

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Zyllt 75 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

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

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 108,125 mg af laktósa.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Bleikar, kringlóttar, örlítið kúptar filmuhúðaðar töflur.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Síðforvarnarmeðferð við æðastíflu

Klópídógreli er ætlað:

- Fullorðnum sjúklingum með hjartadrep (frá nokkrum dögum og allt að 35 dögum), heilablóðþurrð (frá 7 dögum og allt að 6 mánuðum) eða staðfestan sjúkdóm í útlægum slagæðum.
- Fullorðnum sjúklingum með brátt kransæðaheilkenni:
 - Brátt kransæðaheilkenni (hvikula hjartaöng eða ógegndrægt hjartadrep (non-Q-wave)) án ST-hækkunar, þ.á m. hjá sjúklingum sem gangast undir stoðnetsísetningu eftir kransæðavíkkun, hjá sjúklingum sem einnig fá acetýlsalicýlsýru (ASA).
 - Brátt hjartadrep með ST-hækkun samhliða meðferð með acetýlsalicýlsýru hjá sjúklingum sem gangast undir kransæðavíkkun (þ.m.t. sjúklingar sem gangast undir stoðnetsísetningu) eða sem eru í lyfjameðferð og uppfylla skilyrði til segaleysandi/storkusundrandi meðferðar.

Hjá sjúklingum með miðlungsmikla/mikla hættu á skammvinnu blóðþurrðarkasti í heila (transient ischaemic attack, TIA) eða minniháttar heilablóðþurrð (ischemic stroke, IS)

Klópídógreli ásamt acetýlsalicýlsýru er ætlað:

- Fullorðnum sjúklingum með miðlungsmikla/mikla hættu á skammvinnu blóðþurrðarkasti í heila (ABCD² ¹ ≥4 stig) eða minniháttar heilablóðþurrð (NIHSS² ≤3 stig) innan 24 klst. frá því að skammvinnu blóðþurrðarkast í heila eða heilablóðþurrð kom fram.

Fyrirbyggjandi meðferð við æðastíflu og segareki vegna gáttatífs

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

Sjá nánari upplýsingar í kafla 5.1.

¹ Age, Blood pressure, Clinical features, Duration, and Diabetes mellitus diagnosis

² National Institutes of Health Stroke Scale,

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

- Fullorðnir og aldraðir
Klópídógrei á að gefa í einum 75 mg skammti á sólarhring.

Sjúklingar með brátt kransæðaheilkenni:

- Hefja skal klópídógrei meðferð með stökum 300 mg eða 600 mg hleðsluskammti hjá sjúklingum með brátt kransæðaheilkenni án ST-hækkunar (hvikula hjartaöng eða ógegndrægt hjartadrep (non-Q-wave)). Íhuga má 600 mg hleðsluskammt hjá sjúklingum <75 ára þegar kransæðavíkkun er áætluð (sjá kafla 4.4). Síðan skal halda áfram meðferð með klópídógrei 75 mg einu sinni á sólarhring (með acetylsalicylsýru 75 mg-325 mg á sólarhring). Ráðlagt er að skammtur acetylsalicylsýru sé ekki hærrí en 100 mg þar sem hærrí skammtar af acetylsalicylsýru tengdust aukinni hættu á blæðingu. Kjörleug meðferðar hefur ekki verið formlega staðfest. Klínískar rannsóknarniðurstöður styðja allt að 12 mánaða notkun og hámarksávinningur sást eftir 3 mánuði (sjá kafla 5.1).
- Brátt hjartadrep með ST-hækkun:
 - Sjúklingum sem eru í lyfjameðferð og uppfylla skilyrði segaleysandi/storkusundrandi meðferðar skal gefa klópídógrei í einum 75 mg skammti á sólarhring ásamt acetylsalicylsýru og með eða án segaleysandi lyfja eftir gjöf 300 mg hleðsluskammts í upphafi meðferðar. Hjá sjúklingum eldri en 75 ára sem eru í lyfjameðferð á ekki að hefja meðferð með hleðsluskammti klópídógreis. Hefja á samsetta meðferð eins fljótt og hægt er eftir að einkenni koma fram og halda meðferð áfram í að minnsta kosti 4 vikur. Kostir samsettrar meðferðar klópídógreis með acetylsalicylsýru lengur en 4 vikur hafa ekki verið rannsakaðir hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 5.1).
- Þegar framkvæma á kransæðavíkkun:
 - Hefja skal notkun klópídógreis með hleðsluskammti sem nemur 600 mg hjá sjúklingum sem gangast undir kransæðavíkkun í fyrsta sinn og hjá sjúklingum sem gangast undir kransæðavíkkun þegar meira en 24 klst. hafa liðið frá storkusundrandi meðferð. Hjá sjúklingum sem eru ≥ 75 ára skal gæta varúðar við gjöf 600 mg hleðsluskammts (sjá kafla 4.4).
 - Sjúklingum sem gangast undir kransæðavíkkun innan 24 klst. eftir gjöf storkusundrandi meðferðar skal gefa 300 mg hleðsluskammt af klópídógrei.

Halda skal áfram meðferð með klópídógrei sem nemur 75 mg einu sinni á sólarhring ásamt 75 mg – 100 mg á sólarhring af acetylsalicylsýru. Hefja skal samsetta meðferð eins snemma og hægt er eftir að einkenni koma fram og skal halda henni áfram allt að 12 mánuði (sjá kafla 5.1).

Fullorðnir sjúklingar með miðlungsmikla/mikla hættu á skammvinnu blóðþurrðarkasti í heila eða minniháttar heilablóðþurrð:

Fullorðnum sjúklingum með miðlungsmikla/mikla hættu á skammvinnu blóðþurrðarkasti í heila (ABCD2 ≥ 4 stig) eða minniháttar heilablóðþurrð (NIHSS ≤ 3 stig) á að gefa 300 mg hleðsluskammt af klópídógrei og síðan 75 mg af klópídógrei einu sinni á sólarhring ásamt acetylsalicylsýru (75 mg - 100 mg einu sinni á sólarhring). Hefja á meðferð með klópídógrei og acetylsalicylsýru innan 24 klst. frá tilvikinu og halda meðferð áfram í 21 dag sem síðan er fylgt eftir með stakri blóðflöguhemjandi meðferð.

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

Ef gleymist að taka skammt:

- Ef minna en 12 klst. eru liðnar frá því að taka átti lyfið inn samkvæmt venju, á að taka næsta skammt þegar í stað og taka svo næsta skammt á venjulegum tíma.
- Ef meira en 12 klst. eru liðnar á að taka næsta skammt inn á venjulegum tíma og ekki á að tvöfalda skammtinn.

Sérstakir sjúklingahópar

- Aldraðir

Brátt kransæðaheilkenni án ST-hækkunar (hvikul hjartaöng eða ógegndrægt hjartadrep (non-Q-wave)):

- Íhuga má 600 mg hleðsluskammt handa sjúklingum sem eru <75 ára þegar framkvæma á kransæðavíkkun (sjá kafla 4.4).

Brátt hjartadrep með ST hækkun:

- Sjúklingar sem eru í lyfjameðferð og uppfylla skilyrði segaleysandi/storkusundrandi meðferðar: hjá sjúklingum eldri en 75 ára skal hefja meðferð með klópídógreli án hleðsluskammts.

Sjúklingar sem gangast undir kransæðavíkkun í fyrsta sinn og sjúklingar sem gangast undir kransæðavíkkun þegar meira en 24 klst. hafa liðið frá storkusundrandi meðferð:

- Hjá sjúklingum sem eru ≥ 75 ára skal gæta varúðar við gjöf 600 mg hleðsluskammts (sjá kafla 4.4).

- Börn

Klópídógreli er ekki ætlað börnum vegna þess að ekki hefur verið sýnt fram á verkun (sjá kafla 5.1).

- Skert nýrnastarfsemi

Reynsla er takmörkuð af notkun lyfsins hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).

- Skert lifrarstarfsemi

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

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Má gefa með eða án matar.

4.3 Frábendingar

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

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

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 blæðinga (sjá kafla 4.8). Eins og við á, um önnur blóðflöguvirk lyf, skal nota klópídógreli með varúð hjá sjúklingum með blæðingartilhneigingu eftir slys, skurðaðgerð eða sjúkdóma og hjá sjúklingum á meðferð með acetýlsalicýlsýru, heparíni, glýkóprótein IIb/IIIa hemlum eða bólgueyðandi gígarlyfjum (NSAID) þar með talið Cox-2 hemlum eða sérhæfðum serótónín endurupptöku hemlum (SSRI), eða öflugum CYP2C19 virkjum 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 blóðflöguhemjandi lyfjum (klópídógreli + acetýlsalicýlsýra + 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 inngrípsaðgerðir í hjarta eða skurðaðgerðir. Samhliða gjöf klópídógreli og segavarnarlyfja til inntöku er ekki ráðlögð þar sem blæðing gæti orðið meiri (sjá kafla 4.5).

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

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

Ekki er ráðlagt að nota 600 mg hleðsluskammt af klópidógrei hjá sjúklingum með brátt kransæðaheilkenni án ST-hækkunar og ≥ 75 ára vegna aukinnar blæðingarhættu hjá þessum sjúklingum.

Þar sem takmarkaðar klínískar upplýsingar liggja fyrir varðandi sjúklinga sem eru ≥ 75 ára með hjartadrep með ST-hækkun, gangast undir kransæðavíkkun og eru í aukinni hættu á blæðingu, skal eingöngu íhuga gjöf 600 mg hleðsluskammts af klópidógrei að undangengnu einstaklingsbundnu mati lækni á hættu á blæðingu hjá sjúklingi.

Blóðflagnafæðarpurpuri með segamyndun (TTP)

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

Áunnin dreyrasyki

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

Nýleg heilablóðþurrð

- Upphaf meðferðar

- Hjá sjúklingum með bráða minniháttar heilablóðþurrð eða miðlungsmikla/mikla hættu á skammvinnu blóðþurrðarkasti í heila skal hefja tveggja lyfja meðferð með blóðflöguhemjandi lyfjum (klópidógrei og acetylsalicýlsýru) eigi síðar en 24 klst. frá því einkenni koma fram.
- Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um samband ávinnings og áhættu við tveggja lyfja skammtíma meðferð með blóðflöguhemjandi lyfjum hjá sjúklingum með bráða minniháttar heilablóðþurrð eða miðlungsmikla/mikla hættu á skammvinnu blóðþurrðarkasti í heila, með sögu um innankúpublæðingu (án höfuðáverka).
- Hjá sjúklingum með heilablóðþurrð sem ekki er minniháttar á eingöngu að hefja klópidógrei einlyfjameðferð þegar 7 dagar eru liðnir frá atvikinu.
- *Sjúklingar með heilablóðþurrð sem ekki er minniháttar (NIHSS >4 stig)*
Þar sem upplýsingar vantar er ekki mælt með tveggja lyfja meðferð með blóðflöguhemjandi lyfjum (sjá kafla 4.1).
- *Nýleg heilablóðþurrð eða miðlungsmikil/mikil hætta á skammvinnu blóðþurrðarkasti í heila hjá sjúklingum þar sem inngríps er þörf eða fyrirhugað*
Engin gögn styðja tveggja lyfja meðferð með blóðflöguhemjandi lyfjum, hvorki hjá sjúklingum sem þarfnast aðgerða eins og brotnáms æðastíflu úr hálsslagæð eða seganáms úr æð né hjá sjúklingum sem ráðgert er að setja á segasundrandi meðferð eða meðferð með segavarnarlyfjum. Ekki er mælt með tveggja lyfja meðferð með blóðflöguhemjandi lyfjum í þessum tilfellum.

Sýtókróm 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 arfgerð sjúklinga með lélegt CYP2C19 umbrot.

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

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

Skert nýrnastarfsemi

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

Skert lifrjarstarfsemi

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

Hjálparefni

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

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

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

Segavarnarlyf til inntöku: Samhliða gjöf klópídógreis 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 hvorki lyfjahvörfum S-warfarins (CYP2C9 hvarfefni) né INR gildum (international normalised ratio) hjá sjúklingum sem voru á langtímameðferð með warfarini, þá eykur meðferð með klópídógrei samhliða warfarini hættu á blæðingu, vegna óháðra áhrifa á blóðstorknun.

Glykóprótein IIb/IIIa hemlar: Klópídógrei skal notað með varúð hjá sjúklingum sem fá samhliða gjöf glykóprótein IIb/IIIa hemla (sjá kafla 4.4).

Acetyl-salicýlsýra: Acetyl-salicýlsýra breytti ekki hömlun klópídógreis á ADP- virkjaðri blóðflagnasamloðun, en klópídógrei jók áhrif acetyl-salicýlsýru á kollagen virkjaða blóðflagnasamloðun. Þó hafði gjöf 500 mg af acetyl-salicýlsýru tvisvar á sólarhring í einn sólarhring,

samhliða klópidógreli, ekki marktæk áhrif á þá lengingu á blæðingartíma sem inntaka klópidógrels veldur. Milliverkanir lyfhrifa eru mögulegar milli klópidógrels og acetýlsalicýlsýru, sem leiðir til aukinnar hættu á blæðingum. Því skal gæta varúðar við samhliða notkun þeirra (sjá kafla 4.4). Þó hafa klópidógrell og acetýlsalicýlsýra verið gefin samtímis í allt að eitt ár (sjá kafla 5.1).

Heparín: Í klínískri rannsókn á heilbrigðum einstaklingum olli klópidógrell ekki þörf fyrir breytingu á skammti heparíns og breytti ekki áhrifum heparíns á storknun. Gjöf heparíns samhliða klópidógreli hafði engin áhrif á hömlun klópidógrels á blóðflagnasamloðun. Milliverkanir lyfhrifa eru mögulegar milli klópidógrels 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 klópidógrels samhliða segasundrandi lyfjum sem eru eða eru ekki fibrínsértæk og heparínum var metið hjá sjúklingum með brátt hjartadrep. Tíðni klínískt marktækra blæðinga var svipuð og þegar segasundrandi lyf og heparín eru notuð samhliða acetýlsalicýlsýru (sjá kafla 4.8).

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

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

Önnur samhliða meðferð:

CYP2C19 virkjar

Þar sem klópidógrell 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 klópidógrels.

Rífampicín er öflugur CYP2C19 virkir sem leiðir til bæði aukinnar þéttni virks umbrotsefnis klópidógrels 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 klópidógrell er umbrotið í virka umbrotsefnið að hluta með CYP2C19 má búast við að notkun lyfja sem hamla virkni þessa ensíms leiði til skerts lyfjastyrks af virku umbrotsefni klópidógrels. 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.

Prótónpumpuhamlar (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 klópidógrels 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 klópidógrell.

Skýrt hefur verið frá ósamkvæmum upplýsingum um klínískar vísbendingar varðandi þessa lyfjahvarfa/lyfhrifa milliverkun með tilliti til alvarlegra tilvika hjarta- og æðasjúkdóma bæði úr áhorfsrannsóknum (observational studies) og klínískum rannsóknum. Sem varúðarráðstöfun er því ekki mælt með samhliða notkun klópidógrels 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 megi klópídógrei 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.

Örvuð 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 á meðan á gjöf hleðsluskammts með klópídógrei stóð. Draga má úr meðalhömlun 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 lyfhrifamilliverkanir í ljós. Ennfremur kom fram að gjöf fenóbarbitals eða estrógens samhliða klópídógrei 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 tolbútamíð sem umbrotna fyrir tilstilli CYP2C9 megi gefa samhliða klópídógrei 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 plasmaþéttni þeirra (sjá kafla 4.4).

Fyrir utan ofangreindar sértækar upplýsingar um lyfjamilliverkanir hafa rannsóknir á milliverkunum með klópídógrei og ýmsum lyfjum, sem algengt er að gefa sjúklingum með segamyndun af völdum æðakölkunarsjúkdóma, ekki verið gerðar. Hins vegar hafa sjúklingar sem tekið hafa þátt í klínískum rannsóknum á klópídógrei tekið samhliða ýmis lyf þ.m.t. þvagræsilyf, beta-blokka, ACE-hemla, kalsíumgangaloka, kólesteróllækkandi lyf, kransæðavíkkandi lyf, sykursýkislyf (þ.m.t. insúlín), flogaveikilyf, og GPIIb/IIIa hemla án marktækra klínískra aukaverkana.

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.

Rosuvastatín: Sýnt hefur verið fram á að klópídógrei auki útsetningu fyrir rosuvastatíni tvöfalt (AUC) og 1,3 falt (C_{max}) hjá sjúklingum eftir gjöf af 300 mg klópídógrei skammti og 1,4 falt (AUC) án áhrifa á C_{max} eftir endurtekna gjöf á 75 mg klópídógrei skammti.

4.6 Frjósemi, meðgangi og brjóstagjöf

Meðganga

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

Brjóstagiöf

Ekki er þekkt hvort klópídógrei skilst út í brjóstamjólki. Dýrarannsóknir hafa sýnt að klópídógrei skilst út í móðurmjólk. Til öryggis ætti að stöðva brjóstagiöf meðan á meðferð Zyllt stendur.

Frjósemi

Dýrarannsóknir benda ekki til að klópídógrei hafi áhrif á frjósemi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

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

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um öryggi

Klópídógrei hefur verið metið m.t.t. öryggis hjá rúmlega 44.000 sjúklingum sem hafa tekið þátt í klínískum rannsóknum, þ.á m. voru fleiri en 12.000 sjúklingar meðhöndlaðir í 1 ár eða lengur. Þegar á heildina er litið var klópídógrei 75 mg/sólarhring sambærilegt við acetýlsalicýlsýru 325 mg/sólarhring í CAPRIE rannsókninni, óháð aldri, kyni og kynþætti. Hér á eftir er fjallað um aukaverkanir sem hafa klíníska þýðingu og komu fram í CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT og ACTIVE-A rannsóknunum. Til viðbótar við aukaverkanir sem komu fram í klínískum rannsóknum, hefur verið greint frá aukaverkanatilkyningum 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 annað hvort 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 lyfleysu ásamt acetýlsalicýlsýru. Tíðni alvarlegrar 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 heparínmeðferðar.

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

Í ACTIVE-A rannsókninni var tíðni alvarlegrar blæðingar hærrí hjá þeim sem fengu klópídógrei ásamt acetýlsalicýlsýru (6,7%) en hjá þeim sem fengu lyfleysu ásamt acetýlsalicýlsýru (4,3%). Hjá báðum hópunum voru upptök alvarlegrar blæðingar aðallega utan höfuðkúpu (5,3% hjá þeim sem fengu klópídógrei ásamt acetýlsalicýlsýru; 3,5% hjá þeim sem fengu lyfleysu ásamt acetýlsalicýlsýru),

flestar frá meltingarvegi (3,5% samanborið við 1,8%). Blæðingartíðni innan höfuðkúpu var hærrí hjá þeim sem fengu klópidógrel ásamt acetýlsalicýlsýru (1,4%) samanborið við þá sem fengu lyfleysu ásamt acetýlsalicýlsýru (0,8%). Enginn tölfraðilega marktækur munur var á tíðni banvænnar blæðingar (1,1% hjá þeim sem fengu klópidógrel ásamt acetýlsalicýlsýru og 0,7% hjá þeim sem fengu lyfleysu ásamt acetýlsalicýlsýru) og heilablæðingar (0,8% og 0,6%) hjá hópunum.

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

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem komu annaðhvort fram í klínískum rannsóknum eða greint var frá með aukaverkanatilkyningum, eru taldar upp í töflunni hér fyrir neðan. Tíðni þeirra er skilgreind með eftirfarandi flokkun: Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Líffæraflokkur	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir, tíðni ekki þekkt*
Blóð og eitlar		Blóðflagnafæð, hvítfrumnafæð, eósínfíklafjöld	Daufkyrninga fæð þ.m.t. veruleg daufkyrninga fæð	Blóðflagnafæðarpurpuri með segamyndun (sjá kafla 4.4), vanmyndunarblóðleysi, blóðfrumnafæð, kyrningahrap, veruleg blóðflagnafæð, áunnin dreyrásýki A, kyrningafæð, blóðleysi
Hjarta				Kounis-heilkenni (æðakrampa ofnæmis hjartaöng/ofnæmis hjartadrep) í tengslum við ofnæmisviðbrögð vegna klópidógreis*
Ónæmiskerfi				Sermissótt, bráðaofnæmislík viðbrögð, víxlofnæmi meðal tíenópýridína (svo sem ticlopidin, prasugrel) (sjá kafla 4.4)*, insúlín mótefna-heilkenni (insulín autoimmune syndrome) sem getur valdið verulegu blóðsykursfalli, einkum hjá sjúklingum með HLA DRA4 undirflokk (algengara hjá Japönnum)*
Geðræn vandamál				Ofskynjanir, ringlun

Taugakerfi		Blæðing innan höfuðkúpu (sem í sumum tilvikum leiddi til dauða), höfuðverkur, náladofi, sundl		Bragðtruflun, bragðleysi
Augu		Augnblæðing (í táru, augum, sjónu)		
Eyru og völundarhús			Svimi	
Æðar	Margúll			Alvarleg blæðing, blæðing frá sárum eftir skurðaðgerð, æðabólga, lágur blóðþrýstingur
Öndunarfæri, bjósthol og miðmæti	Blóðnasir			Blæðing í öndunarvegi (blóðhósti, lungnablæðingar), berkjukrampi, millivefslungnabólga, eósínfíkla lungnabólga
Meltingarfæri	Blæðing í meltingarfærum, niðurgangur, kviðverkir, meltingartruflanir	Maga- og skeifugarnarsár, magabólga, uppköst, ógleði, hægðatregða, uppbemba	Blæðing aftan skínu	Blæðing í meltingarfærum og blæðing aftan skínu sem leiddi til dauða, brisbólga, ristilbólga (þar með talið sáraristilbólga og eítílfrumuristilbólga), munnbólga
Lifur og gall				Bráð lifrabílu, lifrabólga, óeðlileg lifrarpróf
Húð og undirhúð	Mar	Útbrot, kláði, húðblæðingar (purpuri)		Blöðruhúðbólga (húðþekjudrepslos, Stevens Johnson heilkenni, regnbogaroði, bráð útbreidd graftarúþot), ofnæmisbjúgur, lyfjaofnæmi, lyfjaútbrot með eósínfíklafjöld og altækum einkennum (DRESS heilkenni), útbrot ásamt roða eða húðflögnun, ofsakláði, exem, flatskæningur (lichen planus)
Æxlunarfæri og brjóst			Brjóststækkun hjá körlum	
Stoðkerfi og bandvefur				Blæðing í stoðkerfi (liðblæðing), liðbólgur, liðverkir, vöðvaverkir.
Nýru og þvagfæri		Blóðmiga		Nýrnaðrabólga, hækkað kreatínín í blóði

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Blæðing á stungustað			Hiti
Rannsóknar-niðurstöður		Lengdur blæðingartími, fækkun daufkyrninga og fækkun blóðflagna		

* Upplýsingar tengdar klópidógreli þar sem tíðni er ekki þekkt.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

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

4.9 Ofskömmtnun

Ofskömmtnun klópidógreis 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 klópidógreis hefur fundist. Ef þörf er á tafarlausri leiðréttingu á lengdum blæðingartíma getur gjöf blóðflagna unnið gegn áhrifum klópidógreis.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf sem hindra samloðun blóðflagna, önnur en heparín, ATC-flokkur: B01AC04.

Verkunarháttur

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

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

Lyfhrif

Endurteknir skammtar, 75 mg 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.

Verkun og öryggi

Öryggi og verkun klópidógreis hafa verið metin í 7 tvíblindum rannsóknum með fleiri en 100.000 sjúklingum: Í CAPRIE rannsókninni þar sem klópidógrei var borið saman við acetýlsalicýlsýru og í CURE, CLARITY, COMMIT, CHANCE, POINT og ACTIVE-A rannsóknunum þar sem klópidógrei var borið saman við lyfleysu, en bæði lyfin voru gefin samhliða acetýlsalicýlsýru og annarri hefðbundinni meðferð.

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

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

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

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

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

Brátt kransæðaheilkenni

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

Fjöldi sjúklinga sem náðu aðalendapunkti [dauðsfall vegna hjarta- og æðasjúkdóma, hjartadrep eða heilablóðfall] var 582 (9,3%) í klópidógrei meðferðarhópnum og 719 (11,4%) í lyfleysuhópnum, sem var 20% hlutfallsleg áhættulækkun (95% CI 10%-28%; $p=0,00009$) fyrir klópidógrei meðhöndlaða hópinn (17% hlutfallsleg áhættulækkun hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með varúð, 29% þegar

þeir gengust undir kransæðavíkkun (PTCA) með eða án stoðnetsígræðslu og 10% þegar þeir gengust undir kransæðarhjáveituaðgerð (CABG)). Komið var í veg fyrir ný 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 klópidógræls + acetylsalicýlsýruhópsins, en hættan á blæðingu var enn til staðar (sjá kafla 4.4).

Notkun klópidógræls í CURE rannsókninni fylgdi minni þörf fyrir segaleysandi 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 endurtekna blóðþurrð) var 1.035 (16,5%) í klópidógræll meðferðarhópnum og 1.187 (18,8%) í lyfleysuhópnum, sem var 14% hlutfallsleg áhættulækkun (95% CI af 6%-21%; $p=0,0005$) fyrir klópidógræll meðhöndlaða hópinn. Þessi ávinningur fólst aðallega í tölfræðilega marktækri lækkun á tíðni hjartadreps [287 (4,6%) í klópidógræll meðhöndlaða hópnum og 363 (5,8%) í hópnum sem meðhöndlaður var með lyfleysu]. Það voru engin sjáanleg áhrif á tíðni endurinnlagnar á sjúkrahús vegna hvikullar hjartaangar.

Niðurstöðurnar sem fengust úr þýði með mismunandi einkenni (t.d. hvikula hjartaöng eða 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 klópidógræll, samanborið við lyfleysu, sýndi marktæka minnkun á hlutfallslegri áhættu um 26,2% klópidógræll 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 klópidógræls hjá þessum undirhópi sjúklinga engar sérstakar áhyggjur. Því eru niðurstöður þessa undirhóps í samræmi við heildarniðurstöður rannsóknarinnar.

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

Hjartadrep með ST-hækkun

Öryggi og verkun klópidógræls hafa verið metin með tveimur slembiröðuðum, tvíblindum samanburðarrannsóknum 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 annað hvort klópidógræll (300 mg hleðsluskammt og síðan 75 mg á sólarhring, $n=1.752$) eða lyfleysu ($n=1.739$), hvort tveggja samhliða acetylsalicýlsýru (150 til 325 mg hleðsluskammt og 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 hjartadrepi kom fram á æðamynd fyrir útskrift eða dauði eða endurtekið hjartadrep fyrir 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% fibrín sértæk, 31,1% fibrín ósértæk), 89,5% heparín, 78,7% beta-blokka, 54,7% ACE-hemla og 63% statín.

Fimmtán prósent (15,0%) sjúklinganna í klópidógræll hópnum og 21,7% í lyfleysuhópnum náðu aðalendapunkti, sem gefur til kynna 6,7% heildarfækkun og 36% minni líkur klópidógrælli 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 klópidógreli ($n=933$) kom fram marktæk lækkun 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 klópidógreli 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 klópidógreli kom fram marktæk lækkun 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 klópidógreli 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 klópidógreli samanborið við 1,9% sem fengu lyfleysu, $p > 0,99$). Niðurstöður þessarar greiningar styðja snemmbæra notkun hleðsluskammts af klópidógreli við hjartadrep með ST-hækkun og hefðbundna notkun klópidógrels sem formeðferðar hjá sjúklingum sem gangast undir kransæðavíkkun.

COMMIT rannsóknin, sem hönnuð var með 2×2 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 klópidógreli (75 mg/sólarhring, $n=22.961$) eða lyfleysa ($n=22.891$), samhliða acetylsalicýlsýru (162 mg/sólarhring) 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.

Klópidógreli 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.

600 mg hleðsluskammtur af klópidógreli hjá sjúklingum með brátt kransæðaheilkenni sem gangast undir kransæðavíkkun

CURRENT-OASIS-7 (Notkun ákjósanlegustu skammta af klópidógreli og aspiríni til að draga úr endurkomu tilvika – Sjöunda tilraun til að meta aðferðir gegn blóðþurrðarheilkenni) Í þessari slembuðu rannsókn með þáttasniði tóku þátt 25.086 einstaklingar með brátt kransæðaheilkenni sem áttu að fara snemma í kransæðavíkkun. Sjúklingum var slembiraðað til að fá ýmist tvöfaldan skammt (600 mg á degi 1, fylgt eftir með 150 mg á dögum 2–7 og síðan 75 mg á sólarhring) eða hefðbundinn skammt (300 mg á degi 1 og síðan 75 mg á sólarhring) af klópidógreli og ýmist stóran (300–325 mg á sólarhring) eða lítinn skammt (75–100 mg á sólarhring) af acetylsalicýlsýru. Sjúklingarnir 24.835 með brátt kransæðaheilkenni sem tóku þátt gengust undir kransæðamyndatöku og 17.263 fóru í kransæðavíkkun. Hjá sjúklingunum 17.263 sem fóru í kransæðavíkkun dró tvöfaldur skammtur af klópidógreli úr tíðni aðalendapunkts (3,9% samanborið við 4,5% aðlagð áhættuhlutfall = 0,86; 95% CI 0,74–0,99; $p=0,039$) og dró verulega úr segamyndun í stoðneti (1,6% samanborið við 2,3%, áhættuhlutfall = 0,68; 95% CI: 0,55–0,85; $p=0,001$), samanborið við hefðbundinn skammt. Meiriháttar blæðing var algengari eftir tvöfaldan skammt en eftir hefðbundinn skammt af klópidógreli (1,6% samanborið við 1,1%, áhættuhlutfall = 1,41; 95% CI 1,09–1,83, $p=0,009$). Í þessari rannsókn var sýnt fram á viðvarandi verkun 600 mg hleðsluskammts af klópidógreli hjá sjúklingum á aldrinum ≥ 75 ára og hjá sjúklingum á aldrinum < 75 ára.

ARMYDA-6 MI (*Blóðflöguhemjandi meðferð til að draga úr skaða á hjartavöðva við þræðingu - Hjartadrep*)

Í þessari slembuðu, framsýnu, alþjóðlegu og fjölsetra rannsókn var mat lagt á formeðferð með 600 mg hleðsluskammti af klópidógreli samanborið við 300 mg þegar um var að ræða bráða kransæðavíkkun hjá sjúklingum með hjartadrep með ST-hækkun. Sjúklingar fengu 600 mg hleðsluskammt (n=103) eða 300 mg (n=98) hleðsluskammt af klópidógreli áður en kransæðavíkkun var framkvæmd og síðan var þeim ávísað 75 mg/sólarhring frá því daginn eftir kransæðavíkkun og í allt að 1 ár. Hjá sjúklingum sem fengu 600 mg hleðsluskammt af klópidógreli dró verulega úr stærð hjartadreps samanborið við þá sem fengu 300 mg hleðsluskammt. Segasundrun var sjaldgæfari þegar um var að ræða hjartadrep með flæði af stigi <3 eftir kransæðavíkkun með 600 mg hleðsluskammti (5,8% samanborið við 16,3%, p=0,031), tæmingarhlutfall var betra við útskrift af sjúkrahúsi (52,1 ±9,5% samanborið við 48,8 ±11,3%, p=0,026) og vart varð við færri meiriháttar aukaverkanir í hjarta og æðum (5,8% samanborið við 15%, p=0,049) eftir 30 daga. Ekki varð vart við aukna blæðingu eða fylgikvilla á skurðarsvæði (aukaendapunktur á degi 30).

HORIZONS-AMI (*Samhæfing útkomu hvað varðar enduræðunaraðgerð og stoðnet eftir brátt hjartadrep*)

Þessi rannsókn með post-hoc greiningu var framkvæmd til að meta hvort 600 mg hleðsluskammtur af klópidógreli veitti hraðari og meiri hemlun á blóðflöguvirkjun. Í greiningunni var mat lagt á áhrif 600 mg hleðsluskammts samanborið við 300 mg á klíniska útkomu eftir 30 daga hjá 3.311 sjúklingum úr meginrannsókninni (n=1153; hópur sem fékk 300 mg hleðsluskammt; n=2158; hópur sem fékk 600 mg hleðsluskammt) fyrir hjartapræðingu sem fylgt var eftir með skammti sem nam 75 mg/sólarhring í ≥6 mánuði eftir útskrift af sjúkrahúsi. Niðurstöðurnar leiddu í ljós að eftir 30 daga var tíðni án aðlögunar mun lægri hvað varðar dauðsföll (1,9% samanborið við 3,1%, p=0,03), endurdrep (1,3% samanborið við 2,3%, p=0,02) og staðfesta eða líklega segamyndun í stoðneti (1,7% samanborið við 2,8%, p=0,04) með 600 mg hleðsluskammtinum, án hærri tíðni blæðinga. Við fjölbreytugreiningu var 600 mg hleðsluskammtur óháð breyta hvað varðar lægri tíðni meiriháttar aukaverkana í hjarta eftir 30 daga (Áhættuhlutfall: 0,72 [95% CI: 0,53–0,98], p=0,04). Tíðni meiriháttar blæðingar (án tengingar við kransæðahjáveituaðgerð) var 6,1% hjá hópnum sem fékk 600 mg hleðsluskammt og 9,4% hjá hópnum sem fékk 300 mg hleðsluskammt (p=0,0005). Tíðni minniháttar blæðingar var 11,3% hjá hópnum sem fékk 600 mg hleðsluskammt og 13,8% hjá hópnum sem fékk 300 mg hleðsluskammt (p=0,03).

Langtíma (12 mánaða) meðferð með klópidógreli 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 hópnum. 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 acetylsalicylsýru meðan á rannsókninni stóð (81 til 325 mg/sólarhring). Eftir 1 ár kom fram marktæk lækkun á samsettri hættu á dauðsfalli, hjartadrepum eða heilablóðfalli með klópidógreli (26,9% hlutfallsleg lækkun, 95% CI: 3,9%-44,4%; p=0,02; heildarlækkun 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 acetylsalicylsýru 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 stoðnetssetningu*)

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 acetylsalicylsýru auk 75 mg/sólarhring af klópídógreli í 6 mánuði og síðan acetylsalicylsýru eingöngu í allt að 12 mánuði) eða 12 mánaða meðferð með DAPT (100–200 mg/sólarhring af acetylsalicylsýru auk 75 mg/sólarhring af klópídógreli í 12 mánuði). Ekki varð vart við marktækan mun á nýgengi bilunar í viðkomandi æð (samsetning hjartadauða, 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 klópídógreli 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 lykilrannsóknum með ticagrelori og prasugreli, sem eru öflugri P2Y₁₂ hemlar, tengist marktækri lækkun endurtekinnna blóðþurrðartilvika (þ.m.t. bráðum og meðalbráðum blóðtappa í æðastoðneti, hjartadrepi og bráðum enduræðunaraðgerðum). Enda þótt samræmi væri á ávinningi varðandi blóðþurrð allt fyrsta árið varð frekari minnkun endurtekinnna blóðþurrðartilvika eftir brátt kransæðaheilkenni fyrstu dagana eftir að meðferð hófst. Aftur á móti sýndu eftirágreiningar tölfraðilega 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 klópídógreli (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 hvikula 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 hópana 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 tölfraðilega 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 slembiraðað 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 klópídógrei 75 mg/sólarhring (daga 8-14) (n=1.304) ásamt acetýlsalicýlsýru (<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 klópídógrei 75 mg/sólarhring í 11,5 mánuði. Í hópnum sem fékk veikari hemil og fylgst var með fengu því sjúklingar annaðhvort prasugrel (40%) eða klópídógrei (60%). Allir sjúklingarnir héldu áfram að fá aspirín og var fylgt eftir í eitt ár.

Aðalendapunkturinum (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 lykilaukaendapunkturinn 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).

DAPT við bráðri minniháttar heilablóðþurrð eða miðlungsmikilli/mikilli hættu á skammvinnu blóðþurrðarkasti í heila

DAPT ásamt klópídógrei og acetýlsalicýlsýru sem fyrirbyggjandi meðferð við heilablóðfalli í kjölfarið á bráðri minniháttar heilablóðþurrð eða miðlungsmikilli/mikilli hættu á skammvinnu blóðþurrðarkasti í heila hefur verið metin í tveimur slembuðum rannsóknum styrktum af rannsakanda – CHANCE og POINT – ásamt klínískum niðurstöðum um öryggi og verkun.

CHANCE (*Clopidogrel in High-risk patients with Acute Non-disabling Cerebrovascular Events*)

Þessi slembaða, tvíblinda, fjölsetra klíníska samanburðarrannsókn með lyfleysu tók til 5.170 kínverskra sjúklinga með brátt skammvinnu blóðþurrðarkasti í heila (ABCD2 ≥ 4 stig) eða brátt minniháttar heilablóðfall (NIHSS ≤ 3 stig). Sjúklingar í báðum hópum fengu acetýlsalicýlsýru opið (open-label) á degi 1 (þar sem skammtar voru á bilinu 75 til 300 mg samkvæmt ákvörðun læknis sem sá um meðferðina). Sjúklingum sem var slembiraðað í klópídógrei–acetýlsalicýlsýru hópinn fengu 300 mg hleðsluskammt af klópídógrei á degi 1, fylgt eftir með 75 mg skammti af klópídógrei á sólarhring á degi 2 til 90 og 75 mg skammt af acetýlsalicýlsýru á sólarhring á degi 2 til 21. Sjúklingum sem var slembiraðað í acetýlsalicýlsýru hópinn fengu lyfleysuútgáfu af klópídógrei á degi 1 til 90 og 75 mg skammt af acetýlsalicýlsýru á sólarhring á degi 2 til 90.

Aðalniðurstaða verkunar voru öll ný tilfelli heilablóðfalls (blóðþurrðar- og blæðingarslag) fyrstu 90 dagana eftir bráða minniháttar heilablóðþurrð eða mikla hættu á skammvinnu blóðþurrðarkasti í heila. Þetta kom fyrir hjá 212 sjúklingum (8,2%) í klópídógrei–acetýlsalicýlsýru hópnum samanborið við 303 sjúklinga (11,7%) í hópnum sem fékk acetýlsalicýlsýru (áhættuhlutfall, 0,68; 95% öryggisbil [CI], 0,57 til 0,81; P<0,001). Heilablóðþurrð kom fram hjá 204 sjúklingum (7,9%) í klópídógrei–acetýlsalicýlsýru hópnum samanborið við 295 (11,4%) í hópnum sem fékk acetýlsalicýlsýru (áhættuhlutfall, 0,67; 95% öryggisbil, 0,56 til 0,81; P<0,001). Blæðingarslag kom fram hjá 8 sjúklingum í hvorum rannsóknarhóp fyrir sig (0,3% í hvorum hópi). Miðlungsmikil til alvarleg blæðing kom fram hjá sjö sjúklingum (0,3%) í klópídógrei–acetýlsalicýlsýru hópnum og hjá átta (0,3%) í hópnum sem fékk acetýlsalicýlsýru (P = 0,73). Tíðni allra blæðinga var 2,3% í klópídógrei–acetýlsalicýlsýru hópnum samanborið við 1,6% í hópnum sem fékk acetýlsalicýlsýru (áhættuhlutfall, 1,41; 95% öryggisbil, 0,95 til 2,10; P = 0,09).

POINT (*Platelet-Oriented Inhibition in New TIA and Minor Ischemic Stroke*)

Þessi slembaða, tvíblinda, fjölsetra klíniska samanburðarrannsókn með lyfleysu tók til 4.881 alþjóðlegs sjúklings með brátt skammvinnt blóðþurrðarkast í heila (ABCD2 \geq 4 stig) eða minniháttar heilablóðfall (NIHSS \leq 3 stig). Allir sjúklingar í báðum hópum fengu acetýlsalicýlsýru opið á degi 1 til 90 (50-325 mg samkvæmt ákvörðun læknis sem sá um meðferðina). Sjúklingum sem var slembiraðað í klópídógrei hópinn fengu 600 mg hleðsluskammt af klópídógrei á degi 1, fylgt eftir með 75 mg skammti af klópídógrei á sólarhring á degi 2 til 90. Sjúklingum sem var slembiraðað í lyfleysuhópinn fengu lyfleysuútgáfu af klópídógrei á degi 1 til 90.

Aðalniðurstaða verkunar voru samsettir þættir alvarlegra blóðþurrðartilvika (heilablóðþurrð, hjartadrep eða dauðsfall vegna æðablóðþurrðar) á degi 90. Þetta kom fram hjá 121 sjúklingi (5,0%) sem fékk klópídógrei ásamt acetýlsalicýlsýru samanborið við 160 sjúklinga (6,5%) sem fengu eingöngu acetýlsalicýlsýru (áhættuhlutfall, 0,75; 95% öryggisbil, 0,59 til 0,95; P = 0,02). Aukaniðurstaða með tilliti til heilablóðþurrðar kom fram hjá 112 sjúklingum (4,6%) sem fengu klópídógrei ásamt acetýlsalicýlsýru samanborið við 155 sjúklinga (6,3%) sem fengu acetýlsalicýlsýru eingöngu (áhættuhlutfall, 0,72; 95% öryggisbil, 0,56 til 0,92; P = 0,01). Meginniðurstaða varðandi öryggi vegna alvarlegrar blæðingar kom fram hjá 23 af 2.432 sjúklingum (0,9%) sem fengu klópídógrei ásamt acetýlsalicýlsýru og hjá 10 af 2.449 sjúklingum (0,4%) sem fengu eingöngu acetýlsalicýlsýru (áhættuhlutfall, 2,32; 95% öryggisbil, 1,10 til 4,87; P = 0,02). Væg blæðing kom fram hjá 40 sjúklingum (1,6%) sem fengu klópídógrei ásamt acetýlsalicýlsýru og hjá 13 (0,5%) sem fengu eingöngu acetýlsalicýlsýru (áhættuhlutfall, 3,12; 95% öryggisbil, 1,67 til 5,83; P < 0,001).

CHANCE og POINT greining með tilliti til tíma

Enginn ávinningur með tilliti til verkunar var af því að halda DAPT áfram lengur en 21 dag. Greining með tilliti til tíma var gerð á dreifingu alvarlegra blóðþurrðartilvika og alvarlegra blæðinga samkvæmt úthlutaðri meðferð til að kanna skammtímanotkun DAPT.

Tafla 1- Dreifing alvarlegra blóðþurrðartilvika og alvarlegra blæðinga með tilliti til tíma samkvæmt úthlutaðri meðferð í CHANCE og POINT

Niðurstöður úr CHANCE og POINT	Úthlutað meðferð	Fjöldi tilvika			
		Samtals	Vika 1	Vika 2	Vika 3
Alvarleg blóðþurrðartilvik	acetýlsalicýlsýra (n=5.035)	458	330	36	21
	klópídrógrei+ acetýlsalicýlsýra (n=5.016)	328	217	30	14
	Mismunur	130	113	6	7
Alvarleg blæðing	acetýlsalicýlsýra (n=5.035)	18	4	2	1
	klópídrógrei+ acetýlsalicýlsýra (n=5.016)	30	10	4	2
	Mismunur	-12	-6	-2	-1

Gáttatif

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

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

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

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

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

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

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

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

Börn

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

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

árs aldur, klópidógrrel allt að 18 mánaða aldri. Ekkert nýtt kom fram varðandi öryggi meðan á þessari langtíma eftirfylgni stóð.

Í CLARINET og PICOLO rannsóknunum var notuð sérútbúin klópidógrrel lausn. Í rannsókn á afstæðu aðgengi hjá fullorðnum var frásog helsta umbrotsefnisins í blóðrás (óvirkt) álíka mikið og aðeins hraðara fyrir sérútbúnu klópidógrrel lausnina en fyrir markaðssettu töfluna.

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

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

Dreifing

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

Umbrot

Klópidógrrel umbrotnar að mestu leyti í lifrinni. *In vitro* og *in vivo* umbrotnar klópidógrrel 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 sýtókróm P450 ensímum. Klópidógrrel umbrotnar fyrst í 2-oxó-klópidógrrel millistigsumbrotsefni. Áframhaldandi umbrot 2-oxó-klópidógrrel millistigsumbrotsefnisins leiðir til myndunar virka umbrotsefnisins sem er tíól-afleiða af klópidógrreli. 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 hærri eftir gjöf staks 300 mg hleðsluskammts af klópidógrreli en eftir gjöf 75 mg viðhaldsskammts í 4 sólarhringa. Hámarksþéttni (C_{max}) næst um það bil 30 til 60 mínútum eftir skömmun.

Brotthvarf

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

Lyfjaerfðafærði

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

Í víxlrannsókn hjá 40 heilbrigðum sjálfboðaliðum, sem skipt var í fjóra 10 manna hópa eftir virkni CYP2C19 umbrots (ofuhratt, verulegt, í meðallagi og lélegt), var lagt mat á lyfjahvörf og blóðflagna-svörun við meðferð með 300 mg af klópidógrreli sem fylgt var eftir með 75 mg/sólarhring og meðferð

með 600 mg sem fylgt var eftir með 150 mg/sólarhring, í 5 daga (við jafnvægi) hjá öllum þátttakendum.

Enginn verulegur munur kom fram á útsetningu fyrir virka umbrotsefninu og meðalhömlun á samloðun blóðflagna (IPA) hjá mismunandi hópum einstaklinga með ofurhrott, verulegt 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 skammtaáætlun fyrir þennan sjúklingahóp hefur ekki verið ákvörðuð í klínískum rannsóknum.

Í samræmi við niðurstöðurnar hér að ofan sýndi safngreining sem tók til sex rannsókna með 335 einstaklingum sem voru meðhöndlaðir með klópídógreli við jafnvægi, að útsetning fyrir virka umbrotsefninu minnkaði um 28% hjá þeim sem voru með í meðallagi mikið umbrot og um 72% hjá þeim sem voru með lélegt umbrot. Hins vegar minnkuðu hamlandi áhrif á blóðflögur (5 míkrom ADP) og mismunur á 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 þekkta 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 (kreatínín úthreinsun frá 5 til 15 ml/mín), var hömlun á ADP-virkjaðri samloðun blóðflagna minni (25%) en hjá heilbrigðum einstaklingum, hins vegar var lenging blæðingartímans svipuð og hjá heilbrigðum einstaklingum sem fengu 75 mg af klópídógreli á sólarhring. Auk þess var klínískt þol gott hjá öllum sjúklingum.

Skert lifrastarfsemi

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

Kynþáttur

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

5.3 Forklínískar upplýsingar

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

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

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

Klópídógreli hefur verið prófað í margvíslegum *in vitro* og *in vivo* rannsóknum á eiturverkunum á erfðaeftni og sýndi engar eiturverkanir á erfðaeftni.

Klópídógreli hafði engin áhrif á frjósemi hjá karl- eða kvenkyns rottum og olli hvorki vansköpun hjá rottum né kanínum. Þegar klópídógreli var gefið mjólkandi rottum olli það vægri seinkun á þroska afkvæmisins. Sérstakar lyfjahvarfarannsóknir framkvæmdar með geislamerktu klópídógreli hafa sýnt að upphafseftni eða umbrotseftni þess eru skilin út í mjólk. Því er ekki hægt að útiloka bein áhrif (vægar eiturverkanir) eða óbein áhrif (vont bragð af mjólkinni).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálpareftni

Töflukjarni:

Laktósi
Örkristallaður sellulósi
Forhleypt maíssterkja
Makrógól 6000
Hert laxerolía

Filmuhúð:

Hýprómellósi (E464)
Títantvíoxíð (E171)
Rautt járnvíoxíð (E172)
Talkúm
Própýlenglýkól

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka og ljósi.

6.5 Gerð íláts og innihald

OPA/ál/PVC-ál þynnur sem innihalda 7, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90 og 100 filmuhúðaðar töflur í öskju.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKADSLEYFISHAFI

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slóvenía

8. MARKADSLEYFISNÚMER

7 filmuhúðaðar töflur: EU/1/09/553/001
14 filmuhúðaðar töflur: EU/1/09/553/002
28 filmuhúðaðar töflur: EU/1/09/553/003
30 filmuhúðaðar töflur: EU/1/09/553/004
50 filmuhúðaðar töflur: EU/1/09/553/005
56 filmuhúðaðar töflur: EU/1/09/553/006
60 filmuhúðaðar töflur: EU/1/09/553/007
84 filmuhúðaðar töflur: EU/1/09/553/008
90 filmuhúðaðar töflur: EU/1/09/553/009
100 filmuhúðaðar töflur: EU/1/09/553/010

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKADSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKADSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 28. september 2009.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 14 maí 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 heimilsföng framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slóvenía

KRKA-POLSKA Sp. z.o.o.
ul. Równoległa 5
02-235 Warszawa
Pólland

KRKA - FARMA d.o.o.
V. Holjevca 20/E
10450 Jastrebarsko
Króatía

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

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

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

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

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

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

ASKJA

1. HEITI LYFS

Zyllt 75 mg filmuhúðaðar töflur

klópídógrei

2. VIRK(T) EFNI

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

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa.

Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

filmuhúðuð tafla

7 filmuhúðaðar töflur

14 filmuhúðaðar töflur

28 filmuhúðaðar töflur

30 filmuhúðaðar töflur

50 filmuhúðaðar töflur

56 filmuhúðaðar töflur

60 filmuhúðaðar töflur

84 filmuhúðaðar töflur

90 filmuhúðaðar töflur

100 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka og ljósi.

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slóvenía

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

7 filmuhúðaðar töflur: EU/1/09/553/001
14 filmuhúðaðar töflur: EU/1/09/553/002
28 filmuhúðaðar töflur: EU/1/09/553/003
30 filmuhúðaðar töflur: EU/1/09/553/004
50 filmuhúðaðar töflur: EU/1/09/553/005
56 filmuhúðaðar töflur: EU/1/09/553/006
60 filmuhúðaðar töflur: EU/1/09/553/007
84 filmuhúðaðar töflur: EU/1/09/553/008
90 filmuhúðaðar töflur: EU/1/09/553/009
100 filmuhúðaðar töflur: EU/1/09/553/010

13. LOTUNÚMER

Lot

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

Zyllt 75 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**

1. HEITI LYFS

Zyllt 75 mg filmuhúðaðar töflur

klópídógrei

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

KRKA

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Zyllt 75 mg filmuhúðaðar töflur klópídórel

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 gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

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

1. Upplýsingar um Zyllt og við hverju það er notað

Zyllt inniheldur klópídórel og tilheyrir flokki lyfja sem nefnast blóðflöguhemjandi lyf. Blóðflögur eru mjög smáar agnir í blóðinu sem festast saman við blóðstorknun. Blóðflöguhemjandi lyf minnka hættuna á myndun blóðkekkja (ferli sem nefnist segamyndun) með því að koma í veg fyrir þessa samloðun.

Zyllt er tekið af fullorðnum til þess að koma í veg fyrir að blóðkökkur (blóðsegi) myndist í kölkudum æðum (slagæðum), en það ferli er þekkt sem segamyndun vegna æðakölkunar og getur leitt til áfalla af völdum æðakölkunar (svo sem heilablóðfalls, hjartaáfalls eða dauða).

Þér hefur verið ávísað Zyllt til þess að fyrirbyggja myndun blóðkekkja og draga úr hættunni á alvarlegum áföllum vegna þess að:

- þú ert með ástand sem nefnist slagæðakölkun (einnig þekkt sem segamyndun vegna æðakölkunar) og
- þú hefur áður fengið hjartaáfall, heilablóðfall eða þjáist af ástandi þekktu sem útlægur slagæðasjúkdómi eða
- þú hefur fengið alvarlega tegund af verkjum fyrir brjósti þekktu sem „hvikula hjartaöng“ eða „hjartadrep“ (hjartaáfall). Til að meðhöndla slíkt gæti læknirinn hafa sett stoðnet í þregdu eða lokuðu æðina til að koma aftur á eðlilegu blóðflæði. Læknirinn gæti einnig gefið þér acetýlsalicýlsýru (efni sem er í mörgum lyfjum sem notuð eru til verkjastillingar og lækkunar hita og er einnig notað til að hindra blóðstorknun).
- þú hefur fengið einkenni heilablóðfalls sem hverfa á skömmum tíma (einnig þekkt sem skammvinnt blóðþurrðarkast) eða minniháttar heilablóðþurrð. Læknirinn gæti einnig gefið þér acetýlsalicýlsýru fyrstu 24 klukkustundirnar.
- þú ert með óreglulegan hjartslátt, ástand sem nefnist gáttatíf og þú getur ekki tekið segavarnarlyf til inntöku (K-vítamín hemla) sem hindra myndun blóðkekkja og koma í veg fyrir að blóðkekkir, sem þegar eru til staðar, stækki. Þér á að hafa verið sagt að segavarnarlyf til inntöku séu áhrifaríkari en acetýlsalicýlsýra eða samsett meðferð með Zyllt og acetýlsalicýlsýru við þessu ástandi. Læknirinn ætti að hafa ávísað þér Zyllt og acetýlsalicýlsýru ef þú getur ekki tekið segavarnarlyf til inntöku og ef þú ert ekki í hættu á að fá mikla blæðingu.

2. Áður en byrjað er að nota Zyllt

Ekki má nota Zyllt

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

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

Varnaðarorð og varúðarreglur

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

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

Meðan á Zyllt meðferð stendur:

- Láttu lækinn vita ef áformað er að þú farir í skurðaðgerð (þ.m.t. tannaðgerð).
- Láttu lækinn vita um leið og vart verður við sjúkdómseinkenni (einnig þekkt sem blóðflagnafæðarpurpuri með segamyndun (TTP)) sem fela í sér hita og marbletti eða blettablæðingu undir húð sem getur litið út eins og rauðar doppur á stærð við tituprjónsodd, með eða án óútskýrðrar feikilegrar þreytu, ringlunar, gulgunar húðar eða augna (gulu) (sjá kafla 4, „Hugsanlegar aukaverkanir“).
- Ef þú skerð þig eða meiðir getur verið að blæðingin verði lengur en venjulega að stöðvast. Þetta tengist því hvernig lyfið verkar þar sem það hindrar myndun blóðkekkja. Venjulega þarf ekki að hafa áhyggjur af þessu ef um minni háttar skurði eða meiðsl er að ræða eins og t.d. þegar þú skerð þig við rakstur. Hafðu þó strax samband við lækinn ef þú hefur áhyggjur af blæðingunum (sjá kafla 4, Hugsanlegar aukaverkanir).
- Læknirinn gæti sent þig í blóðrannsókn.

Börn og unglingar

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

Notkun annarra lyfja samhliða Zyllt

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

Sum önnur lyf geta haft áhrif á notkun Zyllt 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 þess að minnka blóðstorknun,
 - bólgueyðandi gigtarlyf, venjulega notuð til þess að meðhöndla sársauka og/eða bólgusjúkdóma 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,
 - sérhækan serótónín-endurupptökuehil (SSRI) (þar á meðal, en ekki einskorðað við fluoxetin og fluvoxamin), lyf sem eru vanalega notuð við þunglyndi,
 - rífampicín (notað við alvarlegum sýkingum),

- omeprazol eða esomeprazol, lyf við óþægindum í maga,
- fluconazol eða voriconazol, lyf við sveppasýkingum,
- efavirenz, eða önnur andretróveirulyf (notuð til meðferðar á HIV sýkingu),
- carbamazepín, lyf við sumum tegundum flogaveiki,
- moclobemid, lyf við þunglyndi,
- repaglíníð, lyf við sykursýki,
- paclitaxel, lyf við krabbameini,
- ópíóíða þegar þú ert í meðferð með klópidógreli. Þú skalt láta lækinn vita áður en ópíóíðum er ávísað (notað við verulegum verkjum),
- rosuvastatín (notað til að lækka kólesteról-gildi).

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

Notkun Zyllt með mat eða drykk

Zyllt má taka með eða án matar.

Meðganga og brjóstgjöf

Helst ætti ekki að taka þetta lyf á meðgöngu.

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

Konur sem hafa barn á brjósti mega ekki nota lyfið.

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

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

Akstur og notkun véla

Ólíklegt er að Zyllt hafi áhrif á hæfni þína til aksturs eða notkunar véla.

Zyllt inniheldur mjólkursykur

Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

3. Hvernig nota á Zyllt

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

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

Ef þú hefur fundið fyrir verulegum verk fyrir brjósti (hvikul hjartaöng eða hjartaáfall) getur verið að lækinn gefi þér 300 mg eða 600 mg af Zyllt (fjórar eða átta 75 mg töflur) í eitt skipti við upphaf meðferðar. Eftir það er ráðlagður skammtur ein 75 mg tafla af Zyllt á sólarhring eins og lýst er hér að framan.

Ef þú hefur fengið einkenni heilablóðfalls sem hverfa á skömmum tíma (einnig þekkt sem skammvinnu blóðþurrðarkast) eða minniháttar heilablóðþurrð, gæti lækinn gefið þér 300 mg af Zyllt (fjórar 75 mg töflur) einu sinni í byrjun meðferðar. Eftir það er ráðlagður skammtur ein 75 mg tafla af Zyllt á sólarhring, eins og lýst er hér á undan ásamt acetylsalicylsýru í 3 vikur. Eftir það ávísar lækinn annaðhvort Zyllt eingöngu eða acetylsalicylsýru eingöngu.

Þú skalt taka Zyllt meðan læknirinn heldur áfram að ávísa því.

Ef tekinn er stærri skammtur af Zyllt en mælt er fyrir um

Hafðu samband við lækninn eða næsta sjúkrahús vegna aukinnar blæðingarhættu.

Ef gleymist að taka Zyllt

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

Ef hætt er að nota Zyllt

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

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

4. Hugsanlegar aukaverkanir

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

Hafðu tafarlaust samband við lækninn 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 tíuprjónsodd 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.

Algengasta aukaverkunin sem tilkynnt hefur verið um vegna Zyllt er blæðing.

Blæðing getur komið fyrir sem blæðing í maga eða þörmum, mar, margúll (óvenjuleg blæðing eða marblettir undir húðinni), blóðnasir, blóð í þvagi. Í stöku tilvikum hefur einnig verið tilkynnt um blæðingu í auga, höfði, í lungum eða liðum.

Ef þú færð langvinnar blæðingar þegar þú tekur Zyllt

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 eða við rakstur. Hafðu þó strax samband við lækninn 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, 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, verulegur kviðverkur, með eða án bakverks; hiti, öndunarörðugleikar, stundum með hósta; útbreidd ofnæmisviðbrögð (t.d. almenn hitatilfinning sem fylgir skyndileg almenn vanlíðan sem endar með yfirliði), þroti í munni, blöðrur á húð, húðofnæmi, særindi í munni (munnbólga) lækkun blóðþrýstings, ringlun, ofskynjanir, liðverkir, vöðvaverkir, breytt bragðskyn eða bragðleysi.

Aukaverkanir þar sem tíðni er ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum): Ofnæmisviðbrögð með verkjum fyrir brjósti eða í kvið, þrálát einkenni lágs blóðsykurs.

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

Tilkynning aukaverkana

Látið lækningin 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 Zyllt

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 í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka og ljósi.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir 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

Zyllt inniheldur

- Virka innihaldsefnið er klópídógreli. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 75 mg af klópídógreli (sem hýdrógensúlfat).
- Önnur innihaldsefni eru laktósi (mjólkursykur) (sjá kafla 2, „Zyllt inniheldur mjólkursykur“), örkristallaður sellulósi, forhleypt maíssterkja, makrógól 6000, hert laxerolía í töflukjarna og hýprómellósi (E464), títantvíoxíð (E171), rautt járnnoxíð (E172), talkúm og própýlenglýkol í filmuhúðinni.

Lýsing á útliti Zyllt og pakkningastærðir

Filmuhúðuðu töflurnar eru bleikar, kringlóttar og örlítið kúptar.

Fáanlegar eru öskjur sem innihalda 7, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90 og 100 filmuhúðaðar töflur í þynnum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Markaðsleyfishafi:

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slóvenía

Framleiðandi:

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slóvenía

KRKA-POLSKA Sp. z o.o., ul. Równoległa 5, 02-235 Warszawa, Pólland

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

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.
Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

България

KPKA България ЕООД
Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.
Tel: + 420 (0) 221 115 150

Danmark

KRKA Sverige AB
Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Deutschland

TAD Pharma GmbH
Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal
Tel: + 372 (0)6 671 658

Ελλάδα

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ
Τηλ: + 30 2100101613

España

KRKA Farmacéutica, S.L.
Tel: + 34 911 61 03 80

France

KRKA France Eurl
Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Hrvatska

KRKA – FARMA d.o.o.
Tel: + 385 1 6312 100

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 413 3710

Ísland

LYFIS ehf.
Sími: + 354 534 3500

Italia

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.
Tel: + 39 02 3300 8841

Κύπρος

Lietuva

UAB KRKA Lietuva
Tel: + 370 5 236 27 40

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.
Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.
Tel.: + 36 (1) 355 8490

Malta

E. J. Busuttil Ltd.
Tel: + 356 21 445 885

Nederland

KRKA Belgium, SA.
Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Norge

KRKA Sverige AB
Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien
Tel: + 43 (0)1 66 24 300

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 573 7500

Portugal

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.
Tel: + 351 (0)21 46 43 650

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest
Tel: + 4 021 310 66 05

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto
Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Slovenská republika

KRKA Slovensko, s.r.o.
Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland

KRKA Finland Oy
Puh/Tel: +358 20 754 5330

Sverige

KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED
Τηλ: + 357 24 651 882

KRKA Sverige AB
Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Latvija
KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

United Kingdom (Northern Ireland)
KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 413 3710

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.

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