

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Clopidogrel Acino Pharma 75 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 75 mg klopidogrel (som besilat).

Hjälpämnen: varje filmdragerad tablett innehåller 3,80 mg hydrerad ricinolja.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Vita till benvita, marmorerade, runda och bikonvexa filmdragerade tabletter.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Klopidogrel är indicerad hos vuxna för förebyggande behandling av aterotrombotiska händelser hos:

- Patienter med hjärtinfarkt (från några få dagar till mindre än 35 dagar), ischemisk stroke (från 7 dagar till mindre än 6 månader) eller etablerad perifer arteriell sjukdom.

För ytterligare information hänvisas till avsnitt 5.1.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

- Vuxna och äldre
Klopidogrel skall ges en gång dagligen i dosen 75 mg.

Om en dos glöms bort:

- Inom mindre än 12 timmar efter ordinarie doseringstillfälle: patienterna skall ta dosen omedelbart och sedan ta nästa dos på ordinarie doseringstillfälle.
 - Mer än 12 timmar: patienterna skall ta nästa dos vid ordinarie doseringstillfälle och skall inte dubblera dosen.
- **Pediatrik population**
Klopidogrel ska inte användas av barn på grund av effektmässiga skäl (se avsnitt 5.1).
 - **Nedsatt njurfunktion**
Behandlingserfarenheten är begränsad för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4).
 - **Nedsatt leverfunktion**
Behandlingserfarenheten är begränsad för patienter med måttlig leversjukdom som kan ha ökad blödningsbenägenhet (se avsnitt 4.4).

Administreringsätt

Oral användning.

Plavix kan ges med eller utan föda.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.
- Allvarlig nedsättning av leverfunktionen.
- Aktiv patologisk blödning som t ex peptiskt ulcus eller intrakraniell blödning.

4.4 Varningar och försiktighet

Blödningar och hematologiska störningar

På grund av risken för blödningar och hematologiska biverkningar, bör bestämning av antalet blodkroppar och/eller annan lämplig undersökning övervägas omedelbart när kliniska symtom som tyder på blödning uppkommer under behandlingen (se avsnitt 4.8). I likhet med andra trombocythämmande läkemedel bör klopidogrel användas med försiktighet hos patienter som kan ha ökad blödningsrisk i samband med trauma, kirurgiska ingrepp eller andra sjukliga tillstånd och för patienter som behandlas med ASA, heparin, glykoprotein IIb/IIIa-hämmare eller icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) inklusive COX-2-hämmare. Patienterna bör noggrant följas med avseende på tecken på blödning inkluderat ockult blödning, särskilt under de första behandlingsveckorna. På grund av risken för ökad blödning, rekommenderas inte samtidig behandling med klopidogrel och orala trombocythämmande läkemedel (se avsnitt 4.5).

Hos patienter som skall genomgå elektiva kirurgiska ingrepp och där inverkan på trombocyttaggregation för tillfället inte är önskvärd, bör behandling med klopidogrel sättas ut 7 dagar före operation. Patienter bör informera läkare och tandläkare om att de använder klopidogrel före planering av kirurgiska ingrepp och innan nya läkemedel tas i användning. Klopidogrel förlänger blödningstiden och bör användas med försiktighet till patienter som har tillstånd med blödningsbenägenhet (särskilt gastrointestinala och intraokulära).

Patienterna bör informeras att det kan ta längre tid än normalt att stoppa blödning när de använder klopidogrel, och att de bör informera sin egen läkare om varje ovanlig blödning (lokalisering eller varaktighet).

Trombotisk Trombocytopen Purpura (TTP)

I mycket sällsynta fall har Trombotisk Trombocytopen Purpura (TTP) rapporterats vid behandling med klopidogrel, ibland kort efter läkemedlets insättande. TTP karakteriseras av trombocytopeni och mikroangiopatisk hemolytisk anemi associerad antingen med neurologiska fynd, njursvikt eller feber. TTP är ett potentiellt dödligt tillstånd som kräver snabbt insättande av behandling inklusive plasmaferes.

Nyligen genomgången ischemisk stroke

Med hänsyn till avsaknaden av data, kan klopidogrel inte rekommenderas under de första 7 dagarna efter akut ischemisk stroke.

Cytokrom P450 2C19 (CYP2C19)

Farmakogenetik: Hos långsamma CYP2C19-metaboliserare bildar klopidogrel, vid rekommenderade doser, mindre av den aktiva metaboliten av klopidogrel och har mindre effekt på trombocytfunktion. Det finns tester som identifierar patienters CYP2C19-genotyp.

Eftersom klopidogrel metaboliseras till sin aktiva metabolit delvis av CYP2C19, kan läkemedel som hämmar aktiviteten hos detta enzym förväntas resultera i minskade läkemedelsnivåer av klopidogrels aktiva metabolit. Den kliniska relevansen för denna interaktion är oklar. Som en försiktighetsåtgärd bör man avråda från samtidig användning av kraftiga eller måttliga hämmare av CYP2C19 (se avsnitt 4.5 för en lista på CYP2C19-hämmare, se även avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Klinisk erfarenhet av klopidogrel är begränsad för patienter med nedsatt njurfunktion. Klopidogrel bör därför användas med försiktighet till denna grupp av patienter (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion

Erfarenheten är begränsad för patienter med måttlig leversjukdom som kan ha ökad blödningsbenägenhet. Klopido­grel bör därför användas med försiktighet hos denna population (se avsnitt 4.2).

Hjälpämnen

Clopidogrel Acino Pharma innehåller hydrerad ricinolja som kan ge magbesvär och diarré.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Oraltrombocythämmande läkemedel: På grund av risken för ökad blödning, rekommenderas inte samtidig behandling med klopido­grel och orala trombocythämmande läkemedel (se avsnitt 4.4). Även om administrering av klopido­grel 75 mg/dag inte ändrade S-warfarins farmakokinetik eller INR (International Normalised Ratio) hos patienter som erhö­ll långtidsbehandling med warfarin, ökar samtidig administrering av klopido­grel och warfarin blödningsrisken på grund av oberoende effekter på homeostasen.

Glykoprotein IIb/IIIa-hämmare: Klopido­grel bör användas med försiktighet hos patienter som samtidigt behandlas med glykoprotein IIb/IIIa-hämmare (se avsnitt 4.4).

Acetylsalicylsyra (ASA): ASA påverkade inte på klopido­grelmedierad hämning av ADP-inducerad trombocytaggregation, men klopido­grel förstärkte effekten av ASA på kollageninducerad trombocytaggregation. Samtidig administrering av 500 mg ASA 2 gånger dagligen under en dag ökade dock inte signifikant den förlängning av blödningstiden som inducerades av klopido­grel. En farmakodynamisk interaktion mellan klopido­grel och acetylsalicylsyra är möjlig, med ökad blödningsrisk som följd. Försiktighet bör därför iakttagas vid samtidig behandling (se avsnitt 4.4).

Heparin: I en klinisk prövning på friska försökspersoner medförde klopido­grel inte att heparindosen behövde ändras eller att effekten av heparin på koagulationen påverkades. Samtidig administrering av heparin hade ingen effekt på hämning av trombocytaggregation inducerad av klopido­grel. En farmakodynamisk interaktion mellan klopido­grel och heparin är möjlig, med ökad blödningsrisk som följd. Försiktighet bör därför iakttagas vid samtidig behandling (se avsnitt 4.4).

Trombolytika: Säkerheten vid samtidig administrering av klopido­grel, fibrin eller icke-fibrin specifika trombolytiska medel och hepariner undersöktes hos patienter med akut hjärtinfarkt. Frekvensen av kliniskt signifikant blödning var jämförbar med vad som ses när trombolytiska medel och heparin ges samtidigt med ASA (se avsnitt 4.8).

NSAID: I en klinisk prövning på friska försökspersoner ökade ockult gastrointestinal blodförlust vid samtidig administrering av klopido­grel och naproxen. Avsaknad av interaktionsstudier med andra NSAID-preparat gör det emellertid för närvarande oklart om det föreligger ökad risk för gastrointestinal blödning med alla NSAID-preparat. Samtidigt intag av NSAID inklusive COX-2-hämmare och klopido­grel bör därför ske med försiktighet (se avsnitt 4.4).

Annan samtidig behandling:

Eftersom klopido­grel metaboliseras till sin aktiva metabolit delvis av CYP2C19 kan läkemedel som hämmar aktiviteten hos detta enzym förväntas leda till minskade läkemedelsnivåer av klopido­grels aktiva metabolit. Den kliniska relevansen för denna interaktion är oklar. Som en försiktighetsåtgärd bör man avråda från samtidig användning av kraftiga eller måttliga hämmare av CYP2C19 (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Läkemedel som hämmar CYP2C19 innefattar omeprazol och esomeprazol, fluvoxamin, fluoxetin, moklobemid, vorikonazol, flukonazol, ticlopidin, ciprofloxacin, cimetidin, karbamazepin, oxkarbazepin och kloramfenikol.

Protonpumpshämmare:

Omeprazol 80 mg en gång dagligen administrerat antingen samtidigt med klopidogrel eller med 12 timmars mellanrum minskade exponeringen av aktiv metabolit med 45% (laddningsdos) och 40% (underhållsdos). Minskningen var kopplad till 39% (laddningsdos) och 21% (underhållsdos) minskning i trombocyttaggregationshämning. Esomeprazol förväntas ge en liknande interaktion med klopidogrel.

Motsägelsefulla data angående den kliniska relevansen av denna farmakodynamiska och farmakokinetiska interaktion när det gäller större kardiovaskulära händelser har rapporterats både från observations och kliniska studier. Som en försiktighetsåtgärd bör man avråda från samtidig användning av omeprazol eller esomeprazol (se avsnitt 4.4).

Mindre uttalad minskning i metabolitexponering har observerats med pantoprazol eller lansoprazol. Plasmakoncentrationen av aktiv metabolit minskade med 20% (laddningsdos) och 14% (underhållsdos) vid samtidig behandling med pantoprazol 80 mg en gång dagligen. Detta var kopplat till en minskning av den genomsnittliga trombocyttaggregationshämningen med 15% respektive 11%. Dessa resultat tyder på att klopidogrel kan administreras med pantoprazol.

Det finns ingen evidens för att andra läkemedel som minskar magsyra såsom H₂-blockerare (förutom cimetidin som är en CYP2C19-hämmare) eller antacida skulle interferera med klopidogrels trombocyttaggregationshämmande aktivitet.

Andra läkemedel:

Ett antal andra kliniska studier har genomförts med klopidogrel och andra läkemedel givna samtidigt för att undersöka risken för farmakodynamiska och farmakokinetiska interaktioner. Inga kliniskt signifikanta farmakodynamiska interaktioner observerades när klopidogrel användes samtidigt med atenolol, nifedipin eller både atenolol och nifedipin. Dessutom påverkades inte den farmakodynamiska aktiviteten av klopidogrel vid samtidigt intag av fenobarbital eller östrogen.

Farmakokinetiken hos digoxin eller teofyllin ändrades inte vid samtidig tillförsel av klopidogrel. Antacida påverkade inte absorptionen av klopidogrel.

Data från CAPRIE-studien visar att fenytoin och tolbutamid som metaboliseras av CYP2C9 kan ges tillsammans med klopidogrel utan säkerhetsproblem.

Förutom den specifika informationen om läkemedelsinteraktioner beskrivna ovan, har interaktionsstudier inte utförts med klopidogrel och en del läkemedel som vanligen ges till patienter med aterotrombotisk sjukdom. Patienterna som ingick i kliniska studier med klopidogrel fick emellertid en mängd olika läkemedel samtidigt inkluderat diuretika, betablockerare, ACE-hämmare, kalciumantagonister, kolesterolsänkare, kranskärlsutvidgande läkemedel, antidiabetika (inkluderat insulin), anti epileptika och GPIIb/IIIa-hämmare utan några tecken på kliniskt signifikanta ogynnsamma interaktioner.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Eftersom data saknas från behandling under graviditet, bör man som en försiktighetsåtgärd undvika att använda klopidogrel under graviditet.

Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel (se avsnitt 5.3).

Amning

Det är inte känt huruvida klopidogrelutsöndras i human bröstmjolk. Djurstudier har visat utsöndring av klopidogrel i bröstmjolk. Som en försiktighetsåtgärd bör inte amning fortsätta under behandling med klopidogrel.

Fertilitet

Klopidogrel påverkade inte fertiliteten i djurstudier.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Klopidogrel har inga eller obetydliga effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Erfarenheter från kliniska studier

Klopidogrel har utvärderats säkerhetsmässigt i 1 år eller längre. De kliniskt relevanta biverkningarna som observerats i CAPRIE-studien presenteras nedan. Klopidogrel 75 mg/dag var jämförbart med ASA 325 mg/dag i CAPRIE oberoende av ålder, kön och ras. Utöver erfarenhet från kliniska studier så har biverkningar även spontant rapporterats.

Blödning är den vanligaste biverkningen som rapporterats både i kliniska studier och i klinisk praxis där det främst har rapporterats under den första behandlingsmånaden.

Hos patienter som behandlades med antingen klopidogrel eller ASA i CAPRIE var den totala incidensen av blödning 9,3 %. Incidensen av allvarliga fall var liknande för klopidogrel och ASA.

Biverkningar som inträffade antingen under kliniska provningar eller som rapporterades spontant redovisas i tabell nedan. Frekvensen definieras enligt följande: vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanlig ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynt ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynt ($< 1/10\ 000$). Biverkningarna presenteras inom varje organsystem efter fallande allvarlighetsgrad.

Organsystem	Vanlig	Mindre vanlig	Sällsynt	Mycket sällsynt
Blodet och lymfsystemet		Trombocytopeni, leukopeni, eosinofili	Neutropeni, inklusive allvarlig neutropeni	Trombotisk Trombocytopen Purpura (TTP) (se avsnitt 4.4), aplastisk anemi, pancytopeni, agranulocytos, allvarlig trombocytopeni, granulocytopeni, anemi
Immunsystemet				Serumsjuka, anafylaktoida reaktioner
Psykiska störningar				Hallucinationer, konfusion
Centrala och perifera nervsystemet		Intrakraniell blödning (vissa fall rapporterades med dödlig utgång), huvudvärk, parestesier, svindel		Smakförändringar
Ögon		Ögonblödning (konjunktival, okulär, retinal)		
Öron och balansorgan			Vertigo	

Organsystem	Vanlig	Mindre vanlig	Sällsynt	Mycket sällsynt
Blodkärl	Hematom			Allvarig blödning, blödning i operationssår, vaskulit, hypotension
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Epistaxis			Blödning i luftvägarna (blodiga upphostningar, blödning i lungan), bronkospasm, interstitiell pneumoni
Magtarmkanalen	Gastrointestinal blödning, diarré, buksmärta, dyspepsi	Ventrikel- och duodenalsår, gastrit, kräkning, illamående, förstoppning, flatulens	Retroperitoneal blödning	Gastrointestinal och retroperitoneal blödning med dödlig utgång, pankreatit, kolit (inklusive ulcerös eller lymfocytär kolit), stomatit
Lever och gallvägar				Akut leversvikt, hepatit, onormala leverfunktionsvärden
Hud och subkutan vävnad	Blåmärken	Hudutslag, klåda, hudblödning (purpura)		Bullös dermatit (toxisk epidermal nekrolys, Stevens Johnsons syndrom, erythema multiforme), angioödem, erytematösa utslag, urtikaria, eksem, lichen planus
Muskuloskeletal a systemet och bindväv				Muskuloskeletal blödning (hemartros), artrit, atralgi, myalgi
Njurar och urinvägar		Hematuri		Glomerulonefrit, ökning av blodkreatinin
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Blödning vid punktionsstället			Feber
Undersökningar		Ökad blödningstid, minskning av neutrofiler, minskning av blodplättar		

4.9 Överdoser

Överdoser efter administrering av klopidogrel kan leda till förlängd blödningstid och efterföljande blödningsskomplikationer. Lämplig behandling bör övervägas om blödningar observeras.

Ingen antidot till klopidogrel är känd. Om snabb korrigering av den förlängda blödningstiden krävs, kan trombocytttransfusion motverka effekterna av klopidogrel.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Trombocyt aggregationshämmare medel exklusive heparin, ATC-kod: B01AC04.

Klopidogrel är en prodrug, och en av dess metaboliter är en trombocyt aggregationshämmare. Klopidogrel måste metaboliseras av CYP450-enzymerna för att bilda den aktiva metaboliten som hämmar trombocyt aggregation. Klopidogrels aktiva metabolit hämmar selektivt bindningen av adenosindifosfat (ADP) till dess trombocyt-P2Y₁₂-receptor och efterföljande ADP-medierad aktivering av glykoprotein GPIIb/IIIa-komplex, och hämmar därigenom trombocyt aggregation. Eftersom bindningen är irreversibel påverkas exponerade trombocyter för resten av sin livslängd (ungefär 7-10 dagar) och återhämtning av normal trombocytfunktion sker med en hastighet som motsvarar trombocytomsättningen. Trombocyt aggregation som inducerats av andra agonister än ADP hämmas också genom blockering av amplifieringen av trombocyt aggregering av frisatt ADP.

Eftersom den aktiva metaboliten bildas av CYP450-enzymerna, av vilka några är polymorfa eller hämmas av andra läkemedel, kommer inte alla patienter att erhålla adekvat trombocyt aggregationshämmning.

Upprepade doser om 75 mg per dag resulterade i en väsentlig hämning av ADP-inducerad trombocyt aggregation från första dagen: denna ökade progressivt och steady-state uppnåddes mellan dag 3 och dag 7. Vid steady state var den observerade graden av hämning med en dos om 75 mg per dag mellan 40 % och 60 %. Trombocyt aggregation och blödningsstid återvände gradvis till utgångsvärdena, vanligtvis inom 5 dagar efter utsättande av behandlingen.

Nyligen genomgången hjärtinfarkt, nyligen genomgången ischemisk stroke eller etablerad perifer arteriell sjukdom

I CAPRIE-studien inkluderades 19 185 patienter med ateroskleros i anamnesen i form av nyligen genomgången hjärtinfarkt (<35 dagar), nyligen genomgången ischemisk stroke (mellan 7 dagar och 6 månader) eller etablerad perifer arteriell sjukdom (PAD). Patienterna randomiserades till klopidogrel 75 mg/dag eller ASA 325 mg/dag, och följdes under 1 till 3 år. I subgruppen med hjärtinfarkt, fick de flesta patienterna ASA under de första dagarna efter den akuta hjärtinfarkten.

Klopidogrel reducerade signifikant frekvensen av nya ischemiska händelser (kombinerad slutmätpunkt: hjärtinfarkt, ischemisk stroke och vaskulär död) jämfört med ASA. Vid "intention-to-treat"-analys observerades 939 fall i klopidogrelgruppen och 1 020 fall med ASA (relativ riskreduktion (RRR) 8,7 % (95 % CI: 0,2 till 16,4 %) p=0,045), vilket motsvarar, för varje 1 000 patienter behandlade i 2 år, 10 ytterligare patienter (CI: 0 till 20), som skyddas från att uppleva en ny ischemisk attack. Analys av total mortalitet som en sekundär «end-point» visade ingen signifikant skillnad mellan klopidogrel (5,8 %) och ASA (6,0 %).

I en subgruppsanalys med avseende på bakomliggande orsak (hjärtinfarkt, ischemisk stroke och PAD) tycktes fördelen med klopidogrel störst (motsvarande statistisk signifikans vid p=0,003) hos patienter rekryterade på grund av PAD (speciellt de som också uppvisade hjärtinfarkt i anamnesen) (RRR=23,7 %; CI: 8,9 till 36,2) och svagare (ej signifikant skilt från ASA) hos strokepatienter (RRR=7,3 %; CI: -5,7 till 18,7 [p=0,258]). Hos patienter som rekryterades i prövningen enbart på grund av nyligen genomgången hjärtinfarkt, var klopidogrel numeriskt sämre, men inte statistiskt skilt från ASA (RRR=-4,0 %; CI: -22,5 till 11,7 [p=0,639]). Dessutom antydde en subgruppsanalys att fördelen av klopidogrel till patienter över 75 år var mindre än den som observerades hos patienter ≤75 år.

Då CAPRIE-studien inte var planerad för att utvärdera effekten i individuella subgrupper, är det inte klart om skillnaden i relativ riskreduktion i förhållande till underliggande orsak är verklig, eller beroende på slumpen.

Pediatrik population

I en dosupptrappingsstudie med 86 nyfödda eller spädbarn upp till 24 månaders ålder i riskzonen för trombos (PICOLO), utvärderades klopidogrel vid konsekutiva doser om 0,01, 0,1 och 0,2 mg/kg hos nyfödda och 0,15 mg/kg endast hos nyfödda. Dosen på 0,2 mg/kg uppnådde en hämning på i medel 49,3 % (5 μ M ADP-inducerad trombocyttaggregation) vilket var jämförbart med den då vuxna tar Plavix 75 mg/dag.

I en randomiserad, dubbelblind, parallellgrupps-studie (CLARINET), randomiserades 906 pediatrika patienter (nyfödda och spädbarn) med cyanotisk kongenital hjärtsjukdom lindrade med en systemisk-till-pulmonell shunt att få klopidogrel 0,2 mg/kg (n=467) eller placebo (n=439) tillsammans med samtidig bakgrundsbehandling fram till tiden för kirurgi i andra stadiet. Medeltiden mellan shunt-lindring och första administrering av studieläkemedel var 20 dagar. Ungefär 88% av patienterna erhöll samtidigt ASA (från 1 till 23 mg/kg/dag). Det var ingen signifikant skillnad mellan grupperna i den första sammansatta endpointen död, shunt-trombos eller hjärtrelaterad intervention innan 120 dagars ålder efter en händelse anedd som trombotisk (89 [19.1%] för klopidogrelgruppen och 90 [20.5%] för placebogruppen) (se avsnitt 4.2). Blödning var den mest frekvent rapporterade biverkningen i både klopidogrel- och placebogrupperna, det var emellertid ingen signifikant skillnad i blödningshastighet mellan grupperna. I långtidsuppföljningen av säkerhet av den här studien fick 26 patienter som fortfarande hade shunten kvar vid ett års ålder klopidogrel upp till 18 månaders ålder. Inga nya säkerhetsaspekter noterades under den här långtidsuppföljningen.

CLARINET- och PICOLO-prövningarna utfördes med användande av en konstituerad lösning av klopidogrel. I en studie av relativ biotillgänglighet hos vuxna, uppvisade den konstituerade lösningen av klopidogrel en liknande absorptionsomfattning och något högre absorptionshastighet av den cirkulerande (inaktiva) huvudmetaboliten jämfört med den godkända tabletten.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter enkel och upprepad oral dosering om 75 mg/dag absorberas klopidogrel snabbt. Maximala plasmakoncentrationer av oförändrat klopidogrel (ungefär 2,2-2,5 ng/ml efter en enkel 75 mg oral dos) inträffade i medeltal ungefär 45 minuter efter dosering. Absorptionen är minst 50%, baserad på i urinen utsöndrade klopidogrelmetaboliter.

Distribution

Klopidogrel och den cirkulerande (inaktiva) huvudmetaboliten binds reversibelt *in vitro* till humana plasmaproteiner (98% respektive 94%). Bindningen är ej mättnadsbar *in vitro* inom ett brett koncentrationsområde.

Metabolism

Klopidogrel metaboliseras extensivt i levern. *In vivo* och *in vitro* metaboliseras klopidogrel enligt två metabola huvudvägar: en medierad av esteraser vilken leder till hydrolys till dess inaktivakarboxylsyrederivat (85 % av cirkulerande metaboliter), och en medierad av multipla cytokrom P450. Klopidogrel metaboliseras först till en 2-oxo-klopidogrel intermediärmetabolit. Efterföljande metabolism av 2-oxo-klopidogrel intermediärmetaboliten resulterar i bildning av den aktiva metaboliten; ett thiol-derivat av klopidogrel. *In vitro* medieras den här vägen av CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 och CYP2B6. Den aktiva thiol-metaboliten som har isolerats *in vitro*, binder snabbt och irreversibelt till trombocytreceptorer, därigenom hämmande trombocyttaggregation.

C_{max} för den aktiva metaboliten är dubbelt så hög efter en singeldos på 300 mg klopidogrel (laddningsdos) som efter fyra dagar av 75 mg som underhållsdos. C_{max} inträffar ca 30 till 60 minuter efter dosering.

Elimination

Efter en oral dos av ¹⁴C-märkt klopidogrel till människa utsöndrades ungefär 50% i urinen och ungefär 46% i faeces under loppet av ett 120-timmars intervall efter intag. Efter en enkel oraldos på 75 mg har klopidogrel en halveringstid på ca 6 timmar. Halveringstiden för elimination av den cirkulerande (inaktiva) huvudmetaboliten var 8 timmar efter enstaka doser och upprepad tillförsel.

Farmakogenetik

CYP2C19 är involverat i bildningen av både den aktiva metaboliten och 2-oxo-klopidogrel intermediärmetaboliten. Farmakokinetik och trombocythämmande effekt hos den aktiva metaboliten av klopidogrel, mätt genom *ex vivo* trombocytaggregationstester, skiljer sig med avseende på CYP2C19-genotyp.

CYP2C19*1-allelen korresponderar med fullt funktionell metabolism medan CYP2C19*2- och CYP2C19*3-allelerna korresponderar med icke-funktionell metabolism. CYP2C19*2- och CYP2C19*3-allelerna svarar för majoriteten av alleler kopplade till reducerad funktion hos kaukasiska (85%) och asiatiska (99%) långsamma metaboliserare.. Andra alleler förknippade med frånvaro av eller minskad metabolism är mindre frekventa och inkluderar CYP2C19*4, *5, *6, *7, och *8. Publicerade frekvenser för genotyperna långsamma CYP2C19-är ungefär 2% hos kaukasier, 4% hos svarta och 14% hos kineser. Tester finns tillgängliga för bestämning av en patients CYP2C19-genotyp.

En cross-over studie med 40 friska individer, 10 av varje av de fyra CYP2C19 metabolismgrupperna (ultrarapida, extensiva, intermediära och långsamma), utvärderade farmakokinetik och trombocythämmande svar vid användning av 300 mg följt av 75 mg/dag och 600 mg följt av 150 mg/dag, alla i totalt 5 dagar (steady-state). Ingen påtaglig skillnad i exponering av aktiv metabolit och medelvärde för trombocytaggregationshämmning observerades mellan ultrarapida, extensiva och intermediära metaboliserare. Hos långsamma metaboliserare minskade exponeringen för aktiv metabolit med 63-71% jämfört med extensiva metaboliserare. Efter 300 mg/75 mg dosregimen minskade trombocythämmande svaret hos långsamma metaboliserare med medelvärde för trombocytaggregationshämmning (5 µM ADP) på 24 % (24 timmar) och 37% (Dag 5) jämfört med medelvärde för trombocytaggregationshämmning på 39% (24 timmar) och 58% (dag 5) hos extensiva metaboliserare och 37% (24 timmar) och 60 % (dag 5) hos intermediära metaboliserare. När långsamma metaboliserare fick 600 mg/150 mg regimen var exponeringen för aktiv metabolit större än med 300 mg/75 mg regimen. Medelvärde för trombocytaggregationshämmning var dessutom 32% (24 timmar) och 58% (dag 5), vilket var större än hos långsamma metaboliserare som fick 300 mg/75 mg regimen och var liknande övriga CYP2C19 metabolismgrupper som fick 300 mg/75 mg regimen. En lämplig dosregim för denna patientpopulation har inte fastställts i kliniska studier.

I linje med ovan resultat har metaanalyser av 6 studier med 335 klopidogrelbehandlade individer vid steady-state visat att exponering för aktiv metabolit minskade med 28% för intermediära metaboliserare och 72% för långsamma metaboliserare medan trombocytaggregationshämmning (5 µM ADP) minskade med skillnader i medelvärde för trombocytaggregationshämmning på 5,9% respektive 21,4% jämfört med extensiva metaboliserare.

Den kliniska betydelsen av CYP2C19 genotyp hos patienter som behandlas med klopidogrel har inte utvärderats i prospektiva, randomiserade, kontrollerade prövningar. Det har gjorts flertalet retrospektiva analyser, dock på att utvärdera denna effekt i patienter behandlade med klopidogrel för vilka det finns genotypningsresultat: CURE (n=2721), CHARISMA (n=2428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1477), ACTIVE-A (n=601) samt ett antal publicerade kohortstudier.

I TRITON-TIMI 38 och 3 av kohortstudierna (Collet, Sibbing, Giusti) hade den sammanlagda gruppen av patienter med antingen intermediär eller långsam metabolismstatus en högre frekvens av kardiovaskulära händelser (död, hjärtinfarkt och stroke) eller stent-trombos jämfört med extensiva metaboliserare.

I CHARISMA och en kohortstudie (Simon) observerades en ökad händelsefrekvens endast hos långsamma metaboliserare jämfört med extensiva metaboliserare.

I CURE, CLARITY, ACTIVE-A och en kohortstudie (Trenk) observerades ingen ökning i händelsefrekvens baserat på metabolismstatus.

Ingen av dess analyser var av en tillräcklig storlek för att upptäcka skillnader i utfall hos långsamma metaboliserare.

Särskilda patientgrupper

Farmakokinetiken hos klopidogrels aktiva metabolit är inte känd i dessa särskilda patientgrupper.

Nedsatt njurfunktion

Efter upprepade doser av 75 mg klopidogrel per dag hos försökspersoner med svår njursjukdom (kreatininclearance från 5-15 ml/min) var hämning av ADP-inducerad trombocyttaggregation lägre (25%) än den som observerades hos friska försökspersoner, ökning av blödningstiden var dock densamma som den som observerats hos friska försökspersoner som fick 75 mg klopidogrel/dag. Dessutom var den kliniska toleransen god hos samtliga patienter.

Nedsatt leverfunktion

Efter upprepade doser av 75 mg klopidogrel per dag i 10 dagar hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion, var hämningen av ADP-inducerad trombocyttaggregation liknande som den som observerats hos friska individer. Medelförlängningen av blödningstid var också likartad i de två grupperna.

Ras

Prevalensen av CYP2C19 alleler som resulterar i intermediär och långsam metabolism skiljer sig beroende på ras/etnicitet (se Farmakogenetik). Från litteraturen finns begränsade data hos asiatiska populationer tillgängliga för att utvärdera den kliniska betydelsen av genotypning av denna CYP för utfall av kliniska händelser.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I icke-kliniska studier på råttor och babian sågs främst leverförändringar. Dessa effekter noterades vid doser motsvarande minst 25 gånger exponeringen hos människa vid den kliniska doseringen 75 mg/dag och var en följd av påverkan på levermetaboliserande enzymer. Klopidogrel i terapeutisk dos gav ingen effekt på levermetaboliserande enzym.

Mycket höga doser av klopidogrel orsakade även en uttalad försämring av gastrointestinal tolerans (gastrit, frätskador och/eller kräkningar) hos råttor och babian.

Inga tecken på carcinogen effekt rapporterades vid administrering av klopidogrel under 78 veckor till möss och 104 veckor till råttor i doser upp till 77 mg/kg per dag (motsvarande åtminstone 25 gånger den exponering som ses hos människa vid den kliniska dosen 75 mg/dag).

Klopidogrel har undersökts i en rad genotoxiska studier *in vitro* och *in vivo*, och inte uppvisat någon genotoxisk aktivitet.

Klopidogrel hade inte någon inverkan på fertiliteten hos han- eller honråttor och var inte teratogent i råttor eller kaniner. En viss fördröjning i utvecklingen av avkomman sågs i studier där klopidogrel administrerats till lakterande råttor. Specifika farmakokinetiska studier som utförts med radioaktivt märkt klopidogrel har visat att modersubstansen eller dess metaboliter utsöndras i modersmjölk. Som en följd av detta, kan en direkt effekt (viss toxicitet), eller en indirekt effekt (mindre välsmakande) inte uteslutas.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Makrogol 6000
Cellulosa, mikrokristallin (E460)
Krospovidon typ A
Ricinolja, hydrerad

Filmdragering:

Makrogol 6000
Etylcellulosa (E462)
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalblisterförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister av aluminium/aluminium innehållande 14, 28, 30, 50, 84, 90 och 100 filmdragerade tabletter förpackade i pappaskar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktions- & övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Acino Pharma GmbH
Am Windfeld 35
83714 Miesbach
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/09/549/001-007

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

21.09.2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om denna produkt finns tillgänglig på europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida
<http://www.ema.europa.eu/>

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA II

- A. INNEHAVARE AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

A. INNEHAVARE AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Acino AG
Am Windfeld 35
83714 Miesbach
Tyskland

B. VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

- **VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE FÖRORDNANDE OCH ANVÄNDNING SOM ÅLAGTS INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

Receptbelagt läkemedel.

- **VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

Ej relevant.

- **ÖVRIGA VILLKOR**

Farmakovigilanssystem

Innehavaren av godkännande för försäljning måste säkerställa att farmakovigilans systemet, presenterat i modul 1.8.1 av godkännande för försäljning, finns på plats och fungerar före och medan produkten finns på marknaden.

Riskhanteringsplan

Ej relevant.

Ansökan bygger på ett referensläkemedel för vilket inga säkerhetsfrågor som kräver ytterligare riskminimeringsåtgärder har identifierats.

Periodiska säkerhetsuppdateringsrapporter (PSUR)

Tidplanen för insändande av PSUR ska överensstämma med PSUR-tidplanen för referensprodukten.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

A. MÄRKNING

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTRE KARTONG ASK****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Clopidogrel Acino Pharma 75 mg filmdragerade tabletter
Klopidogrel

2. DEKLARATION AV AKTIVT(A) INNEHÅLLSÄMNE(N)

Varje filmdragerad tablett innehåller 75 mg klopidogrel (som besilat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även hydrerad ricinolja. Se bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

14 filmdragerade tabletter
28 filmdragerade tabletter
30 filmdragerade tabletter
50 filmdragerade tabletter
84 filmdragerade tabletter
90 filmdragerade tabletter
100 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYNOCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalblisterförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Acino Pharma GmbH
Am Windfeld 35
83714 Miesbach
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/09/549/001
EU/1/09/549/002
EU/1/09/549/003
EU/1/09/549/004
EU/1/09/549/005
EU/1/09/549/006
EU/1/09/549/007

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Clopidogrel Acino Pharma 75 mg

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Clopidogrel Acino Pharma 75 mg filmdragerade tabletter
Klopidogrel

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Acino Pharma GmbH

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

B. BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

Clopidogrel Acino Pharma 75 mg filmdragerade tabletter Klopidogrel

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symptom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad Clopidogrel Acino Pharma är och vad det används för
2. Innan du tar Clopidogrel Acino Pharma
3. Hur du tar Clopidogrel Acino Pharma
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Clopidogrel Acino Pharma ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1. VAD CLOPIDOGREL ACINO PHARMA ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

Clopidogrel Acino Pharma innehåller det aktiva innehållsämnet klopidogrel, som tillhör en grupp av läkemedel som kallas trombocythämmande medel. Trombocyter (blodplättar) är mycket små celler som bildar koagel (klumpar) vid koagulation av blodet (blodets levring). Genom att hindra denna bildning av koagel minskar trombocythämmande medel riskerna för att blodkoagel bildas (en process som kallas trombos eller bildning av blodproppar).

Klopidogrel Sanddoz används för att förhindra bildning av blodproppar (tromboser) i åderförkalkade blodkärl (artärer), ett förlopp som kallas arotrombos, som kan leda till arotrombotiska händelser (såsom slaganfall (stroke), hjärtattack eller död).

Du har fått Clopidogrel Acino Pharma för att förhindra bildning av blodproppar och för att minska risken för dessa allvarliga händelser på grund av att:

- Du lider av åderförkalkning (även känt som ateroskleros), och
- Du har tidigare haft en hjärtattack, slaganfall eller lider av något som kallas perifer arteriell sjukdom (rubbat blodflöde i armar eller ben på grund av kärlockklusioner).

2. INNAN DU TAR CLOPIDOGREL ACINO PHARMA

Ta inte Clopidogrel Acino Pharma:

- Om du är allergisk (överkänslig) mot klopidogrel eller något av övriga innehållsämnena i Clopidogrel Acino Pharma
- Om du lider av någon sjukdom som gör att du har en aktiv blödning, som t ex magsår eller blödning i hjärnan
- Om du lider av allvarlig leversjukdom

Om du tror att några av dessa passar in på dig, eller om du har några tveksamheter, så rådgör med din läkare innan du börjar med Clopidogrel Acino Pharma.

Var särskilt försiktig med Clopidogrel Acino Pharma:

Om någon av nedan nämnda situationer passar in på dig bör du informera din läkare innan du tar Clopidogrel Acino Pharma:

- om du har risk för blödning som t ex:
 - en sjukdom som gör att du riskerar inre blödning (som t ex magsår)
 - en blodsjukdom som gör att du riskerar inre blödning (i kroppens vävnader, organ eller leder)
 - en nyligen inträffad allvarlig skada
 - en nyligen genomgången operation (inklusive tandoperationer)
 - en planerad operation (inklusive tandoperationer) inom den närmaste veckan
- om du har haft en propp i en artär i din hjärna (ischemisk stroke) som inträffade inom den senaste veckan
- om du lider av njur- eller leversjukdom

Medan du tar Clopidogrel Acino Pharma:

- Du bör informera din läkare om en operation (inklusive tandoperation) är planerad.
- Du bör även informera din läkare omedelbart om du utvecklar ett medicinskt tillstånd (även känt som Trombotisk Trombocytopen Purpura eller TTP) som inkluderar feber och blåmärken under huden som kan uppstå som röda knappålsstora prickar, med eller utan oförklarad svår kraftlöshet, förvirring, gulfärgning av huden eller ögonen (gulst) (se avsnitt 4 "EVENTUELLA BIVERKNINGAR").
- Om du skär eller skadar dig själv kan det ta längre tid än vanligt för blödningen att sluta. Detta är kopplat till hur din medicin fungerar eftersom den förhindrar bildningen av blodproppar. Detta har normalt ingen betydelse vid mindre skarsår och skador som t ex om du skär dig själv vid rakning. Om du är orolig för din blödning kontakta dock din läkare omedelbart (se avsnitt 4 "EVENTUELLA BIVERKNINGAR").
- Din läkare kan beställa blodtester.

Barn och ungdomar

Clopidogrel Acino Pharma är inte avsett för användning hos barn eller ungdomar.

Användning av andra läkemedel

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana.

Vissa andra läkemedel kan påverka användningen av Clopidogrel Acino Pharma eller vice versa.

Det är speciellt viktigt att du talar om för din läkare om du tar

- blodförtunnande läkemedel som tas oralt, läkemedel som används för att minska bildning av blodproppar
- icke-steroida anti-inflammatoriska läkemedel (NSAID), vilka vanligtvis används vid behandling av smärtsamma och/eller inflammatoriska tillstånd i muskler och leder,
- heparin, ett annat läkemedel som injiceras för att minska bildning av blodproppar.
- omeprazol, esomeprazol eller cimetidin, läkemedel för behandling av magbesvär
- flukonazol, vorikonazol, ciprofloxacina eller kloramfenikol, läkemedel som används för att behandla bakteriella infektioner eller svampinfektioner
- fluoxetin, fluvoxamin eller moklobemid, läkemedel som används för att behandla depression
- karbamazepin eller oxkarbazepin, läkemedel som används för att behandla olika former av epilepsi
- ticlopidin, ett annat trombocythämmande medel.

Acetylsalicylsyra, en substans som förekommer i många läkemedel som används för att lindra smärta och sänka feber: tillfällig användning av acetylsalicylsyra (inte mer än 1 000 mg under 24 timmar) anses inte generellt utgöra något problem, men långvarig användning under andra förhållanden ska diskuteras med din läkare.

Användning av Clopidogrel Acino Pharma med mat och dryck

Clopidogrel Acino Pharma kan tas med eller utan mat.

Graviditet och amning

Detta läkemedel ska helst inte tas under graviditet.

Om du är gravid eller misstänker att du är gravid bör du tala om det för läkare eller apotekspersonal innan du börjar använda Clopidogrel Acino Pharma. Om du blir gravid under tiden du använder Clopidogrel Acino Pharma ska du omedelbart ta kontakt med din läkare eftersom det inte är rekommenderat att ta klopidogrel under graviditet.

Du bör inte amma när du tar detta läkemedel.

Om du ammar eller planerar att amma prata med din läkare innan du tar detta läkemedel.

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner:

Det är osannolikt att Clopidogrel Acino Pharma påverkar din förmåga att köra bil eller använda maskiner.

Viktig information om några innehållsämnen i Clopidogrel Acino Pharma:

Clopidogrel Acino Pharma innehåller hydrerad som kan ge magbesvär eller diarré.

3. HUR DU TAR CLOPIDOGREL ACINO PHARMA

Ta alltid Clopidogrel Acino Pharma enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Den vanliga dosen är 75 mg Clopidogrel Acino Pharma per dag som bör sväljas, med eller utan föda och vid samma tidpunkt varje dag.

Du bör ta Clopidogrel Acino Pharma så länge din läkare ordinerar det.

Om du har tagit för stor mängd av Clopidogrel Acino Pharma

Kontakta din läkare eller närmaste akutavdelning pga den ökade risken för blödning.

Om du har glömt att ta Clopidogrel Acino Pharma

Om du glömmer att ta en dos Clopidogrel Acino Pharma, och upptäcker det inom 12 timmar, ta tablett så fort du upptäcker det och ta nästa tablett vid den vanliga tidpunkten. Om det hinner gå mer än 12 timmar innan du upptäcker det, tar du helt enkelt bara nästa dagliga dos vid vanlig tid. Ta inte dubbla doser för att kompensera de doser du glömt.

Om du slutar att ta Clopidogrel Acino Pharma

Avbryt inte behandlingen om inte din läkare ber dig göra detta. Kontakta läkare eller apotekspersonal innan du avbryter behandlingen.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan Clopidogrel Acino Pharma orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Frekvensen av möjliga biverkningar som listas nedan är fastställd enligt följande:

- mycket vanliga (påverkar fler än 1 av 10 patienter)
- vanliga (påverkar 1 till 10 av 100 patienter)
- mindre vanliga (påverkar 1 till 10 av 1 000 patienter)
- sällsynta (påverkar 1 till 10 av 10 000 patienter)
- mycket sällsynta (påverkar färre än 1 av 10 000 patienter)
- ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Kontakta din läkare omedelbart om du har:

- feber, tecken på infektion eller svår kraftlöshet. Detta kan bero på sällsynt minskning av vissa blodkroppar.
- tecken på leverproblem såsom guldfärgning av huden och/eller ögonen (gulst), med eller utan samtidiga små punktförmiga blödningar under huden (syns som röda prickar) och/eller förvirring (se avsnitt 2 "Var särskilt försiktig med Clopidogrel Acino Pharma").
- svullnad i munnen eller hudbesvär såsom utslag och klåda, blåsor på huden. Detta kan vara tecken på en allergisk reaktion.

Den vanligaste biverkningen som rapporterats vid användning av klopidogrel är blödning. Blödning kan uppträda som blödning i mage eller tarm, blåmärken, hematom (ovanlig blödning eller blåmärken under huden), näsblödning, blod i urinen. I ett fåtal fall har även blödningar i ögat, inre blödningar i huvudet, lungorna eller lederna rapporterats.

Om du får förlängd blödning när du tar Clopidogrel Acino Pharma. Om du skär eller skadar dig kan det ta längre tid än vanligt för blödningen att sluta. Detta är kopplat till hur din medicin fungerar eftersom den förhindrar bildningen av blodproppar. Detta har normalt ingen betydelse vid mindre skärsår och skador som t ex om du skär dig själv vid rakning. Om du är orolig för din blödning kontakta dock din läkare omedelbart (se avsnitt 2 "Var särskilt försiktig med Clopidogrel Acino Pharma").

Andra biverkningar som har rapporterats vid användning av Clopidogrel Acino Pharma är:

- Vanliga biverkningar:
Diarré, buksmärtor, matsmältningsbesvär eller halsbränna.
- Mindre vanliga biverkningar:
Huvudvärk, magsår, kräkningar, illamående, förstoppning, ökad gasbildning i magen eller tarmarna, utslag, klåda, svindel, känsla av stickningar och domnad.
- Sällsynta biverkningar:
Yrsel.
- Mycket sällsynta biverkningar:
Gulst, svår buksmärtor med eller utan ryggsmärta, feber, svårigheter att andas ibland samtidigt med hosta, generaliserade (spridda) allergiska reaktioner, svullnad i munnen, blåsor på huden, hudallergi, inflammation i munslemhinnan (stomatit), minskning av blodtryck, förvirring, hallucinationer, smärtor i leder, muskelsmärtor, förändringar i hur saker smakar.
Dessutom kan din läkare upptäcka förändringar i dina blod- eller urintester.

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

5. HUR CLOPIDOGREL ACINO PHARMA SKA FÖRVARAS

Förvaras i originalblisterförpackningen. Fuktkänsligt.

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och på blisterförpackningen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Använd inte Clopidogrel Acino Pharma om du upptäcker några synliga tecken på skador på blisterförpackningen eller de filmdragerade tablettarna.

Medicinen ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man gör med mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är klopidogrel. Varje tablett innehåller 75 mg klopidogrel (som besilat).

Övriga innehållsämnen är:

Tablettkärna:

Makrogol 6000

Cellulosa, mikrokristallin (E460)

Kros повідon typ A

Ricinolja, hydrerad

Film dragering:

Makrogol 6000

Etylcellulosa (E462)

Titandioxid (E171)

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Clopidogrel Acino Pharma 75 mg film dragerade tabletter är vita till benvita, marmorerade, runda och bikonvexa. De säljs i förpackningar (pappaskar) som innehåller 14, 28, 30, 50, 84, 90 och 100 tabletter i blister av aluminium. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

Acino Pharma GmbH
Am Windfeld 35
83714 Miesbach
Tyskland

Tillverkare

Acino AG
Am Windfeld 35
83714 Miesbach
Tyskland

För ytterligare upplysningar om detta läkemedel, kontakta innehavaren av godkännandet för försäljning.

Denna bipacksedel godkändes senast

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida <http://www.ema.europa.eu/>.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning