögulegar milli DuoPlavin og heparíns, sem leiðir til aukinnar hættu á blæðingum. Því skal gæta varúðar við samhliða notkun þeirra (sjá kafla 4.4).

Segasundrandi lyf

Öryggi notkunar klópídógreis samhliða segasundrandi lyfjum sem eru eða eru ekki fibrínsértæk og heparínum var metið hjá sjúklingum með brátt hjartadrep. Tíðni klínískt marktækrar blæðingar var svipuð og þegar segasundrandi lyf og heparín eru notuð samhliða acetýlsalicýlsýru (sjá kafla 4.8). Ekki hefur verið formlega sýnt fram á öryggi samhliða notkunar DuoPlavin og annarra segaleysandi lyfja og skal framkvæma með varúð (sjá kafla 4.4).

Bólgueyðandi gigtarlyf, sem ekki eru sterar (NSAID)

Í klínískri rannsókn á heilbrigðum sjálfboðaliðum jók gjöf klópidógreis samhliða naproxeni dulda blæðingu í meltingarvegi. Af þessari ástæðu er ekki mælt með samhliða notkun bólgueyðandi gigtarlyfja, sem ekki eru sterar og eru Cox-2 hemlar þar með taldir (sjá kafla 4.4).

Tilraunir benda til þess að íbúprófen geti hamlað verkun lítilla skammta af aspiríni á samloðun blóðflagna þegar þessi lyf eru gefin samhliða. Þar sem gögnin eru takmörkuð og ekki fullvíst að hve miklu leyti hægt er að yfirfæra niðurstöður *ex vivo* rannsókna yfir á klínískar aðstæður, er þó líklega ekki hægt að leiða af þeim afgerandi niðurstöður hvað varðar áhrif reglulegrar töku íbúprófens og ekki talið líklegt að notkun íbúprófens öðru hverju hafi klíníska þýðingu (sjá kafla 5.1).

Metamizól

Metamizól getur dregið úr áhrifum acetylsalicýlsýru á blóðflagnasamloðun þegar það er tekið samhliða. Því skal gæta varúðar við notkun þessarar samsetningar hjá sjúklingum sem eru á lágum skömmtum acetylsalicýlsýru vegna hjartaverndandi áhrifa.

Sérhæfðir serótónín endurupptökuhemlar (SSRI)

Þar sem SSRI hafa áhrif á virkjun blóðflagna og auka blæðingarhættu skal gæta varúðar við samhliða gjöf SSRI og klópidógreis.

Önnur samhliða meðferð með klópidógreli

CYP2C19 virkjar

Þar sem klópidógrei er umbrotið í virka umbrotsefnið að hluta til með CYP2C19 má búast við að notkun lyfja sem auka virkni þessa ensíms leiði til aukinnar þéttni virka umbrotsefnis klópidógreis.

Rifampicín er öflugur CYP2C19 virkir sem leiðir til bæði aukinnar þéttni virks umbrotsefnis klópidógreis og blóðflagnahömlunar, sem getur einkum aukið hættu á blæðingu. Sem varúðarráðstöfun á því að forðast samhliða notkun öflugra CYP2C19 virkja (sjá kafla 4.4).

CYP2C19 hemlar

Þar sem klópidógrei er umbrotið í virka umbrotsefnið að hluta með CYP2C19 má búast við að notkun lyfja sem hamlar virkni þessa ensíms leiði til skerts lyfjastyrks af virku umbrotsefni klópidógreis. Óvíst er hvort þessi milliverkun hefur 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 eru öflugir eða í meðallagi öflugir hemlar á CYP2C19 eru t.d. omeprazol og esomeprazol, fluvoxamin, fluoxetin, moclobemid, voriconazol, fluconazol, ticlopidin, carbamazepin og efavirenz.

Prótónupumpuhemlar (PPI)

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

Skýrt hefur verið frá ósamkvæmum upplýsingum um klínískar vísbendingar varðandi þessa lyfjahvarfa-/lyfhrifamilliverkun með tilliti til alvarlegra tilvika hjarta- og æðasjúkdóma bæði úr áhorfsrannsóknum (observational studies) og klínískum rannsóknum. Sem varúðarráðstöfun er því ekki mælt með samhliða notkun klópidógreis og omeprazols eða esomeprazols (sjá kafla 4.4).

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

Plasmaþéttni 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 megja klópidógrei 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 klópídógreis við að hindra blóðflagnasamloðun.

Örvað andretróveirumeðferð: Mikil hætta er á æðakvillum hjá sjúklingum með HIV sem fá örvaða andretróveirumeðferð.

Sýnt hefur verið fram á verulega minnkun á hömlun blóðflagnasamloðunar hjá sjúklingum með HIV sem fengu andretróveirumeðferð örvaða með ritonaviri eða cobicistati. Þó að klínískt mikilvægi þessara upplýsinga sé óljóst hafa aukaverkanatilkynningar borist vegna sjúklinga með HIV sem fengu andretróveirumeðferð örvaða með ritonaviri, þegar sjúklingarnir höfðu fengið endurtekinn blóðsega eftir að hann hafði gengið til baka eða blóðsega meðan á gjöf hleðsluskammts með klópídógreli stóð. Draga má úr meðal hömlun blóðflagnasamloðunar með samhliða notkun klópídógreis og ritonavirs. Þar af leiðandi er ekki mælt með samhliða notkun klópídógreis og örvaðrar andretróveirumeðferðar.

Önnur lyf

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

Lyfjahvörf dígoxíns og teófýllíns héldust óbreytt samhliða gjöf klópídógreis. Sýrubindandi lyf breyttu ekki frásogi klópídógreis.

Upplýsingar úr CAPRIE rannsókninni benda til þess að fenýtóín og tolbútamið, sem umbrotna fyrir tilstilli CYP2C9 megi gefa samhliða klópídógreli á öruggan hátt.

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

Rosuvastatín: Sýnt hefur verið fram á að klópídógrei auki útsetningu fyrir rosuvastatíni 1,4-falt (AUC) án áhrifa á C_{max} eftir endurtekna gjöf á 75 mg klópídógrei skammti.

Önnur samhliða meðferð með acetýlsalicýlsýru

Greint hefur verið frá milliverkunum eftirtalinna lyfja og acetýlsalicýlsýru:

Þvagsýrugigtarlyf (benzbrómáron, próbenesíð, súlfínprázón)

Gæta skal varúðar þar sem acetýlsalicýlsýra getur dregið úr verkun þvagsýrugigtarlyfja með samkeppnisbrothvarfi þvagsýru.

Metótrexat

Vegna acetýlsalicýlsýru skal nota metótrexat í skömmtum sem eru stærri en 20 mg/viku með varúð samhliða DuoPlavin þar sem það getur dregið úr úthreinsun metótrexats um nýru, sem getur valdið eiturverkunum á beinmerg.

Tenofovir

Samhliða gjöf á tenofovir disoproxil fumarati og bólgueyðandi gigtarlyfjum, sem ekki eru sterar getur valdið aukinni hættu á nýrnabilun.

Valpróinsýra

Samhliða gjöf á salicýlötum og valpróinsýru getur valdið minnkaðri próteinbindingu valpróinsýru og hindrun á efnaskiptum valpróinsýru, sem leiðir til hækkunar á gildum heildar- og frírrar valpróinsýru í sermi.

Bóluefni gegn hlaupabólu

Mælt er með að sjúklingar fái ekki salicílyöt í sex vikur eftir bólusetningu við hlaupabólu. Tilvik um Reyes heilkenni hafa komið fram í kjölfarið á notkun salicílyata meðan á hlaupabólusýkingum stendur (sjá kafla 4.4).

Acetazolamíð

Gæta skal varúðar við samhliða gjöf salicílyata og acetazolamíðs þar sem aukin hættu er á blóðsýringu.

Nicorandíl

Hjá sjúklingum í samhliða meðferð með nicorandíli og og bólgueyðandi gigtarlyfjum, sem ekki eru sterar (NSAID), þar með talið acetýlsalicýlsýru og lýsín acetýlsalicýlsýru (LAS), er aukin hættu á alvarlegum fylgikvillum svo sem sáramyndun í meltingarvegi, gatamyndun og blæðingum (sjá kafla 4.4).

Aðrar milliverkanir við acetýlsalicýlsýru

Einnig hefur verið greint frá milliverkunum eftirtalinnar lyfja með stærri (bólgueyðandi) skömmtum af acetýlsalicýlsýru: hemlar angíótensín breytiensíms (ACE- hemlar), fenýtóín, beta-blokkar, þvagræsilyf og blóðsykurslækkandi lyf til inntöku.

Áfengi

Neysla áfengis getur aukið hættuna á meltingarfærasárum þegar það er notað með acetýlsalicýlsýru. Veita skal sjúklingum ráðgjöf um hættuna á meltingarfærasárum og blæðingum þegar klópídógrei með acetýlsalicýlsýru er tekið inn með áfengi, sérstaklega ef áfengisnotkun er langvarandi eða mikil (sjá kafla 4.4).

Aðrar milliverkanir við klópídógrei og acetýlsalicýlsýru

Fleiri en 30.000 sjúklingar hafa tekið þátt í klínískum rannsóknum á klópídógrei og acetýlsalicýlsýru með 325 mg viðhaldsskömmtum eða lægri og 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 milliverkana.

Fyrir utan ofangreindar sértækar upplýsingar um lyfjamilliverkanir hafa rannsóknir á milliverkunum DuoPlavin og ýmissa lyfja, sem algengt er að gefa sjúklingum með segamyndun af völdum æðakölkunarsjúkdóma, ekki verið gerðar.

Eins og við á um aðra P2Y12 hemla til inntöku er hugsanlegt að gjöf ópíóíða samhliða geti seinkað og dregið úr frásogi klópídógreis, sennilega vegna hægrar magatæmingar. Klínísk þýðing er ekki þekkt. Íhuga á notkun blóðflöguhemjandi lyfs til inndælingar hjá sjúklingum með brátt kransæðaheilkenni sem þurfa morfín eða aðra ópíóíða.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engin klínísk gögn liggja fyrir um notkun DuoPlavin á meðgöngu. Ekki má nota DuoPlavin á fyrstu tveimur þriðjungum meðgöngu nema meðferð með klópídógrei/acetýlsalicýlsýru sé nauðsynleg vegna klíníks ástands konunnar.

Þar sem DuoPlavin inniheldur acetýlsalicýlsýru má ekki að nota það á síðasta þriðjungi meðgöngu.

Klópídógrei:

Til öryggis ætti að forðast notkun klópídógreis á meðgöngu þar sem engar klínískar upplýsingar um útsetningu fyrir klópídógrei á meðgöngu liggja fyrir.

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

Acetylsalicýlsýra:

Litlir skammtar (allt að 100 mg/sólahring):

Klínískar rannsóknir benda til þess að skammtar allt að 100 mg/sólahring sem eingöngu eru til notkunar við fæðingarhjálp og þarfnast sérfræðieftirlits, séu öruggir.

Skammtar 100-500 mg/sólahring:

Klínísk reynsla af skömmtum yfir 100 mg/sólahring allt að 500 mg/sólahring er ófullnægjandi. Því eiga leiðbeiningar hér fyrir neðan um skammta, 500 mg/sólahring og stærri, einnig við á þessu skammtabili.

Skammtar 500 mg/sólahring og stærri:

Hömlun prostaglandínmyndunar getur haft skaðleg áhrif á meðgöngu og/eða fósturvísis-/fósturþroska. Upplýsingar úr faraldsfræðilegum rannsóknum benda til aukinnar hættu á fösturláti, vansköpun á hjarta og utanálíggjandi þörnum af notkun lyfja sem hamla myndun prostaglandína snemma á meðgöngu. Heildarhætta á vansköpun á hjarta jókst úr minna en 1% í u.þ.b. 1,5%. Talið er að áhættan aukist með stærri skömmtum og aukinni tímalengd meðferðar. Hjá dýrum hefur verið sýnt fram á að gjöf hemils á myndun prostaglandína veldur eiturverkunum á æxlun (sjá kafla 5.3). Þar til á 24. meðgönguviku (5. mánuði meðgöngu) skal ekki gefa acetylsalicýlsýru nema brýna nauðsyn beri til. Ef acetylsalicýlsýra er notuð af konu sem er að reyna að verða barnshafandi, eða á meðgöngu fram að 24. meðgönguviku (5. mánuði meðgöngu), skal hafa skammtinn eins lítinn og lengd meðferðar eins stutta og hægt er.

Í byrjun sjötta mánaðar meðgöngu geta öll lyf sem hemja nýmyndun prostaglandína valdið eftirfarandi:

- hjá föstrinu:
 - eiturverkunum á hjarta og lungu (ótímabær lokun á slagæðarási (ductus arteriosus) og lungnaháþrýstingur);
 - truflun á starfsemi nýrna sem getur leitt til nýrnabilunar með legvatnsbresti;
- hjá móður og nýbura við lok meðgöngu:
 - hugsanlegri lengingu á blæðingartíma, verkun sem hemur blóðflagnasamloðun og getur jafnvel komið fram við mjög litla skammta;
 - hömlun á samdrætti legs og seinkun fæðingar.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort klópídógrei skilst út í brjóstamjólk. Dýrarannsóknir hafa sýnt að klópídógrei skilst út í móðurmjólk. Þekkt er að acetylsalicýlsýra skilst út í takmörkuðu magni í brjóstamjólk. Hætta á brjóstgjöf meðan á meðferð með DuoPlavin stendur.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif DuoPlavin á frjósemi. Dýrarannsóknir hafa sýnt að klópídógrei hefur ekki áhrif á frjósemi. Ekki er vitað hvort magn acetylsalicýlsýru í DuoPlavin hafi áhrif á frjósemi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

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

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Klópídógrei hefur verið metið m.t.t. öryggis hjá rúmlega 42.000 sjúklingum sem hafa tekið þátt í klínískum rannsóknum, þ.á m. voru meira en 30.000 sjúklingar meðhöndlaðir með klópídógrei og acetylsalicýlsýru, og yfir 9.000 sjúklingar meðhöndlaðir í 1 ár eða lengur. Hér á eftir er fjallað um aukaverkanir, sem hafa klíníska þýðingu og komu fram í fjórum stórum rannsóknum, í CAPRIE rannsókninni (rannsókn þar sem klópídógrei eitt og sér var borið saman við acetylsalicýlsýru) og

CURE, CLARITY og COMMIT rannsóknunum (rannsóknir þar sem klópídógrei ásamt acetýlsalicýlsýru borið saman við acetýlsalicýlsýru eingöngu). Þegar á heildina er litið var klópídógrei 75 mg/sólarhring sambærilegt við acetýlsalicýlsýru 325 mg/sólarhring í CAPRIE rannsókninni, óháð aldri, kyni og kynþætti. Til viðbótar við aukaverkanir sem komu fram í klínískum rannsóknum, hefur verið greint frá aukaverkunum eftir markaðssetningu.

Blæðing er algengasta aukaverkunin sem greint hefur verið frá, hvort sem um er að ræða klínískar rannsóknir eða reynslu eftir markaðssetningu lyfsins, en oftast var greint frá blæðingum á fyrsta mánuði meðferðar.

Hjá sjúklingum sem fengu annaðhvort klópídógrei eða acetýlsalicýlsýru í CAPRIE rannsókninni var heildartíðni blæðingar 9,3%. Tíðni svæsinna tilvika var svipuð fyrir klópídógrei og fyrir acetýlsalicýlsýru.

Í CURE rannsókninni varð engin aukning á alvarlegri blæðingu með klópídógrei ásamt acetýlsalicýlsýru innan 7 daga eftir kransæðahjáveituaðgerð hjá sjúklingum sem hættu í meðferð meira en fimm dögum fyrir skurðaðgerð. Hjá sjúklingum sem voru ennþá í 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 blæðingar almennt hjá þeim sem fengu klópídógrei ásamt acetýlsalicýlsýru samanborið við þá sem fengu eingöngu acetýlsalicýlsýru. Tíðni alvarlegra blæðingar var svipuð hjá hópunum. Tíðni blæðingar var svipuð hjá sjúklingum sem flokkaðir voru í undirhópa og skilgreindir voru samkvæmt einkennum í upphafi og tegund storkusundrandi meðferðar eða heparín-meðferðar.

Í COMMIT rannsókninni var heildarhlutfall alvarlegrar blæðingar sem ekki var heilablæðing og heilablæðingar lágt og svipað í báðum hópunum.

Í TARDIS rannsókninni var blæðing meiri og alvarlegri hjá sjúklingum með nýlega heilablóðþurrð sem fengu öfluga meðferð með þremur blóðflöguhemjandi lyfjum (acetýlsalicýlsýra + klópídógrei + dípyrídamól) samanborið við meðferð með klópídógrei einu sér eða samsetta meðferð með acetýlsalicýlsýru og dípyrídamóli (leiðrétt almennt líkindahlutfall 2,54; 95% CI 2,05-3,16; $p < 0,0001$).

Samantekt á aukaverkunum, sett upp í töflu

Aukaverkanir sem komu fyrir við notkun klópídógreis eingöngu, acetýlsalicýlsýru eingöngu eða klópídógreis ásamt acetýlsalicýlsýru í klínískum rannsóknum eða sem greint var frá af sjálfsdáðum 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 ($< 1/10.000$) eða 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 fyrir eða tíðni ekki þekkt
Blóð og eitlar		Blóðflagnafæð, hvítfrumnafæð, fjölgun rauðkyrninga	Daufkyrningaf æð þ.m.t. veruleg daufkyrningaf æð	Blóðflagnafæðar-purpuri með segamyndun (sjá kafla 4.4), beinmergsbilun*, vanmyndunar-blóðleysi, blóðfrumnafæð, tvenns konar frumufæð (bicytopenia*), kyrningahrap, veruleg

Lífæraflokkur	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir eða tíðni ekki þekkt
				blóðflagnafæð, áunnin dreyrasýki A, kyrningafæð, blóðleysi, blóðlýsublóðleysi hjá sjúklingum með skort á glúkósa-6-fosfat dehydrógenasa (G6DP)* (sjá kafla 4.4)
Hjarta				Kounis-heilkenni (æðakrampahjartaöng í kjölfar ofnæmis/ hjartadrep í kjölfar ofnæmis) í tengslum við ofnæmisviðbrögð vegna acetylsalicýlsýru* eða klópídógreis**
Ónæmiskerfi				Bráðaofnæmislost*, Sermissótt, bráðaofnæmislík viðbrögð, víxlofnæmi meðal tíenópýridína (svo sem ticlopidin, prasugrel) (sjá kafla 4.4)**, insúlín mótefnaheilkenni (insulin autoimmune syndrome) sem getur valdið verulegri blóðsykurslækkun, einkum hjá sjúklingum með HLA DRA4 undirflokk (algengara hjá Japönnum)**, versnun einkenna fæðuofnæmis*
Efnaskipti og næring				Blóðsykursfall*, þvagsýrugigt* (sjá kafla 4.4)
Geðræn vandamál				Ofskynjanir, ringlun
Taugakerfi		Blæðing innan höfuðkúpu (sem í sumum tilvikum leiddi til dauða, sérstaklega hjá öldruðum), höfuðverkur, náladofi, sundl		Bragðtruflanir, bragðleysi
Augu		Augnblæðing (í tárur, augum,		

Lífæraflokkur	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir eða tíðni ekki þekkt
		sjónu)		
Eyru og vöfundarhús			Svimi	Heyrnartap* eða eyrnasuð*
Æðar	Margúll			Alvarleg blæðing, blæðing í skurðsárum, æðabólga (þar á meðal ofnæmispurpuri (Hench-Schönlein purpura)*), lágþrýstingur
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Blóðnasir			Blæðing í öndunarvegi (blóðhósti, lungnablæðing), berkjukrampi, millivefslungnabólga, lungnabjúgur, sem ekki tengist hjarta (non- cardiogenic), vegna langvarandi notkunar og í tengslum við ofnæmisviðbrögð vegna acetylsalicýlsýru*, rauðkyrningalungna-bólga
Meltingarfæri	Blæðing í meltingarfærum, niðurgangur, kviðverkir, meltingartruflanir	Maga- og skeifugarnarsár, magabólga, uppköst, ógleði, hægðatregða, uppþemba	Blæðing aftan skinu	Blæðing í meltingarfærum og aftan skinu sem leiddu til dauða, brisbólga. Sjúkdómar í efri hluta meltingarveggar (vélindabólga, sáramyndun í vélinda, rof, magabólga með fleiðri, skeifugarnarbólga með fleiðri, sár/rof í maga/skeifugörn)*, sjúkdómar í neðri hluta meltingarveggar (sáramyndun í smágirni [ásgörn og dausgörn] og digurgirni [ristli og endaparmi], ristilbólga og rof í þörmum)* einkenni frá efri hluta meltingarveggar* eins og t.d. magaverkur (sjá kafla 4.4), þessum aukaverkunum í meltingarvegi sem eru

Lífæraflokkur	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir eða tíðni ekki þekkt
				vegna acetýlsalicýlsýru getur ýmist fylgt blæðing eða ekki, og þær geta komið fyrir við hvaða skammt af acetýlsalicýlsýru sem er og hjá sjúklingum með eða án viðvörunareinkenna eða fyrri sögu um alvarlega sjúkdóma í meltingarvegi*. Ristilbólga (þar með talin sáraristilbólga og eitilfrumuristilbólga), munnbólga, bráð brisbólga í tengslum við ofnæmisviðbrögð vegna acetýlsalicýlsýru*
Lifur og gall				Bráð lifrabíln, lifrarskaði, aðallega í lifrarfrumum*, lifrabólga, hækkuð gildi lifrarsíma*, óeðlileg lifrarpróf, langvinn lifrabólga*
Húð og undirhúð	Marblettir	Útbrot, kláði, húðblæðingar (purpuri)		Blöðruhúðbólga (húðþekjudrepslos, Stevens Johnson heilkenni, regnbogaroði, bráð útbreidd graftarútpot), ofnæmisbjúgur, lyfjaofnæmi, útbrot af völdum lyfja ásamt fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS heilkenni) (sjá kafla 4.4)*, útbrot ásamt roða eða húðflögnun, ofsakláði, exem, flatskæningur, endurtekin útbrot á sama stað*
Æxlunarfæri og brjóst			Brjóstastækkun hjá körlum	
Stoðkerfi og bandvefur				Blæðing í vöðvum og beinum (liðblæðing), liðbólga, liðverkir, vöðvaverkir
Nýru og þvaggfæri		Blóðmiga		Nýrnabilun*, bráð skerðing á

Líffæraflokkur	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir eða tíðni ekki þekkt
				nýrnastarfsemi (sérstaklega hjá sjúklingum með undirliggjandi skerta nýrnastarfsemi, hjartabilun eða nýrnabólguheilkenni, eða eru samhlíða í meðferð með þvagræsilyfjum)*, nýrnahnoðrabólga, hækkað kreatínín í blóði
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Blæðing á stungustað			Hiti, bjúgur*
Rannsóknaniðurstöður		Lengdur blæðingartími, fækkun daufkyrninga, fækkun blóðflagna		

* Upplýsingar sem koma fram í gögnum um acetýlsalicýlsýru þar sem tíðni er „ekki þekkt“.

** 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 Ofskömmtnun

Klópidógreli

Ofskömmtnun klópidógrels getur leitt til lengingar á blæðingartíma og síðan til fylgikvilla blæðingar.

Íhuga skal viðeigandi meðferð ef blæðing á sér stað.

Ekkert mótefni gegn lyfjafræðilegri verkun klópidógrels hefur fundist. Ef þörf er á tafarlausri leiðréttingu á lengdum blæðingartíma getur gjöf blóðflagna unnið gegn áhrifum klópidógrels.

Acetýlsalicýlsýra

Eftirfarandi einkenni eru afleiðing af miðlungsmiklum eitrunaráhrifum: sundl, höfuðverkur, eyrnasuð, rugl og einkenni frá meltingarvegi (ógleði, uppköst og magaverkur).

Við alvarleg eitrunaráhrif getur komið fram veruleg röskun á sýru-basajafnvægi. Í byrjun veldur oföndun öndunarblóðlýtungi. Því næst verður öndunarblóðsýring vegna bælandi áhrifa á öndunarstöð. Blóðsýring kemur einnig fram af völdum salicýlata. Þar sem börn, ungbörn og smábörn koma oftast til læknis á síðari stigum eitrunar, er eitrunin yfirleitt komin á það stig að blóðsýring hefur átt sér stað.

Eftirfarandi einkenni geta einnig komið fram: ofhitnun og aukin svitamyndun sem geta leitt til vöskvaskorts, eirðarleysis, krampa, ofskynjana og blóðsykursfalls. Bæling á miðtaugakerfi getur orsakað dá, blóðrásarbilun og öndunarstopp. Banvænn skammtur af acetýlsalicýlsýru eru 25-30 g. Salicýlatþéttni í plasma yfir 300 mg/l (1,67 mmól/l) bendir til eitrunar.

Ofskömmun með acetylsalicýlsýru/klópídógreli í fastri skammtasamsetningu getur verið tengd auknum blæðingum og fylgikvillum blæðinga vegna lyfjafræðilegrar verkunar klópídógreis og acetylsalicýlsýru.

Lungnabjúgur, sem ekki tengist hjarta (non- cardiogenic), getur komið fram við bráða og langvarandi ofskömmun acetylsalicýlsýru (sjá kafla 4.8).

Ef skammtur sem veldur eiturverkunum hefur verið tekinn inn er innlögn á sjúkrahús nauðsynleg. Við miðlungsmikla eitrun má reyna að framkalla uppköst; ef það tekst ekki er magaskolon ráðlögð. Lyfjakol (sem aðsoga lyfið) og natriumsúlfat (hægðalyf) eru því næst gefin. Ráðlagt er að gera þvagið basískt (250 mmól natriumbikarbónat í 3 klst.) og mæla sýrustig þvags. Mælt er með blóðskilun sem meðferð við alvarlegri eiturverkun. Veita skal meðferð við öðrum einkennum eiturverkana.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Segavarnarlyf, lyf sem hindra samloðun blóðflagna önnur en heparín, ATC-flokkur: B01AC30.

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 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 klópídógreis, 75 mg á sólarhring, náðu fram talsverðri hömlun á ADP virkjaðri blóðflagnasamloðun frá fyrsta degi; þessi áhrif jukust jafnt og þétt þar til jafnvægi var náð á 3. til 7. degi. Í jafnvægi var hömlunin með 75 mg skammti á sólarhring 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.

Acetylsalicýlsýra hindrar samloðun blóðflagna með því að hindra óafturkræft prostaglandín cyclooxygenasa og hindrar þannig myndun thromboxan A₂, sem örvar samloðun blóðflagna og æðasamdrátt. Þessi áhrif verka út líftíma blóðflagnanna.

Tilraunagögn benda til þess að íbúprófen geti hamlað verkun lítilla skammta af aspiríni á samloðun blóðflagna þegar þessi lyf eru gefin samhliða. Í einni rannsókn, þar sem stakur 400 mg skammtur af íbúprófeni var tekinn inn innan 8 klst fyrir eða innan 30 mín eftir skammt af aspiríni sem leysist strax upp (81 mg), kom fram skert verkun acetilsalicýlsýru á myndun thromboxans eða samloðun blóðflagna. Þar sem gögnin eru takmörkuð og ekki fullvíst að hve miklu leyti hægt er að yfirfæra niðurstöður *ex vivo* rannsókna yfir á klínískar aðstæður, er þó líklega ekki hægt að leiða af þeim afgerandi niðurstöður hvað varðar áhrif reglulegrar töku íbúprófens og ekki talið líklegt að notkun íbúprófens öðru hverju hafi klíniska þýðingu.

Verkun og öryggi

Öryggi og verkun klópidógreis ásamt acetýlsalicýlsýru hafa verið metin í þremur tvíblindum rannsóknum með meira en 61.900 sjúklingum: CURE, CLARITY og COMMIT rannsóknirnar þar sem klópidógrei ásamt acetýlsalicýlsýru var borið saman við acetýlsalicýlsýru eingöngu, en bæði lyfin voru gefin samhliða annarri hefðbundinni meðferð.

CURE rannsóknin tók til 12.562 sjúklinga sem höfðu brátt kransæðaheilkenni án ST-hækkunar (hvikul hjartaöng eða ógegndrægt hjartadrep (non-Q-wave)) og höfðu fengið brjóstverki eða einkenni sem einkenna blóðþurrð innan 24 klst. Sjúklingar þurftu að vera með breytingar á hjartalínuriti sem samræmdust nýrri blóðþurrð, hækkuð hjartaensím eða trópónín I eða T sem voru a.m.k. tvisvar sinnum hærri en eðlileg efri mörk. Sjúklingum var slembiraðað til að fá klópidógrei (300 mg hleðsluskammt fylgt eftir með 75 mg/á sólarhring, N=6.259) ásamt acetýlsalicýlsýru (75-325 mg einu sinni á sólarhring) eða acetýlsalicýlsýru eingöngu (N=6.303), (75-325 mg einu sinni á sólarhring) 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 með klópidógrei ásamt acetýlsalicýlsýru og acetýlsalicýlsýru eingöngu breyttist ekki marktækt við samhliða heparínmeðferð.

Fjöldi sjúklinga sem náðu aðalendapunkti [dauðsfall vegna hjarta- og æðasjúkdóma, hjartadrep eða heilablóðfall] var 582 (9,3%) í hópnum sem fékk klópidógrei ásamt acetýlsalicýlsýru og 719 (11,4%) í hópnum sem fékk eingöngu acetýlsalicýlsýru, sem var 20% hlutfallsleg áhættulækkun (95% CI 10%-28%; $p=0,00009$) fyrir hópinn sem fékk klópidógrei ásamt acetýlsalicýlsýru [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 atvik tengd hjarta- og æðum (aðalendapunktur) 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 frekar ávinning klópidógreis ásamt acetýlsalicýlsýru meðferðarhópsins, en hættan á blæðingu var enn til staðar (sjá kafla 4.4).

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

Fjöldi sjúklinga sem náðu samsettum aðalendapunkti (dauðsfall vegna hjarta- og æðasjúkdóma, hjartadrep, heilablóðfall eða erfiða blóðþurrð) var 1.035 (16,5%) í hópnum sem fékk klópidógrei ásamt acetýlsalicýlsýru og 1.187 (18,8%) í hópnum sem eingöngu fékk acetýlsalicýlsýru, sem var 14% hlutfallsleg áhættulækkun (95% CI af 6%-21%; $p=0,0005$) fyrir hópinn sem fékk klópidógrei ásamt acetýlsalicýlsýru. Þessi ávinningur fólst aðallega í tölfræðilega marktækri lækkun á tíðni hjartadreps [287 (4,6%) í hópnum sem fékk klópidógrei ásamt acetýlsalicýlsýru og 363 (5,8%) í hópnum sem eingöngu var meðhöndlaður með acetýlsalicýlsýru]. Það voru engin sjáanleg áhrif á tíðni endurinnlagnar á sjúkrahús vegna hvikullar hjartaangar.

Niðurstöðurnar sem fengust hjá þýði með mismunandi einkennum (t.d. hvikula hjartaöng eða ógegndrægt hjartadrep (non-Q-wave), lág til há áhættugildi, sykursýki, þörf fyrir æðaaðgerð, aldur, kyn, o.s.frv.) voru í samræmi við niðurstöður frumgreiningar. 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 klópidógrei, samanborið við lyfleysu, sýndi marktæka minnkun á hlutfallslegri áhættu um 26,2% klópidógrei í hag fyrir samsetta aðalendapunktinn (dauðsfall vegna hjarta- og æðasjúkdóma, hjartadrep, heilablóðfall) og einnig marktæka minnkun á hlutfallslegri áhættu um 23,9% fyrir annan samsetta aðalendapunktinn (dauðsfall vegna hjarta- og æðasjúkdóma, hjartadrep, heilablóðfall eða endurtekna blóðþurrð). Auk þess vakti mat á öryggi klópidógreis hjá þessum undirhópi sjúklinga engar sérstakar áhyggjur. Því eru niðurstöður þessa undirhóps í samræmi við heildarniðurstöður rannsóknarinnar.

Öryggi og verkun klópidógrels hafa verið metin með tveimur slembiröðuðum, tvíblindum samanburðarránsóknum með lyfleysu hjá sjúklingum með brátt hjartadrep með ST-hækkun: CLARITY, framsýnni greiningu á undirhópum CLARITY (CLARITY PCI) og COMMIT.

CLARITY rannsóknin náði til 3.491 sjúklinga, sem ráðgert var að setja í segasundrandi lyfjameðferð innan 12 klst. eftir að brátt hjartadrep með ST-hækkun kom fram. Sjúklingarnir fengu annaðhvort klópidógrei (300 mg hleðsluskammt og síðan 75 mg á sólarhring, n=1.752) ásamt acetýlsalicýlsýru eða acetýlsalicýlsýru eingöngu (n=1.739), (150 til 325 mg sem hleðsluskammtur, síðan 75 til 162 mg á sólarhring), storkusundrandi lyfi og heparíni þegar það átti við. Fylgst var með sjúklingunum í 30 daga. Aðalendapunktur var þegar slagæðastífla tengd hjartadrep kom fram á æðamynd fyrir útskrift eða dauði, eða endurtekið hjartadrep áður en kom að kransæðamyndatöku.

Aðalendapunkturinn 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 storkusundrandi lyfjum (68,7% fibrínsértæk, 31,1% fibrínósértæk), 89,5% heparín, 78,7% beta-blokka, 54,7% ACE-hemla og 63% statín.

Fimmtán prósent (15,0%) sjúklinganna í klópidógrei ásamt acetýlsalicýlsýru hópnum og 21,7% í hópnum sem eingöngu fékk acetýlsalicýlsýru náðu aðalendapunkti, sem gefur til kynna 6,7% heildarfækkun og 36% minni líkur klópidógrei í vil (95% CI: 24, 47%; $p < 0.001$), aðallega tengt fækkun stífla í slagæðum sem tengdust hjartadrep. Þessi jákvæðu áhrif voru þau sömu innan allra fyrirfram skilgreindra undirflokka sjúklinga án tillits til aldurs eða kyns, staðsetningar hjartadreps og tegundar storkusundrandi lyfs eða heparíns sem notað var.

CLARITY PCI greiningin á undirhópum náði til 1.863 sjúklinga með hjartadrep með ST-hækkun sem gengust undir kransæðavíkkun. Hjá sjúklingum sem fengu 300 mg hleðsluskammt af klópidógrei (n=933) kom fram marktæk lækun á nýgengi dauðsfalla af völdum hjarta-og æðasjúkdóma, hjartadreps eða heilablóðfalls eftir kransæðavíkkun samanborið við þá sem fengu lyfleysu (n=930) (3,6% sem fengu formeðferð með klópidógrei samanborið við 6,2% sem fengu lyfleysu, OR: 0,54; 95% CI: 0,35-0,85; $p=0,008$). Hjá sjúklingum sem fengu 300 mg hleðsluskammt af klópidógrei kom fram marktæk lækun á nýgengi dauðsfalla af völdum hjarta-og æðasjúkdóma, hjartadreps eða heilablóðfalls á 30 daga tímabili eftir kransæðavíkkun samanborið við þá sem fengu lyfleysu (7,5% sem fengu formeðferð með klópidógrei samanborið við 12,0% sem fengu lyfleysu, OR: 0,59; 95% CI: 0,43-0,81; $p=0,001$). Þegar þessi samsetti endapunktur var metinn hjá heildarþýði CLARITY rannsóknarinnar reyndist hann hins vegar ekki vera tölfræðilega marktækur sem aukaendapunktur. Enginn marktækur munur kom fram á tíðni meiriháttar eða minniháttar blæðingar milli meðferðanna tveggja (2,0% sem fengu formeðferð með klópidógrei samanborið við 1,9% sem fengu lyfleysu, $p > 0,99$). Niðurstöður þessarar greiningar styðja snemmbæra notkun hleðsluskammts af klópidógrei við hjartadrep með ST-hækkun og hefðbundna notkun klópidógreis sem formeðferðar hjá sjúklingum sem gangast undir kransæðavíkkun.

COMMIT rannsóknin, sem hönnuð var með 2x2 þáttasniði (factorial design), náði til 45.852 sjúklinga þar sem einkenni um hjartadrep komu fram innan 24 klst. og hjartarafrit staðfesti óeðlilega starfsemi (t.d. ST-hækkun, ST-lækkun eða vinstra greinrof). Sjúklingum var gefið klópidógrei (75 mg/sólarhring, n=22.961) ásamt acetýlsalicýlsýru (162 mg/sólarhring) eða eingöngu acetýlsalicýlsýru (162 mg/sólarhring) (n=22.891), í 28 daga eða þar til þeir voru útskrifaðir af sjúkrahúsi. Samsettir aðalendapunktur 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 storkusundrandi lyfjum.

Klópidógrei ásamt acetýlsalicýlsýru lækkaði marktækt hlutfallslega áhættu á dauða af hvaða völdum sem er um 7% ($p=0,029$) og hlutfallslega áhættuna á endurteknu hjartadrep, 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 storkusundrandi lyfja og komu fram innan 24 klst.

Langtíma (12 mánaða) meðferð með klópidógreli ásamt acetýlsalicýlsýru hjá sjúklingum með hjartadrep með ST-hækkun eftir kransæðavíkkun

CREDO (*Klópidógreli til að draga úr aukaverkunum meðan á athugun stendur*)

Þessi slembaða, tvíblinda rannsókn með samanburði við lyfleysu var framkvæmd í Bandaríkjunum og Kanada til að meta ávinning af langtíma (12 mánaða) meðferð með klópidógreli eftir kransæðavíkkun. 2.116 sjúklingum var slembiraðað til að fá 300 mg hleðsluskammt af klópidógreli (n=1.053) eða lyfleysu (n=1.063) 3 til 24 klst. fyrir kransæðavíkkun. Allir sjúklingar fengu einnig 325 mg af aspiríni. Eftir það fengu allir sjúklingar 75 mg/sólarhring af klópidógreli til og með degi 28 í báðum hópum. Frá degi 29 fengu sjúklingar í klópidógreli hópnum 75 mg/sólarhring af klópidógreli og sjúklingar í samanburðarhópnum fengu lyfleysu, að 12 mánuðum. Báðir hópar fengu acetýlsalicýlsýru meðan á rannsókninni stóð (81 til 325 mg/sólarhring). Eftir 1 ár kom fram marktæk lækun á samsettri hættu á dauðsfalli, hjartadrepum eða heilablóðfalli með klópidógreli (26,9% hlutfallsleg lækun, 95% CI: 3,9%-44,4%; p=0,02; heildarlækun 3%) samanborið við lyfleysu. Engin marktæk aukning kom fram á tíðni meiriháttar blæðingar (8,8% með klópidógreli samanborið við 6,7% með lyfleysu, p=0,07) eða minniháttar blæðingar (5,3% með klópidógreli samanborið við 5,6% með lyfleysu, p=0,84) eftir 1 ár. Helstu niðurstöður rannsóknarinnar eru þær að ef notkun klópidógrels og acetýlsalicýlsýru er haldið áfram í a.m.k. 1 ár dregur það á tölfræðilega og klínískt marktækan hátt úr stærri tilvikum segareks.

EXCELLENT (*Verkun Xience/Promus samanborið við Cypher til að draga úr síðkominni þrengingu eftir stoðnetsísetningu*)

Þessi framsýna og slembaða opna rannsókn var framkvæmd í Kóreu til að meta hvort 6 mánaða meðferð með tveimur blóðflöguhemjandi lyfjum (DAPT) sýndi lakari verkun en 12 mánaða meðferð með DAPT eftir ísetningu lyflosandi stoðneta. Í rannsókninni tóku þátt 1.443 sjúklingar sem gengust undir ísetningu og var slembiraðað til að fá 6 mánaða meðferð með DAPT (100–200 mg/sólarhring af acetýlsalicýlsýru auk 75 mg/sólarhring af klópidógreli í 6 mánuði og síðan acetýlsalicýlsýru eingöngu í allt að 12 mánuði) eða 12 mánaða meðferð með DAPT (100–200 mg/sólarhring af acetýlsalicýlsýru auk 75 mg/sólarhring af klópidógreli í 12 mánuði). Ekki varð vart við marktækan mun á nýgengi bilunar í viðkomandi æð (samsetning hjartadæða, hjartadreps eða enduræðunaraðgerðar í viðkomandi æð), sem var aðalendapunkturinn, hjá hópnum sem fengu 6 mánaða og 12 mánaða meðferð með DAPT (áhættuhlutfall: 1,14; 95% CI: 0,70-1,86; p=0,60). Rannsóknin sýndi heldur ekki neinn marktækan mun hvað varðar öryggisendapunkt (samsetning dauðsfalls, hjartadreps, heilablóðfalls, segamyndunar í stoðneti eða meiriháttar blæðingar við storkusundrun í tengslum við hjartadrep) hjá hópnum sem fengu 6 mánaða og 12 mánaða meðferð með DAPT (áhættuhlutfall: 1,15; 95% CI: 0,64-2,06; p=0,64). Helstu niðurstöður rannsóknarinnar voru þær að 6 mánaða meðferð með DAPT reyndist ekki lakari en 12 mánaða meðferð með DAPT hvað varðar hættu á bilun í viðkomandi æð.

Meðferð með veikari (de-escalated) P2Y₁₂ hemli við bráðu kransæðaheilkenni

Skipti úr öflugri P2Y₁₂ viðtakahemli í klópidógreli ásamt aspiríni eftir bráðafasa bráðs kransæðaheilkennis voru metin í tveimur slembuðum rannsóknum styrktum af rannsakanda, TOPIC og TROPICAL-ACS, ásamt klínískum niðurstöðum.

Klínískur ávinningur sem kom fram í lykilorðrannsóknum með ticagrelor og prasugreli sem eru öflugri P2Y₁₂ hemlar tengist marktækri lækun endurtekinna blóðþurrðartilvika (þ.m.t. bráðum og meðalbráðum blóðtappa í æðastoðneti, hjartadrepum og bráðum enduræðunaraðgerðum). Enda þótt samræmi væri á ávinningi varðandi blóðþurrð allt fyrsta árið varð frekari minnkun endurtekinna blóðþurrðartilvika eftir brátt kransæðaheilkenni fyrstu dagana eftir að meðferð hófst. Aftur á móti sýndu eftirgreiningar tölfræðilega marktæka aukningu á blæðingarhættu með öflugri P2Y₁₂ hemlunum, aðallega í viðhaldsfasanum fyrstu mánuðina eftir brátt kransæðaheilkenni. TOPIC og TROPICAL-ACS rannsóknirnar voru gerðar til þess að kanna hvernig mætti draga úr blæðingu ásamt því að viðhalda verkun.

TOPIC (*Timing Of Platelet Inhibition after acute Coronary syndrome*)

Þessi slembaða, opna rannsókn tók til sjúklinga með brátt kransæðaheilkenni sem þurftu að gangast undir kransæðavíkkun. Sjúklingar sem fengu aspirín og öflugri P2Y₁₂ hemla og voru án aukaverkana eftir einn mánuð voru látnir skipta yfir í fasta skammtasamsetningu af aspiríni ásamt klópidógreli

(minnka meðferð með tveimur blóðflöguhemjandi lyfjum (minnkað DAPT) eða halda áfram fyrri lyfjameðferð (óbreytt DAPT).

Greining var gerð hjá alls 645 af 646 sjúklingum með hjartadrep með ST-hækkun (STEMI) eða hjartadrep án ST-hækkunar (NSTEMI), eða hvíkula hjartaöng (minnkað DAPT (n=322); óbreytt DAPT (n=323)). Eftirfylgni var með 316 sjúklingum í eitt ár (98,1%) í hópnum sem fékk minnkað DAPT og 318 sjúklingum (98,5%) í hópnum sem fékk óbreytt DAPT. Miðgildi eftirfylgni fyrir báða hópana var 359 dagar. Eiginleikar hópanna tveggja sem voru rannsakaðir voru svipaðir.

Aðalniðurstöður voru dauðsföll af völdum hjarta- og æðasjúkdóma, heilablóðfall, bráð enduræðunaraðgerð og BARC (Bleeding Academic Research Consortium) blæðing ≥ 2 einu ári eftir brátt kransæðaheilkenni sem komu fram hjá 43 sjúklingum (13,4%) í hópnum sem fékk minnkað DAPT og hjá 85 sjúklingum (26,3%) í hópnum sem fékk óbreytt DAPT ($p < 0,01$). Þessi tölfræðilega marktæki munur var aðallega vegna færri blæðingartilvika og ekki var greint frá mun á blóðþurrðarendapunktum ($p = 0,36$), en BARC ≥ 2 blæðing kom sjaldnar fram hjá hópnum sem fékk minnkað DAPT (4,0%) á móti 14,9% hjá þeim sem fengu óbreytt DAPT ($p < 0,01$). Blæðingartilvik skilgreind sem öll BARC tilvik komu fram hjá 30 sjúklingum (9,3%) í hópnum sem fékk minnkað DAPT og hjá 76 sjúklingum (23,5%) í hópnum sem fékk óbreytt DAPT ($p < 0,01$).

TROPICAL-ACS (*Testing Responsiveness to Platelet Inhibition on Chronic Antiplatelet Treatment for Acute Coronary Syndromes*)

Þessi slembaða, opna rannsókn tók til 2.610 sjúklinga jákvæðra m.t.t. lífmerkja bráðs kransæðaheilkennis eftir vel heppnaða kransæðavíkkun. Sjúklingum var slembirætt og fengu annaðhvort prasugrel 5 eða 10 mg/sólarhring (daga 0-14) (n=1.306) eða prasugrel 5 eða 10 mg/sólarhring (daga 0-7) og fengu síðan veikari hemilinn klópídógrél 75 mg/sólarhring (daga 8-14) (n=1.304) ásamt acetylsalicýlsýru (<100 mg/sólarhring). Á 14. degi var gert próf á starfsemi blóðflagna. Þeir sjúklingar sem fengu eingöngu prasugrel héldu áfram meðferð með prasugreli í 11,5 mánuði.

Sjúklingar sem fengu veikari hemil gengust undir prófun á hávirkni blóðflögum (high platelet reactivity. HPR). Ef HPR var ≥ 46 einingar voru sjúklingar aftur látnir fá prasugrel 5 eða 10 mg/sólarhring í 11,5 mánuði; ef HPR var <46 einingar héldu sjúklingar áfram að fá klópídógrél 75 mg/sólarhring í 11,5 mánuði. Í hópnum sem fékk veikari hemil og fylgst var með fengu því sjúklingar annaðhvort prasugrel (40%) eða klópídógrél (60%). Allir sjúklingarnir héldu áfram að fá aspirín og var fylgt eftir í eitt ár.

Aðalendapunktinum (sameinuð tíðni dauðsfalla af völdum hjarta- og æðasjúkdóma, hjartadreps, heilablóðfalls og BARC blæðingarstig ≥ 2 eftir 12 mánuði) var náð og sýndi að áhrifin voru ekki lakari. Tilvik komu fram hjá 95 sjúklingum (7%) í hópnum sem fékk veikari hemil og 118 sjúklingum (9%) í viðmiðunarhópnum (p ekki lakara=0,0004). Hjá þeim sem fengu veikari hemil varð ekki aukning á sameinaðri hættu á blóðþurrðartilvikum (2,5% hjá þeim sem fengu veikari hemil á móti 3,2% í viðmiðunarhópnum; p ekki lakara =0,0115) og ekki heldur varðandi lykilaukaendapunktinn fyrir BARC blæðingu ≥ 2 ((5%) hjá þeim sem fengu veikari hemil á móti 6% hjá viðmiðunarhópnum ($p = 0,23$)). Heildartíðni allra blæðingartilvika (BARC flokkur 1 til 5) var 9% (114 tilvik) hjá hópnum sem fékk veikari hemil á móti 11% (137 tilvik) í viðmiðunarhópnum ($p = 0,14$).

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á DuoPlavin hjá öllum undirhópum barna og unglunga vegna meðferðar á æðakölkun í kransæðum (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Klópídógrél:

Frásog

Eftir staka og endurtekna 75 mg skammta á sólarhring til inntöku frásogast klópídógrél hratt. Meðalhámarksþéttni óbreytts klópídógréls í plasma (u.þ.b. 2,2-2,5 ng/ml eftir stakan 75 mg skammt til inntöku) náðist u.þ.b. 45 mínútum eftir inntöku. Frásog er a.m.k. 50% miðað við útskilnað umbrotsefna klópídógréls í þvagi.

Dreifing

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

Umbrot

Klópídógrél umbrotnar að mestu leyti í lifrinni. *In vitro* og *in vivo* umbrotnar klópídógrél eftir tveim meginumbrotsferlum: Annað ferlið er hvatað af esterösum, en það leiðir til vatnsrofs yfir í óvirka karboxýlsýruafleiðu (85% af umbrotsefnum í blóði) og hitt er hvatað af mörgum cýtókróm P450 ensíum. Klópídógrél umbrotnar fyrst í 2-oxó-klópídógrél millistigsumbrotsefni. Áframhaldandi umbrot 2-oxó-klópídógrél millistigsumbrotsefnisins leiðir til myndunar virka umbrotsefnisins sem er tíól-afleiða af klópídógréli. 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 þannig samloðun blóðflagna.

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

Brotthvarf

Eftir inntöku á ^{14}C -merktu klópídógréli 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 klópídógrél 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 millistigsumbrotsefnis 2-oxó-klópídógréls. Lyfhrif virks umbrotsefnis klópídógréls sem og hamlandi áhrif þess á blóðflögur, skv. *ex vivo* blóðsegaprófi 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 meirihluti samsæta með skerta virkni hjá einstaklingum af hvítum kynstofni (85%) og hjá Asiubúum (99%) með lélegt umbrot. Aðrar samsætur tengdar skertu eða engu umbroti eru sjaldgæfari, m.a. CYP2C19*4, *5, *6, *7, og *8. Hjá sjúklungi 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 klópídógréli 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 og í meðallagi mikið 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 skammtáætlun 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 samloðun blóðflagna 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 þekktar arfgerð, sem voru meðhöndlaðir með klópídógreli: CURE (n=2.721), CHARISMA (n=2.428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1.477), og ACTIVE-A (n=601), og jafnframt á nokkrum birtum hóprannsóknum.

Í TRITON-TIMI 38 og 3 af hóprannsóknunum (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 ferilrannsókn (Simon) sást einungis hærri tíðni hjá einstaklingum með lélegt umbrot samanborið við sjúklinga með verulegt umbrot.

Í CURE, CLARITY, ACTIVE-A rannsóknunum og í einni ferilrannsóknanna (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 klópídógrels eru ekki þekkt í eftirfarandi sérstökum hópum.

Skert nýrnastarfsemi

Eftir endurtekna 75 mg skammta af klópídógreli á sólarhring hjá einstaklingum með verulega nýrnasjúkdóma (kreatínínúthreinsun 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 klópídógreli á sólarhring. Auk þess var klínískt þol gott hjá öllum sjúklingum.

Skert lifrarástarfsemi

Eftir endurtekna 75 mg skammta á sólarhring í 10 daga hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarástarfsemi 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 Asiúbúa eru til í birtum heimildum til að meta klínískt mikilvægi breytilegra arfgerða þessara CYP á klínískan árangur.

Acetylsalicýlsýra:

Frásog

Eftir frásog verður acetylsalicýlsýran í DuoPlavin fyrir vatnsrofi og breytist í salicýlsýru, en hámarks-plasmapéttni salicýlsýrunnar næst 1 klst. eftir skammtagjöf þannig að magn acetylsalicýlsýru í blóði er ekki mælanlegt 1,5-3 klst eftir skammtagjöf.

Dreifing

Acetylsalicýlsýra er lítið bundið plasmapróteinum og sýnilegt dreifirúmmál er lágt (10 l). Umbrotsefni hennar, salicýlsýra, er mikið bundin plasmapróteinum en bindingin er háð þéttni (ólínuleg). Við lága þéttni (<100 míkrogrömm/ml) eru u.þ.b. 90% salicýlsýrunnar bundin albúmini. Salicýlsýra dreifist vel um alla vefi og vökva í líkamanum, þ.m.t. miðtaugakerfið, brjóstamjól og fösturvefir.

Umbrot og brotthvarf

Acetylsalicýlsýran í DuoPlavin verður fljótt fyrir vatnsrofi yfir í salicýlsýru, með helmingurtíma 0,3-0,4 klst fyrir acetylsalicýlsýruskammta frá 75 til 100 mg. Salicýlsýra er aðallega samtengd í lifur yfir í salicýluric-sýru, fenólglykúróníð, acýlglykúróníð og önnur minniháttar umbrotsefni. Helmingunartími salicýlsýru í DuoPlavin í plasma er u.þ.b. 2 klst. Umbrot salicýlsýru er mettanlegt og heildar útskilnaður minnkar við hærri þéttni í sermi vegna takmarkaðrar getur lifrarinnar til að mynda bæði salicýluric-sýru og fenólglykúróníð. Eftir skammta sem hafa eiturvekanir (10-20 g) getur helmingunartíminn orðið lengri en 20 klst. Við stóra skammta af acetylsalicýlsýru fylgir útskilnaður salicýlsýru núllta stigs lyfjahvörf (zero-order kinetics) (þ.e. hraði útskilnaðar er fasti óháður plasmapéttni), með helmingunartíma upp á 6 klst. eða meira. Útskilnaður óbreytts virks efnis um nýru er háður sýrustigi þvags. Ef sýrustig þvags hækkar upp yfir 6,5 eykst úthreinsun óbundinnar salicýlsýru um nýru úr <5% í >80%. Eftir ráðlagða skammta eru um 10% skilin út í þvagi sem salicýlsýra, 75% sem salicýluronic-sýra, 10% sem fenólsýra og 5% sem acýlglykúróníð salicýlsýra.

Byggt á lyfjahvörfum og eiginleikum beggja efnanna, eru klínískt marktækar lyfjahvarfamilliverkanir ólíklegar.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Klópídógrei

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/sólarhring og voru afleiðing áhrifa á umbrotsensím í lifur. Engin áhrif á umbrotsensím í lifur komu fram hjá mönnum sem fengu klópídógrei í ráðlögðum skömmtum.

Einnig var greint frá því að rottur og bavianar þyldu 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 sólarhring (sem er a.m.k. 25-föld sú þéttni sem fram kemur hjá mönnum sem fá klíníska skammtinn, 75 mg/sólarhring).

Klópídógrei hefur verið prófað í margvíslegum *in vitro* og *in vivo* rannsóknum á eiturvekunum á erfðaeefni og sýndi engar eiturvekanir á erfðaeefni.

Klópídógrei hafði engin áhrif á frjósemi hjá karl- eða kvenkyns rottum og olli hvorki vansköpun 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 (vægar eiturverkanir) eða óbein áhrif (vont bragð af mjólkinni).

Acetylsalicýlsýra

Stakskammta rannsóknir hafa sýnt að eftir inntöku hefur acetylsalicýlsýra litla eiturverkun. Rannsóknir með endurteknum skömmtum hafa sýnt að skammtar allt að 200 mg/kg/sólarhring þolast vel hjá rottum; hundar virðast vera viðkvæmari, líklega vegna mikillar næmni hunda gagnvart sárvaldandi eiginleikum bólgueyðandi gigtarlyfja, sem ekki eru sterar. Ekki hefur verið sýnt fram á að acetylsalicýlsýra valdi eiturverkun á erfðaeefni eða litningagöllum. Þó engar formlegar rannsóknir hafa verið gerðar á krabbameinsvaldandi áhrifum acetylsalicýlsýru, hefur verið sýnt fram á að hún er ekki æxlisvetjandi.

Æxlunarrannsóknir sýna að acetylsalicýlsýra veldur vansköpun hjá nokkrum rannsóknardýrum.

Hjá dýrum hefur notkun lyfja sem hemja myndun prostaglandína leitt til hærri tíðni fósturvísamissis fyrir og eftir bólfestu sem og hærri dánartíðni fósturvísa/fóstra. Auk þess hefur verið greint frá aukinni tíðni vanskapana þ.á m. hjarta- og æðakerfis, hjá dýrum sem fá lyf sem hemja myndun prostaglandína, meðan á myndun líffæra stendur.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Kjarni

Mannitól (E421)

Makrógól 6000

Örkristallaður sellulósi

Lítið útskiptur hýdroxýprópýlsellulósi

Maíssterkja

Hert laxerolía

Stearínsýra

Vatnsfrí kísilkvoða

DuoPlavin 75 mg/75 mg filmuhúðaðar töflur

Húðun

Laktósaeinhýdrat

Hýprómellósi (E464)

Títaníum tvíoxíð (E171)

Tríacetín (E1518)

Gult járnnoxíð (E172)

DuoPlavin 75 mg/100 mg filmuhúðaðar töflur

Húðun

Laktósaeinhýdrat

Hýprómellósi (E464)

Títaníum tvíoxíð (E171)

Tríacetín (E1518)

Rautt járnnoxíð (E172)

Gljáefni

Karnú

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

2 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið ekki við hærri hita en 25°C.

6.5 Gerð íláts og innihald

DuoPlavin 75 mg/75 mg filmuhúðaðar töflur

Álþynnur í pappaðskjum með 14, 28, 30 og 84 filmuhúðuðum töflum.

DuoPlavin 75 mg/100 mg filmuhúðaðar töflur

Álþynnur í pappaðskjum með 14, 28 og 84 filmuhúðuðum töflum.

Stakskammta álþynnur í pappaðskjum með 30 x 1, 50 x 1, 90 x 1 og 100 x 1 filmuhúðaðri töflu.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

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

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frakkland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

DuoPlavin 75 mg/75 mg filmuhúðaðar töflur

EU/ 1/10/619/001 - Öskjur með 14 filmuhúðuðum töflum í álþynnu
EU/ 1/10/619/002 - Öskjur með 28 filmuhúðuðum töflum í álþynnu
EU/ 1/10/619/003 - Öskjur með 30 x 1 filmuhúðaðri töflu í álþynnu
EU/ 1/10/619/004 - Öskjur með 50 x 1 filmuhúðaðri töflu í álþynnu
EU/ 1/10/619/005 - Öskjur með 84 filmuhúðuðum töflum í álþynnu
EU/ 1/10/619/006 - Öskjur með 90 x 1 filmuhúðaðri töflu í álþynnu
EU/ 1/10/619/007 - Öskjur með 100 x 1 filmuhúðaðri töflu í álþynnu
EU/1/10/619/015 - Öskjur með 30 filmuhúðuðum töflum í álþynnu

DuoPlavin 75 mg/100 mg filmuhúðaðar töflur

EU/ 1/10/619/008 - Öskjur með 14 filmuhúðuðum töflum í álþynnu
EU/ 1/10/619/009 - Öskjur með 28 filmuhúðuðum töflum í álþynnu
EU/ 1/10/619/010 - Öskjur með 30 x 1 filmuhúðaðri töflu í álþynnu
EU/ 1/10/619/011 - Öskjur með 50 x 1 filmuhúðaðri töflu í álþynnu
EU/ 1/10/619/012 - Öskjur með 84 filmuhúðuðum töflum í álþynnu
EU/ 1/10/619/013 - Öskjur með 90 x 1 filmuhúðaðri töflu í álþynnu
EU/ 1/10/619/014 - Öskjur með 100 x 1 filmuhúðaðri töflu í álþynnu

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 15. mars 2010

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 19. nóvember 2014

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

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. 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**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt

Sanofi Winthrop Industrie
1 rue de la Vierge
Ambarès et Lagrave
F-33565 Carbon Blanc Cedex
Frakkland

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

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFI

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

• **Áætlun um áhættustjórnun**

Á ekki við.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

DuoPlavin 75 mg/75 mg filmhúðaðar töflur
klópídógrei/acetýlsalicýlsýra

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur: 75 mg af klópídógrei (sem hýdrógensúlfat) og 75 mg af acetýlsalicýlsýru.

3. HJÁLPAEFNI

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

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

14 filmhúðaðar töflur
28 filmhúðaðar töflur
30 x 1 filmhúðuð tafla
50 x 1 filmhúðuð tafla
84 filmhúðaðar töflur
90 x 1 filmhúðuð tafla
100 x 1 filmhúðuð tafla
30 filmhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 25°C.

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

Fargið samkvæmt gildandi reglum

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frakkland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/10/619/001 14 filmhúðaðar töflur
EU/1/10/619/002 28 filmhúðaðar töflur
EU/1/10/619/003 30 x 1 filmhúðuð tafla
EU/1/10/619/004 50 x 1 filmhúðuð tafla
EU/1/10/619/005 84 filmhúðaðar töflur
EU/1/10/619/006 90 x 1 filmhúðuð tafla
EU/1/10/619/007 100 x 1 filmhúðuð tafla
EU/1/10/619/015 30 filmhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

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

DuoPlavin 75 mg/75 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

ÞYNNA / 14, 28 eða 84 töflur

1. HEITI LYFS

DuoPlavin 75 mg/75 mg töflur
klópídógrei/acetýlsalicýlsýra

2. NAFN MARKADSLEYFISHAFA

Sanofi Winthrop Industrie

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Mán.
Þri.
Mið.
Fim.
Fös.
Lau.
Sun.

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

ÞYNNA / 30, 30x1, 50x1, 90x1 eða 100x1 tafla

1. HEITI LYFS

DuoPlavin 75 mg/75 mg töflur
klópídógrei/acetýlsalicýlsýra

2. NAFN MARKADSLEYFISHAFA

Sanofi Winthrop Industrie

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

DuoPlavin 75 mg/100 mg filmuhúðaðar töflur
klópídógrell/acetylsalicýlsýra

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur: 75 mg af klópídógrelli (sem hýdrógensúlfat) og 100 mg af acetylsalicýlsýru.

3. HJÁLPAEFNI

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

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

14 filmuhúðaðar töflur
28 filmuhúðaðar töflur
30 x 1 filmuhúðuð tafla
50 x 1 filmuhúðuð tafla
84 filmuhúðaðar töflur
90 x 1 filmuhúðuð tafla
100 x 1 filmuhúðuð tafla

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 25°C.

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

Fargið samkvæmt gildandi reglum

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frakkland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/10/619/008 14 filmhúðaðar töflur
EU/1/10/619/009 28 filmhúðaðar töflur
EU/1/10/619/010 30 x 1 filmhúðuð tafla
EU/1/10/619/011 50 x 1 filmhúðuð tafla
EU/1/10/619/012 84 filmhúðaðar töflur
EU/1/10/619/013 90 x 1 filmhúðuð tafla
EU/1/10/619/014 100 x 1 filmhúðuð tafla

13. LOTUNÚMER

Lot

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

DuoPlavin 75 mg/100 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA / 14, 28 eða 84 töflur**

1. HEITI LYFS

DuoPlavin 75 mg/100 mg töflur
klópídógrei/acetýlsalicýlsýra

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Sanofi Winthrop Industrie

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Mán.
Þri.
Mið.
Fim.
Fös.
Lau.
Sun.

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

ÞYNNA / 30x1, 50x1, 90x1 eða 100x1 tafla

1. HEITI LYFS

DuoPlavin 75 mg/100 mg töflur
klópídógrei/acetýlsalicýlsýra

2. NAFN MARKADSLEYFISHAFA

Sanofi Winthrop Industrie

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

DuoPlavin 75 mg/75 mg filmuhúðaðar töflur
DuoPlavin 75 mg/100 mg filmuhúðaðar töflur
klópídógrél / acetýlsalicýlsýra

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota 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 að 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 DuoPlavin og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota DuoPlavin
3. Hvernig nota á DuoPlavin
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á DuoPlavin
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um DuoPlavin og við hverju það er notað

DuoPlavin inniheldur klópídógrél og acetýlsalicýlsýru og tilheyrir flokki lyfja sem nefnast blóðflöguhemjandi lyf. Blóðflögur eru mjög smáar í blóðinu sem festast saman við blóðstorkun. Blóðflöguhemjandi lyf minnka hættuna á myndun blóðkekkja (ferli sem nefnist segamyndun) með því að koma í veg fyrir þessa samloðun í tilteknum æðum (slagæðum).

DuoPlavin er tekið af fullorðnum til þess að koma í veg fyrir að blóðkökkur myndist í kölluðum slagæðum sem getur leitt til áfalla af völdum æðakölkunar (svo sem heilablóðfalls, hjartaáfalls eða dauða).

Þér hefur verið ávísað DuoPlavin í stað tveggja annarra lyfja, klópídógréls og acetýlsalicýlsýru, til þess að fyrirbyggja myndun blóðkekkja vegna þess að þú hefur fengið alvarlega tegund af verkjum fyrir brjósti þekktu sem hvíkula hjartaöng eða hjartadrep (hjartaáfall). Til að meðhöndla slíkt gæti lækinn hafa sett stoðnet í þrengdu eða lokuðu æðina til að koma aftur á eðlilegu blóðflæði.

2. Áður en byrjað er að nota DuoPlavin

Ekki má nota DuoPlavin

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir klópídógréli, acetýlsalicýlsýru eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með ofnæmi fyrir lyfjum sem kallast bólgueyðandi gigtarlyf, sem ekki eru sterar sem venjulega eru notuð til þess að meðhöndla verki og/eða bólgu í vöðvum og liðum.
- ef þú ert með sjúkdóm sem felur í sér astma, nefrennsli og nefbólguþega (sem vaxa í nefinu).
- ef þú ert með sjúkdóm sem veldur virkri blæðingu svo sem magasár eða heilablæðingu.
- ef þú ert með alvarlegan lifrarsjúkdóm.
- ef þú ert með alvarlegan nýrnasjúkdóm.
- ef þú ert á síðasta þriðjungi meðgöngu.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Ef einhverjar af eftirfarandi ástæðum eiga við um þig skaltu segja læknum frá því áður en þú ferð að taka DuoPlavin:

- Hætta er á blæðingu vegna:
 - sjúkdómsástands með hættu á innvortis blæðingu (svo sem magasár)
 - blóðsjúkdóms sem eykur tilhneigingu til innvortis blæðingar (blæðingar inni í vefjum, líffærum eða liðum)
 - nýlegs, alvarlegs áverka
 - nýlegrar skurðaðgerðar (þar með talið tannaðgerðar)
 - áætlaðrar skurðaðgerðar (þar með talið tannaðgerðar) næstu vikuna
- ef þú hefur fengið blóðkekk í heilaslagæð (blóðþurrð) á undangengnum sjö dögum
- ef þú ert með nýrna- eða lifrarsjúkdóm
- ef þú hefur sögu um astma eða ofnæmisviðbrögð, þar á meðan ofnæmisviðbrögð við einhverju lyfi við sjúkdómnum
- ef þú ert með þvagsýrugigt
- ef þú neytir áfengis, vegna aukinnar hættu á blæðingum og meltingarfærasárum
- ef þú ert með glúkósa-6-fosfatdehýdrógenasa (G6PD) skort vegna hættu á ákveðinni gerð blóðleysis (lítill fjöldi rauða blóðkorna).

Meðan á DuoPlavin meðferð stendur:

- Láttu læknum vita
 - ef áformað er að þú farir í skurðagerð (þ.m.t. tannaðgerð).
 - ef þú ert með maga- eða kviðverki eða blæðingar í maga eða þörmum (rauðar hægðir eða svartar hægðir).
- Láttu læknum vita um leið og vart verður við sjúkdómseinkenni, þekkt sem blóðflagnafæðarpurpura með segamyndun, sem fela í sér hita og marbletti eða blettablæðingu undir húð sem getur litið út eins og rauðar doppur á stærð við tituprjónsodd, með eða án óútskýrðrar feikilegrar þreytu, ringlunar, gullunar húðar eða augna (gulu) (sjá kafla 4).
- Ef þú skerð þig eða meidir 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 minniháttar skurði eða meiðsl er að ræða eins og t.d. þegar þú skerð þig við rakstur. Hafðu þó strax samband við læknum ef þú hefur áhyggjur af blæðingunum (sjá kafla 4, *Hugsanlegar aukaverkanir*).
- Læknirinn gæti óskað eftir blóðrannsókn.
- Láttu læknum vita um leið og vart verður við einkenni eða merki um útbrot af völdum lyfja ásamt fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS heilkenni) sem geta verið flensulík einkenni og útbrot ásamt hita, eitlastækkunum og hækkun á ákveðinni tegund hvíttra blóðkorna (fjölgun rauðkyrninga). Aðrar óeðlilegar niðurstöður úr blóðrannsókn geta verið (ekki takmarkað við) hækkuð gildi lifrarsníma (sjá kafla 4 *Hugsanlegar aukaverkanir*).

Börn og unglingar

DuoPlavin er ekki ætlað börnum og unglungum yngri en 18 ára. Hugsanlega eru tengsl milli acetýlsalicýlsýru og Reyes heilkennis þegar lyf með acetýlsalicýlsýru eru gefin börnum eða unglungum með veirusýkingu. Reyes heilkenni er mjög sjaldgæfur sjúkdómur sem getur verið lífshættulegur.

Notkun annarra lyfja samhliða DuoPlavin

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

Önnur lyf geta haft áhrif á notkun DuoPlavin og öfugt.

Þú skalt sérstaklega segja læknum frá því ef þú tekur

- lyf sem auka blæðingarhættu, svo sem:
 - segavarnarlyf til inntöku, lyf sem notuð eru til að minnka blóðstorknun,
 - acetýlsalicýlsýru eða önnur bólgueyðandi gigtarlyf, sem ekki eru sterar, venjulega notuð til þess að meðhöndla sársauka og/eða bólgu af völdum sjúkdóma í vöðvum og liðum,

- heparín eða annað stungulyf sem er notað til þess að draga úr blóðstorknun,
- ticlopidín eða önnur lyf sem hindra samloðun blóðflagna,
- sértækan serótónín-endurupptökuhemil (SSRI) (þar á meðal, en ekki einskorðað við, fluoxetin og fluvoxamin), lyf sem eru vanalega notuð við þunglyndi,
- rifampicín (notað við alvarlegum sýkingum)
- ómeprazol eða esomeprazol, lyf við óþægindum í maga,
- metotrexat, lyf notað við alvarlegum liðasjúkdómum (liðagigt) eða húðsjúkdómum (sóri),
- acetazolamíð, lyf notað við gláku (aukinn augnþrýstingur) eða flogaveiki eða til að auka þvagflæði,
- probenecid, benzbromaron eða súlfínþýrazon, lyf við þvagsýrugigt,
- fluconazol eða voriconazol, lyf sem notuð eru við sýkingum af völdum sveppa,
- efavirenz eða tenofovir, eða önnur andretróveirulyf (notuð til meðferðar á HIV sýkingu),
- valpróinsýra, valpróat eða carbamazepín, lyf við sumum tegundum af flogaveiki,
- bóluefni gegn hlaupabólu, lyf til að koma í veg fyrir hlaupabólu eða ristil, innan 6 vikna eftir töku á DuoPlavin, eða ef þú ert með hlaupabólu eða ristil (sjá kafla 2 *Börn og unglíngar*),
- moclobemid, lyf við þunglyndi,
- repaglíníð, lyf við sykursýki,
- paclitaxel, lyf við krabbameini,
- nicorandíl, lyf við brjóstverk frá hjarta,
- ópíóíða þegar þú ert í meðferð með klópídógreli. Þú skalt láta lækinn vita áður en ópíóíðum er ávísað (notað við verulegum verkjum).
- rosuvastatín (notað til að lækka kólesteról-gildi)

Þú átt að hætta í annarri meðferð með klópídógreli á meðan þú tekur DuoPlavin.

Notkun acetýlsalicýlsýru öðru hverju (ekki meira en 1.000 mg á 24 klukkustunda tímabili) ætti almennt ekki að valda vandræðum, en langvarandi notkun við áðrar aðstæður á að ræða við lækinn eða lyfjafræðing.

Meðganga og brjóstgjöf

Ekki má nota DuoPlavin á síðasta þriðjungi meðgöngu. Óæskilegt er að taka lyfið á fyrsta og öðrum þriðjungi meðgöngu.

Ef þú ert barnshafandi eða grunar að þú sért barnshafandi skaltu láta lækinn eða lyfjafræðing vita áður en þú tekur DuoPlavin. Ef þú verður barnshafandi á meðan þú tekur DuoPlavin skaltu tafarlaust ráðfæra þig við lækinn þar sem ekki er mælt með notkun DuoPlavin 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

DuoPlavin ætti ekki að hafa áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

DuoPlavin inniheldur mjólkursykur

Ef óþol fyrir sykrum (t.d. mjólkursykri) hefur verið staðfest, skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

DuoPlavin inniheldur herta laxerolíu

Þetta getur valdið óþægindum í maga eða niðurgangi.

3. Hvernig nota á DuoPlavin

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn 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 tafla af DuoPlavin á sólarhring til inntöku með glasi af vatni, með eða án matar.

Taktu lyfið á sama tíma á hverjum degi.

Læknirinn ákveður hversu lengi þú þarft að taka DuoPlavin en það fer eftir sjúkdómsástandi þínu. Ef þú hefur fengið hjartaáfall, ætti læknirinn að ávísa lyfinu til notkunar í a.m.k. fjórar vikur. Taktu lyfið alla vega eins lengi og læknirinn hefur ávísað því.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Hafðu samband við læknum eða næsta sjúkrahús vegna aukinnar blæðingarhættu.

Ef gleymist að taka DuoPlavin

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

Ef þú gleymir að taka DuoPlavin 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 þú ert að nota pakkningu með 14, 28 eða 84 töflum getur þú athugað hvaða dag þú tókst síðast DuoPlavin töflu með því að skoða dagatalið sem er prentað á þynnuna.

Ef hætt er að nota DuoPlavin

Stöðvaðu ekki meðferðina nema læknirinn gefi fyrirmæli um það. Hafðu samband við læknum áður en þú stöðvar meðferðina eða hefur meðferðina aftur.

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 læknum ef þú færð:

- hita, merki um sýkingu eða verður mjög þreytt/ur. Þetta gæti verið vegna þess að einstaka sinnum fækkar sumum gerðum blóðkorna,
- 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 tísuprjónsodd og/eða ringlun eða ekki (sjá kafla 2, „Varnaðarorð og varúðarreglur“).
- munnþrota eða einkenni frá húð, svo sem útbrot og kláða eða blöðrur. Þetta geta verið merki um ofnæmisviðbrögð.
- veruleg viðbrögð sem koma fram í húð, blóði og innri líffærum (DRESS heilkenni) (sjá kafla 2 *Varnaðarorð og varúðarreglur*).

Algengasta aukaverkunin sem tilkynnt hefur verið um vegna DuoPlavin er blæðing. Blæðing getur komið fram sem blæðing í maga eða þörmum, mar, margúll (óvenjuleg blæðing eða marblettir undir húðinni), blóðnasir, eða blóð í þvagi. Í stöku tilvikum hefur einnig verið tilkynnt um blæðingu í auga, höfði (sérstaklega hjá öldruðum), lunga eða liðum.

Ef blæðing heldur áfram þegar þú tekur DuoPlavin

Ef þú skerð þig eða meidir, 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 við rakstur. Hafðu þó strax samband við lækinn ef þú hefur áhyggjur af blæðingunni (sjá kafla 2, „Varnaðarorð og varúðarreglur“).

Aðrar aukaverkanir:

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

Niðurgangur, kviðverkir, meltingartruflanir eða brjóstsviði.

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

Höfuðverkur, magasár, uppköst, ógleði, hægðatregða, aukin loftmyndun í maga eða þörmum, útbrot, kláði, sundl og náladofi.

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta 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 (gulnun húðar og/eða augna), sviði í maga og/eða vélinda, verulegir kviðverkir með eða án bakverks, hiti, öndunarörðugleikar stundum með hósta, útbreidd ofnæmisviðbrögð (t.d. almenn hitatilfinning sem fylgir skyndileg almenn vanlíðan sem endar með yfirliði), þroti í munni, blöðrur á húð, húðofnæmi, særindi í munni (munnbólga), lækun blóðþrýstings, ringlun, ofskynjanir, liðverkir, vöðvaverkir, breytingar á bragðskyni eða bragðleysi, bólga í smáum æðum.

Aukaverkanir þar sem tíðni er ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):

Rof vegna magasárs, eyrnasuð, heyrnartap, skyndileg lífshættuleg ofnæmisviðbrögð með verkjum fyrir brjósti eða í kvið, nýrnasjúkdómar, lágur blóðsykur, þvagsýrugigt (sjúkdómur með verkjum og bólgu í liðum af völdum þvagsýrukristalla), versnun fæðuofnæmis og ákveðin gerð blóðleysis (lítill fjöldi rauðra blóðkorna) (sjá kafla 2 „Varnaðarorð og varúðarreglur“), þroti.

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 DuoPlavin

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

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

Geymið við lægri hita en 25°C.

Ekki skal nota lyfið ef vart verður við sýnilegar vísbendingar um skemmdir.

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

DuoPlavin inniheldur

DuoPlavin 75 mg/75 mg filmuhúðaðar töflur

Virku innihaldsefni eru klópídógrei og acetýlsalicýlsýra. Hver tafla inniheldur 75 mg af klópídógrei (sem hýdrógensúlfat) og 75 mg af acetýlsalicýlsýru.

Önnur innihaldsefni eru:

- Töflukjarni: mannitól (E421), makrógól 6000, örkristallaður sellulósi, lítið útskiptur hýdroxýprópýlsellulósi, maisssterkja, hert laxerolía (sjá kafla 2 „DuoPlavin inniheldur herta laxerolíu“), stearínsýra og vatnsfrí kísilkvoða.
- Töfluhúð: laktósaehýdrat (sjá kafla 2 „DuoPlavin inniheldur mjólkursykur“), hýprómellósi (E464), títantvíoxíð (E171), triacetín (E1518) og gult járnnoxíð (E172).
- Gljáefni: karnúbavax.

DuoPlavin 75 mg/100 mg filmuhúðaðar töflur

Virku innihaldsefni eru klópídógrei og acetýlsalicýlsýra. Hver tafla inniheldur 75 mg af klópídógrei (sem hýdrógensúlfat) og 100 mg af acetýlsalicýlsýru.

Önnur innihaldsefni eru:

- Töflukjarni: mannitól (E421), makrógól 6000, örkristallaður sellulósi, lítið útskiptur hýdroxýprópýlsellulósi, maisssterkja, hert laxerolía (sjá kafla 2 „DuoPlavin inniheldur herta laxerolíu“), stearínsýra og vatnsfrí kísilkvoða.
- Töfluhúð: laktósaehýdrat (sjá kafla 2 „DuoPlavin inniheldur mjólkursykur“), hýprómellósi (E464), títantvíoxíð (E171), triacetín (E1518) og rautt járnnoxíð (E172).
- Gljáefni: karnúbavax.

Lýsing á útliti DuoPlavin og pakkningastærðir:

DuoPlavin 75 mg/75 mg filmuhúðaðar töflur

DuoPlavin 75 mg/75 mg filmuhúðaðar töflur (töflur) eru sporöskjulaga, lítilla tvíkúptar, gular, með „C75“ greipt í aðra hliðina og „A75“ í hina. DuoPlavin fæst í pappaoðskjum sem innihalda:

- 14, 28, 30 og 84 töflur í álþynnum
- 30 x 1, 50 x 1, 90 x 1 og 100 x 1 töflu í stakskammta álþynnum.

DuoPlavin 75 mg/100 mg filmuhúðaðar töflur

DuoPlavin 75 mg/100 mg filmuhúðaðar töflur eru sporöskjulaga, lítilla tvíkúptar, ljósbleikar, með „C75“ greipt í aðra hliðina og „A100“ í hina. DuoPlavin fæst í pappaoðskjum sem innihalda:

- 14, 28 og 84 töflur í álþynnum
- 30 x 1, 50 x 1, 90 x 1 og 100 x 1 töflu í stakskammta álþynnum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðirnar séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Markaðsleyfishafi:

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frakkland

Framleiðandi:

Sanofi Winthrop Industrie
1, rue de la Vierge, Ambarès & Lagrave, F-33565 Carbon Blanc cedex, Frakkland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien
Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България
Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika
sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark
Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα
Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

España
sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France
Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536 389

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg
Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Magyarország
SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel.: +36 1 505 0050

Malta
Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Nederland
Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Norge
sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich
sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska
sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal
Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 35 89 400

România
Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika
Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland
Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

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>