

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Clopidogrel Actavis 75 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 97,86 mg af klópídógreli hýdrógen súlfati sem samsvarar 75 mg af klópídógreli.

Hjálparefni: Hver tafla inniheldur 78,14 mg af vatnsfríum mjólkursykri og 0,29 mg af lesitíni (inniheldur sojaolíu) (E322).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Bleik, 9 mm kringlótt, kúpt, filmuhúðuð tafla, áletruð „I“ á annarri hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Klópídógreli er ætlað fullorðnum til að koma í veg fyrir æðastíflur hjá:

- Sjúklingum með hjartadrep (frá nokkrum dögum og allt að 35 dögum), heilablóðþurrð (frá 7 dögum og allt að 6 mánuðum) eða staðfestan sjúkdóm í útlægum slagæðum.

Vinsamlegast lesið kafla 5.1 fyrir frekari upplýsingar.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

- Fullorðnir og aldraðir

Klópídógreli á að gefa í einum 75 mg skammti á dag, með eða án matar.

- Lyfjaerfðafræði
Minnkuð viðbrögð við klópídógreli hafa verið tengd einstaklingum með lítil umbrot CYP2C19. Kjörskammtar fyrir einstaklinga með lítil umbrot hafa enn ekki verið ákvarðaðir (sjá kafla 5.2).
- Börn og unglingar
Öryggi og verkun klópídógrels hjá börnum og unglingum hefur ekki verið staðfest.
- Skert nýrnastarfsemi
Reynsla er takmörkuð af notkun lyfsins hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).
- Skert lifrarstarfsemi
Takmörkuð reynsla er af notkun lyfsins hjá sjúklingum með í meðallagi skerta lifrarstarfsemi sem hugsanlega hafa blæðingarhneigð (sjá kafla 4.4).

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu, sojaólíu, jarðhnetuolíu eða einhverju hjálparefnanna.
- Verulega skert lifrarstarfsemi.
- Virk blæðing vegna sjúkdóms t.d. magasárs eða blæðingar innan höfuðkúpu.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Blæðingar og blóðsjúkdómar

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

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

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

Purpuri með segamyndun og fækkun blóðflagna (TTP)

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

Nýleg heilablóðþurrð (ischaemic stroke)

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

Cýtókróm P450 2C19 (CYP2C19)

Lyfjaerfðafræði: Samkvæmt birtum gögnum eru sjúklingar með erfðafræðilega skerta CYP2C19 virkni með lægri styrk af virka umbrotsefni klópidógreis í blóði og minnkuð blóðsegahemlandi viðbrögð og hafa almennt hærri tíðni af hjarta- og æðatilfellum í kjölfar hjartadreps heldur en sjúklingar með eðlilega CYP2C19 virkni (sjá kafla 5.2).

Þar sem klópidógrel umbrotnar yfir í virka umbrotsefnið að hluta til fyrir tilstilli CYP2C19, má búast við að notkun lyfja sem hamla virkni þessa ensíms valdi lægri þéttni virks umbrotsefnis klópidógreis. Klínísk þýðing þessarar milliverkunar er óljós. Sem varúðarráðstöfun er því ekki mælt með samhliða notkun lyfja sem hamla CYP2C19 (sjá lista yfir lyf sem hamla CYP2C19 í kafla 4.5, sjá einnig kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

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

Skert lifrarstarfsemi

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

Lyfið inniheldur mjólkursykur. Sjúklingar með galaktósaóþol, laktasaskort eða vanfrásog glúkósa-galaktósa, sem eru mjög sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki nota lyfið.

Lesitín

Sé sjúklingur með ofnæmi fyrir jarðhnetum eða soja á ekki að nota þetta lyf.

Töfluglasið inniheldur þurrkhyliki sem ekki má gleypa.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Segavarnarlyf til inntöku: Samhliða gjöf klópidógreis og segavarnarlyfja til inntöku er ekki ráðlögð þar sem það getur valdið því að blæðing verði meiri (sjá kafla 4.4).

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

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

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

Segaleysandi lyf: Öryggi notkunar klópidógreis samhliða segaleysandi lyfjum sem eru eða eru ekki fibrínsértæk og heparínur var metin hjá sjúklingum með brátt hjartadrep. Tíðni klínískt marktækra blæðinga var svipuð og þegar segaleysandi lyf og heparín eru notuð samhliða acetylsalicýlsýru (sjá kafla 4.8).

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

Önnur samhliða meðferð:

Þar sem klópidógrel er umbrotið í virka umbrotsefnið að hluta með CYP2C19 má búast við að notkun lyfja sem hamla virkni þessa ensíms leiði til skerts lyfjastyrks af virku niðurbrotsefni klópidógreis. Óvíst er hvort þessi milliverkun hafi klíníska þýðingu. Sem varúðarráðstöfun er því ekki mælt með samhliða notkun lyfja sem hamla CYP2C19 (sjá kafla 4.4 og 5.2).

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

Prótónpumpuþemlar: Í klínískri víxlrannsókn var klópidógrei (í 300 mg hleðsluskammti og síðan 75 mg/sólarhring) gefið eitt sér og með omeprazoli (80 mg gefin samtímis klópidógrei) í 5 sólarhringa.

Útsetning fyrir virku umbrotsefni klópidógreis minnkaði um 45% (á 1. degi) og 40% (á 5. degi) þegar klópidógrei og omeprazol voru gefin samtímis. Meðalhömlun á samloðun blóðflagna (IPA) með 5 µM af ADP minnkaði um 39% (24 klst.) og um 21% (á 5. degi) þegar klópidógrei og omeprazol voru gefin samtímis. Sýnt var fram á í annarri rannsókn að þó svo að 12 klst. líði á milli gjafar klópidógreis og omeprazols hafði það ekki áhrif á milliverkunina, sem skýrist að öllum líkindum af hamlandi áhrifum omeprazols á CYP2C19. Búast má við að esomeprazol milliverki á svipaðan hátt við klópidógrei. Skýrt hefur verið frá ósamkvæmum upplýsingum um klínískar vísbendingar varðandi þessa lyfjahvarfa/lyfhrifa milliverkun með tilliti til alvarlegra tilvika hjarta- og æðasjúkdóma bæði úr áhorfsrannsóknnum (observational studies) og klínískum rannsóknum. Sem varúðarráðstöfun er því ekki mælt með samhliða notkun klópidógreis og omeprazols eða esomeprazols (sjá kafla 4.4). Endanleg gögn um lyfhrifamilliverkun klópidógreis og annarra prótónpumpuþemla eru ekki fyrirbyggjandi.

Engin gögn liggja fyrir um að önnur lyf sem draga úr magasýru svo sem H₂-blokkar (nema címetidín sem er CYP2C19 hemill) eða sýrubindandi lyf hafi áhrif á verkun klópidógreis við að hindra blóðflagnasamloðun.

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

Lyfjahvörf digoxíns og teófýllíns héldust óbreytt samhliða gjöf klópidógreis. Sýrubindandi lyf drógu ekki úr frásogi klópidógreis.

Niðurstöður úr rannsóknum með lifrarfrymisögnum úr mönnum benda til þess að karboxýlsýru umbrotsefni klópidógreis geti hindrað virkni cýtókróms P₄₅₀ 2C9. Þetta gæti hugsanlega leitt til aukinnar plasmáþétti lyfja s.s. fenýtóíns og tolbutamíðs og bólgueyðandi gigtarlyfja sem eru umbrotin af cýtókróm P₄₅₀ 2C9. Upplýsingar úr CAPRIE rannsókninni benda til þess að fenýtóin og tolbutamíð megi gefa samhliða klópidógrei án áhættu.

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

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

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

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

Ekki er vitað hvort klópidógrei skilst út í brjóstamjólk kvenna. Rannsóknir á dýrum hafa sýnt að klópidógrei skilst út í brjóstamjólk. Sem varúðarráðstöfun á ekki að halda áfram brjóstgjöf meðan á klópidógrei meðferð stendur.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

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

4.8 Aukaverkanir

Klópídógrél hefur verið metið m.t.t. öryggis hjá rúmlega 42.000 sjúklingum, sem hafa tekið þátt í klínískum rannsóknum, þ.á m. voru meira en 9.000 sjúklingar meðhöndlaðir í 1 ár eða lengur. Hér á eftir er fjallað um aukaverkanir, sem hafa klíníska þýðingu og komu fram í CAPRIE, CURE, CLARITY og COMMIT rannsóknunum. Þegar á heildina er litið þoldist klópídógrél 75 mg/dag sambærilegt við acetýlsalicýlsýru 325 mg/dag í CAPRIE rannsókninni, óháð aldri, kyni og kynþætti. Til viðbótar við aukaverkanir sem komu fram í klínískum rannsóknum, hefur verið greint frá aukaverkanatilkynningum eftir markaðssetningu.

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

Hjá sjúklingum sem fengu annað hvort klópídógrél eða acetýlsalicýlsýru í CAPRIE rannsókninni var heildartíðni blæðinga 9,3%. Tíðni alvarlegra tilvika var 1,4% fyrir klópídógrél og 1,6% fyrir acetýlsalicýlsýru.

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

Hjá sjúklingum sem voru ennþá á meðferð innan fimm daga fyrir hjáveituaðgerðina, var tíðni þessara aukaverkana 9,6% fyrir klópídógrél + acetýlsalicýlsýru og 6,3% fyrir lyfleysu + acetýlsalicýlsýru.

Í CLARITY rannsókninni jókst tíðni blæðinga almennt hjá þeim sem fengu klópídógrél + acetýlsalicýlsýru (17,4%) samanborið við þá sem fengu lyfleysu + acetýlsalicýlsýru (12,9%). Tíðni meiriháttar blæðinga var svipuð hjá hópunum (1,3% hjá þeim sem fengu klópídógrél + acetýlsalicýlsýru samanborið við 1,1% hjá þeim sem fengu lyfleysu + acetýlsalicýlsýru). Tíðni blæðinga var svipuð hjá sjúklingum sem flokkaðir voru í undirhópa og skilgreindir voru samkvæmt einkennum í upphafi og tegund fibrínleysandi meðferðar eða heparínmeðferðar.

Í COMMIT rannsókninni var heildarhlutfall meiriháttar blæðinga sem ekki voru heilablæðingar og heilablæðinga lágt og svipað í báðum hópunum (0,6% hjá þeim sem fengu í klópídógrél + acetýlsalicýlsýru samanborið við 0,5% hjá þeim, sem fengu lyfleysu + acetýlsalicýlsýru).

Aukaverkanir sem komu annað hvort fram í klínískum rannsóknum eða greint var frá með aukaverkanatilkynningum, eru taldar upp í töflunni hér fyrir neðan. Tíðni þeirra er skilgreind með eftirfarandi flokkun:

Algengar ($\geq 1/100$ til $<1/10$)

Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $<1/100$)

Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $<1/1.000$)

Koma örsjaldan fyrir ($<1/10.000$).

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Líffæraflokkur	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir
Blóð og eitlar		Blóðflagnafæð, hvítfrumnafæð, eósínfíklafjöld	Daufkyrninga fæð þ.m.t. veruleg daufkyrninga fæð	Húðblæðingar með segamyndun og fækkun blóðflagna (TTP) (sjá kafla 4.4), vanmyndunarblóðleysi, blóðfrumnafæð, kyrningahrap, alvarleg blóðflagnafæð, kyrningafæð, blóðleysi
Ónæmiskerfi				Sermissótt, bráðaofnæmislík viðbrögð
Geðræn vandamál				Ofskynjanir, rugl
Taugakerfi		Blæðingar innan höfuðkúpu (sem í sumum tilvikum leiddi til dauða), höfuðverkur, náladofi, sundl		Truflun á bragðskyni
Augu		Augnblæðingar (í táru, augum, sjónu)		
Eyru og vöndurhús			Svimi	
Æðar	Margúll			Alvarlegar blæðingar, blæðingar frá sárum eftir skurðaðgerð, æðabólga, lágur blóðþrýstingur
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Blóðnasir			Blæðingar í öndunarvegi (blóðhósti, lungnablæðingar), berkjukrampi, millivefslungnabólga
Meltingarfæri	Blæðingar í meltingarfærum, niðurgangur, kviðverkir, meltingartruflanir	Maga- og skeifugarnarsár, magabólga, uppköst, ógleði, hægðatregða, uppþemba	Blæðingar aftan skínu	Blæðing í meltingarfærum og blæðingar aftan skínu (sem í sumum tilvikum leiddi til dauða), brisbólga, ristilbólga (þar með talið sáraristilbólga og eitilfrumuristilbólga), munnbólga
Lifur og gall				Bráð lifrabíllun, lifrabólga, óeðlileg lifrarpróf

Líffæraflokkur	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir
Húð og undirhúð	Mar	Útbrot, kláði, húðblæðingar (purpuri)		Blöðruhúðbólga (drep í húðþekju, Stevens Johnson heilkenni, regnbogaroðasótt), ofsabjúgur, roðapota-útbrot, ofsakláði, exem, flatskæningur (lichen planus)
Stoðkerfi og stoðvefur				Blæðingar í stoðkerfi (blæðingar í liði), liðbólgur, liðverkir, vöðvaverkir.
Nýru og þvaggfæri		Blóðmiga		Nýrnahnoðrabólga, hækkað kreatínín í blóði
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Blæðing á stungustað			Hiti
Rannsóknar-niðurstöður		Lengdur blæðingartími, fækkun daufkyrninga og fækkun blóðflagna		

4.9 Ofskömmtnun

Ofskömmtnun klópidógræls getur leitt til lengingar á blæðingartíma og þeirra afleiðinga sem slíkt hefur á blæðingar. Íhuga skal viðeigandi meðferð ef blæðingar eiga sér stað.

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

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

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

Klópidógræll er forlyf, en eitt umbrotsefna þess er hemill á blóðflagnasamloðun.

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

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

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

Öryggi og virkni klópidógreis hafa verið metin í 4 tvíblindum rannsóknum með meira en 80.000 sjúklingum: Í CAPRIE rannsókninni þar sem klópidógrei var borið saman við acetylsalicylsýru og í CURE, CLARITY og COMMIT rannsóknunum þar sem klópidógrei var borið saman við lyfleysu, en bæði lyfin voru gefin samhliða acetylsalicylsýru og annarri hefðbundinni meðferð.

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

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

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

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

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

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

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

Dreifing

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

Umbrot

Klópídógrrel umbrotnar að mestu leyti í lifrinni. *In vitro* og *in vivo* umbrotnar klópídógrrel 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 cytókróm P450 ensímum. Klópídógrrel umbrotnar fyrst í 2-oxó-klópídógrrel millistigsumbrotsefni.

Áframhaldandi umbrot 2-oxó-klópídógrrel millistigsumbrotsefnisins leiðir til myndunar virka umbrotsefnisins sem er tíól-afleiða af klópídógrreli. *In vitro* er þessu umbrotsferli miðlað af CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 og CYP2B6. Virka tíól-umbrotsefnið, sem hefur verið einangrað *in vitro*, binst hratt og óafturkræft við viðtaka blóðflagna og hamlar því samloðun blóðflagna.

Útskilnaður

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

Lyfjaerfðafræði

Nokkur breytileg CYP450 ensím virkja klópídógrrel. CYP2C19 stuðlar að myndun bæði virka umbrotsefnisins og millistigsumbrotsefnisins 2-oxó-klópídógrrels. Lyfhrif virks umbrotsefnis klópídógrrels sem og hamlandi áhrif þess á blóðflögur, skv. *ex vivo* blóðsegaprófi eru breytileg eftir CYP2C19 arfgerð. CYP2C19*1 samsætan veldur fullkomlega virkum umbrotum, en CYP2C19*2 og CYP2C19*3 samsæturnar valda skertum umbrotum. CYP2C19*2 og CYP2C19*3 samsæturnar eru 85% af samsætum með skerta virkni hjá hvítum mönnum og 99% hjá Asúbúum. Aðrar samsætur sem tengjast skertum umbrotum eru m.a. CYP2C19*4, *5, *6, *7, og *8 en þær eru almennt sjaldgæfari. Í töflunni hér á eftir er birt tíðni algengra CYP2C19 svipgerða og arfgerða.

Tíðni CYP2C19 svipgerða og arfgerða

	Tíðni (%)		
	Hvítir (n=1356)	Svartir (n=966)	Kínverjar (n=573)
Mikil umbrot: CYP2C19*1/*1	74	66	38
Umbrot í meðallagi: CYP2C19*1/*2 eða *1/*3	26	29	50
Lítill umbrot: CYP2C19*2/*2, *2/*3 eða *3/*3	2	4	14

Hingað til hafa áhrif CYP2C19 arfgerðar á lyfhrif virks umbrotsefnis klópídógrrels verið metin hjá 227 einstaklingum í 7 birtum rannsóknum. Skert CYP2C19 umbrot, hjá einstaklingum með umbrot í meðallagi eða lítill umbrot, lækkuðu C_{max} og AUC virka umbrotsefnisins um 30-50% í kjölfar 300 mg eða 600 mg hleðsluskammta og 75 mg viðhaldskammta. Minni útsetning fyrir virku umbrotsefni leiðir til minni hömlunar blóðflagna eða aukinnar virkni þeirra blóðflagna sem ekki verða fyrir áhrifum. Hingað til hefur minni blóðsegahemlandi viðbrögðum við klópídógrreli verið lýst hjá einstaklingum með umbrot í meðallagi eða lítill, í 21 birtri rannsókn með 4.520 einstaklingum. Hlutfallslegur munur á blóðsegahemlandi viðbrögðum milli arfgerðarhópa er breytilegur milli rannsókna en það fer eftir þeim aðferðum sem notaðar voru til að meta viðbrögðin, en hann er yfirleitt meiri en 30%.

Tengslin milli CYP2C19 arfgerðar og árangurs klópídógrrel meðferðar voru metin eftir á, með greiningu á 2 klínískum rannsóknum (undirrannsókn CLARITY [n=465] og TRITON-TIMI 38 [n=1.477]) og 5 rannsóknum á skilgreindum rannsóknarhópum (cohort) (n=6.489 í heild). Í CLARITY og einni af rannsóknunum á skilgreindu hópnum (n=765; Trenk) var ekki marktækur munur á hjarta- og æðatilfellum eftir arfgerðum. Í TRITON-TIMI 38 og þremur af rannsóknunum á skilgreindu hópnum (n=3.516; Collet, Sibbing, Giusti), höfðu sjúklingar með skert umbrot (í meðallagi og lítill, samanlagt) hærri tíðni hjarta- og æðatilfella (dauði, hjartadrep og heillaslag) eða segamyndunar í stoðneti, en sjúklingar með mikil umbrot. Í fimmtu rannsókninni á skilgreindu rannsóknarhópnum (n=2.208; Simon) sást hærri tíðni eingöngu hjá einstaklingum með lítill umbrot.

Lyfjaerfðafræðileg próf geta greint arfgerðir tengdar breytileika í CYP2C19 virkni.

Erfðafræðileg afbrigði geta verið til af öðrum CYP450 ensímum, sem hafa áhrif á getu til að mynda virkt umbrotsefni klópídógreis.

Sérstakir hópar

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

Skert nýrnastarfsemi

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

Skert lifrastarfsemi

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

Kynþáttur

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

5.3 Forklínískar upplýsingar

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

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

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

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

Klópídógrei hafði engin áhrif á frjósemi hjá karl- eða kvenkyns rottum og olli ekki vansköpun hvorki hjá rottum né kaninum. Þegar klópídógrei var gefið mjólkandi rottum olli það vægri seinkun á þroska afkvæmisins. Sértekar lyfjahvarfarannsóknir framkvæmdar með geislamerktu klópídógrei hafa sýnt að upphafsefnið eða umbrotsefni þess eru skilin út í mjólk. Því er ekki hægt að útiloka bein áhrif (væg eitrun) eða óbein áhrif (vont bragð af mjólkinni).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Kjarni:

Vatnsfrír laktósi
Örkristallaður sellulósi
Krospóvídón, gerð A
Glýseról díbehenat
Talkúm

Húðun:

Pólývínýl alkóhól
Talkúm
Makrógól 3350
Lesítín (sojaolífa) (E322)
Títan tvíoxíð (E171)
Rautt járnnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

PVC/PE/PVDC-ál þynnupakkningar: 1 ár.
Ál/ál þynnupakkningar og töfluglös: 3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

PVC/PE/PVDC-ál þynnupakkningar: Geymið ekki við hærri hita en 25°C.
Ál/ál þynnupakkningar og töfluglös: Geymið ekki við hærri hita en 30°C.

6.5 Gerð íláts og innihald

PVC/PE/PVDC-ál eða ál/ál þynnupakkningar. Töfluglös (HDPE) með smelluloki (LDPE) með innsigli og þurrkefni (kísilgel).

Pakkningastærðir:

Þynnupakkningar: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90 og 100 töflur.
Töfluglös: 100 töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Actavis Group PTC ehf
Reykjavíkurvegi 76-78
220 Hafnarfjörður
Sími 550 3300, actavis@actavis.is

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

IS/1/09/034/01

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 16. nóvember 2009.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

14. janúar 2011.

Ítarlegar upplýsingar um þetta lyf eru birtar á <http://www.serlyfjaskra.is>