

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Clopidogrel HCS 75 mg filmdrasjerte tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 75 mg klopidogrel (som hydroklorid).

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 13 mg hydrogenert lakserolje.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Rosa, rund og svakt konvekse filmdrasjerte tabletter.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

*Sekundær profylakse av aterosklerotiske hendelser:*

Klopidogrel er indisert hos:

- Voksne pasienter med hjerteinfarkt (fra noen få dager til mindre enn 35 dager), hjerneinfarkt (fra 7 dager til mindre enn 6 måneder) eller etablert perifer arteriell sykdom.
- Voksne pasienter med akutt koronarsyndrom:
  - Akutt koronarsyndrom uten ST-segment elevasjon (ustabil angina eller hjerteinfarkt uten Q-takk), inkludert pasienter med innlagt stent etter perkutan koronar intervensjon (PCI), i kombinasjon med acetylsalisylsyre (ASA).
  - Akutt hjerteinfarkt med ST-segment elevasjon i kombinasjon med ASA til pasienter med behov for medisinsk trombolytisk behandling.

*Forebyggende behandling av aterosklerotiske og tromboemboliske hendelser ved atrieflimmer:*

Hos voksne pasienter med atrieflimmer og minst en risikofaktor for vaskulære hendelser, som ikke kan behandles med vitamin K-antagonister (VKA) og som har lav blødningsrisiko, er klopidogrel indisert i kombinasjon med ASA for forebyggende behandling av aterosklerotiske og tromboemboliske hendelser, inkludert hjerneslag.

For ytterligere informasjon henvises til pkt. 5.1.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Dosering

- Voksne og eldre (over 65 år)  
Klopidogrel bør gis som en daglig enkeltdose på 75 mg.  
Hos pasienter med akutt koronarsyndrom:
  - Akutt koronarsyndrom uten ST-segment elevasjon (ustabil angina eller hjerteinfarkt uten Q-takk): klopidogrelbehandling skal innledes med en 300 mg startdose og deretter fortsettes med 75 mg en gang daglig (sammen med acetylsalisylsyre (ASA) 75-325 mg daglig). Ettersom høyere doser med ASA er assosiert med større blødningsrisiko, anbefales ikke ASA-doser som overstiger 100 mg. Den optimale behandlingstiden er ikke

- endelig fastsatt. Data fra kliniske studier støtter bruk opp til 12 måneder, og den maksimale nytten ble sett ved 3 måneder (se pkt. 5.1).
- Akutt hjerteinfarkt med ST-segment elevasjon: klopidogrel bør gis som en daglig enkeltdose på 75 mg og innledes med en 300 mg startdose i kombinasjon med ASA samt med eller uten trombolytika. For pasienter som er eldre enn 75 år bør klopidogrelbehandling innledes uten startdose. Kombinasjonsterapi bør begynne så tidlig som mulig etter symptomstart og fortsette i minst 4 uker. Fordelen med kombinasjonen klopidogrel og ASA utover 4 uker er ikke undersøkt her (se pkt. 5.1).

Hos pasienter med atrieflimmer gis 75 mg klopidogrel en gang daglig. Behandling med ASA (75-100 mg daglig) bør startes og fortsette i kombinasjon med klopidogrel (se pkt. 5.1).

Hvis en dose glemmes:

- Innenfor 12 timer etter normalt doseringstidspunkt: pasienten bør ta dosen straks og så ta neste dose til vanlig tid.
  - Mer enn 12 timer etter normalt doseringstidspunkt: pasienten bør ta neste dose til vanlig tid og skal ikke ta dobbel dose.
- **Pediatrik populasjon**  
Klopidogrel bør ikke brukes hos barn pga. usikker effekt (se pkt. 5.1).
  - **Nedsatt nyrefunksjon**  
Det er begrenset klinisk erfaring hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4).
  - **Nedsatt leverfunksjon**  
Det er begrenset klinisk erfaring hos pasienter med moderat leversykdom. Disse pasientene kan ha blødningstendens (se pkt. 4.4).

#### Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

Kan tas med eller uten mat.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 2 eller pkt. 6.1.
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon.
- Aktiv patologisk blødning som f.eks. peptisk ulcus eller intrakraniell blødning.

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

#### *Blødning og hematologiske forstyrrelser*

På grunn av risikoen for blødninger og hematologiske bivirkninger, bør bestemmelse av antall blodceller og/eller andre passende tester umiddelbart vurderes hvis kliniske symptomer som tyder på blødning opptrer under behandlingen (se pkt. 4.8). I likhet med andre platehemmere bør klopidogrel brukes med forsiktighet hos pasienter som kan ha øket blødningsrisiko i forbindelse med traume, kirurgiske inngrep eller andre patologiske tilstander, og hos pasienter som behandles med ASA, heparin, glykoprotein IIb/IIIa-hemmere eller ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAIDs) inkludert COX-2-hemmere, eller selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI), eller andre legemidler som medfører økt risiko for blødning som f. eks. pentoksifyllin (se pkt. 4.5). Pasientene bør følges nøye med hensyn til tegn på blødning, inkludert okkult blødning, spesielt under første behandlingsuke, og/eller etter invasive prosedyrer eller kirurgi. På grunn av risiko for økt blødningsintensitet, anbefales ikke samtidig behandling med klopidogrel og perorale antikoagulantia (se pkt. 4.5).

Hvis en pasient som skal gjennomgå elektiv kirurgi og hemming av blodplateaggregasjonen midlertidig ikke er ønsket, bør klopidogrel seponeres 7 dager før inngrepet. Pasienten bør informere

lege og tannlege om at de bruker klopidogrel, før ethvert operativt inngrep planlegges og før ethvert nytt legemiddel tas i bruk. Klopidogrel forlenger blødningstiden og bør brukes med forsiktighet hos pasienter som har lesjoner med blødningstendens (spesielt gastrointestinale og intraokulære).

Pasientene bør informeres om at det kan ta lenger tid enn normalt for å stoppe en blødning når man bruker klopidogrel (alene eller i kombinasjon med ASA), og at de skal informere sin lege om enhver uvanlig blødning (lokalisasjon og varighet).

#### *Trombotisk trombocytopen purpura (TTP)*

Meget sjeldne tilfeller av trombotisk trombocytopen purpura (TTP) er rapportert i forbindelse med behandling med klopidogrel, i noen tilfeller kort tid etter eksponering. TTP karakteriseres ved trombocytopeni og mikroangiopatisk hemolytisk anemi, assosiert med enten neurologiske funn, nyresvikt eller feber. TTP er en potensielt dødelig tilstand og krever rask behandling inkludert plasmaferese.

#### *Ervervet hemofili*

Ervervet hemofili har blitt rapportert etter bruk av klopidogrel. I tilfeller der isolert aktivert partiell tromboplastintidforlengelse (aPTT) med eller uten blødning er bekreftet, bør ervervet hemofili tas i betraktning. Pasienter med bekreftet ervervet hemofilidiagnose bør tas hånd om og følges opp av spesialister, og klopidogrel seponeres.

#### *Nylig gjennomgått hjerneinfarkt*

På grunn av manglende data kan klopidogrel ikke anbefales i løpet av de første 7 dager etter akutt hjerneinfarkt.

#### *Cytokrom P450 2C19 (CYP2C19)*

Farmakogenetikk: Hos pasienter med redusert CYP2C19 metabolisme gir anbefalte doser klopidogrel redusert dannelse av den aktive metabolitten av klopidogrel og mindre effekt på blodplatefunksjonen. Tester for å identifisere en pasients CYP2C19 genotype finnes.

Da klopidogrel metaboliseres til den aktive metabolitten delvis av CYP2C19, kan bruk av legemidler som hemmer dette enzymet ventes å gi lavere nivå av den aktive metabolitten av klopidogrel. Klinisk relevans av dette er usikker. Som forsiktighetsregel skal samtidig bruk av sterke eller moderate CYP2C19-hemmere frarådes (se pkt. 4.5 for en liste av CYP2C19-hemmere, se også pkt. 5.2).

#### *CYP2C8-substrater*

Forsiktighet kreves ved samtidig behandling med klopidogrel og legemidler som er CYP2C8-substrater (se pkt. 4.5).

#### *Kryssreaksjoner blant tienopyridiner*

Da kryssreaksjoner mellom tienopyridiner har blitt rapportert, bør det undersøkes om pasienter tidligere har opplevd hypersensitivitet mot tienopyridiner (f. eks. klopidogrel, tiklopidin, prasugrel) (se pkt. 4.8). Tienopyridiner kan forårsake milde til alvorlige allergiske reaksjoner slik som utslett, angioødem, eller hematologiske kryssreaksjoner som trombocytopeni og nøytropeni. Pasienter som tidligere har utviklet allergiske reaksjoner og/eller hematologiske reaksjoner mot ett tienopyridin kan ha økt risiko for å utvikle den samme eller andre reaksjoner mot et annet tienopyridin. Oppfølging mht. tegn på hypersensitivitet hos pasienter med kjent allergi mot tienopyridiner er anbefalt.

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Det er begrenset klinisk erfaring hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Klopidogrel bør derfor brukes med forsiktighet hos denne pasientgruppen (se pkt. 4.2).

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Erfaringene er også begrenset hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon. Disse pasientene kan ha blødningstendens og forsiktighet bør utvises (se pkt. 4.2).

#### *Hjelpetoffer*

Dette legemiddelet inneholder hydrogenert ricinusolje som kan forårsake magebesvær eller diaré.

#### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

*Legemidler forbundet med blødningsrisiko:* Det er økt risiko for blødning på grunn av potensiell additiv effekt. Samtidig behandling med legemidler forbundet med blødningsrisiko bør gjennomføres med forsiktighet (se pkt. 4.4).

##### *Perorale antikoagulantia*

På grunn av risiko for økt blødningsintensitet, anbefales ikke samtidig behandling med klopidogrel og perorale antikoagulantia (se pkt. 4.4). Selv om klopidogrel 75 mg daglig ikke endret farmakokinetikken til S-warfarin eller International Normalised Ratio (INR) hos pasienter på langtidsbehandling med warfarin, øker blødningsrisikoen ved samtidig bruk av klopidogrel og warfarin på grunn av uavhengige virkninger på hemostasen.

##### *Glykoprotein IIb/IIIa-hemmere*

Klopidogrel bør brukes med forsiktighet hos pasienter som får samtidig behandling med glykoprotein IIb/IIIa-hemmere (se pkt. 4.4).

##### *Acetylsalisylsyre (ASA)*

ASA påvirker ikke klopidogrelmediert hemming av ADP-indusert trombocyttagregasjon, men klopidogrel forsterker virkningen av ASA på kollagenindusert trombocyttagregasjon. Samtidig behandling med ASA (2 x 500 mg i en dag) viste imidlertid ikke signifikant økning av den allerede forlengede blødningstiden ved klopidogrel behandling. En farmakodynamisk interaksjon mellom klopidogrel og ASA er mulig, og kan føre til økt blødningsrisiko. Forsiktighet skal derfor utvises ved samtidig bruk (se pkt. 4.4). Klopidogrel og ASA har imidlertid blitt administrert samtidig i opp til ett år (se pkt. 5.1).

##### *Heparin*

I en klinisk studie med friske forsøkspersoner medførte ikke klopidogrel at heparindosen måtte justeres eller at effekten av heparin på koagulasjonen ble påvirket. Samtidig administrering av heparin hadde ingen effekt på klopidogrelindusert hemming av trombocyttagregasjonen. En farmakodynamisk interaksjon mellom klopidogrel og heparin er mulig, og kan føre til økt blødningsrisiko. Forsiktighet skal derfor utvises ved samtidig bruk (se pkt. 4.4).

##### *Trombolytika*

Sikkerhet ved samtidig bruk av klopidogrel, fibrin eller ikke-fibrinspesifikke trombolytika og hepariner ble undersøkt hos pasienter med akutt hjerteinfarkt. Hyppigheten av klinisk signifikant blødning var sammenlignbar med den som sees når trombolytika og heparin gis samtidig med ASA (se pkt. 4.8).

##### *NSAIDs*

I en klinisk studie på friske forsøkspersoner økte okkult gastrointestinalt blodtap ved samtidig tilførsel av klopidogrel og naproksen. På grunn av manglende interaksjonsstudier er det foreløpig uklart om det er økt risiko for gastrointestinale blødninger med alle NSAIDs. Derfor bør samtidig inntak av NSAIDs inkludert COX-2-hemmere og klopidogrel skje med forsiktighet (se pkt. 4.4).

##### *SSRI*

Siden SSRI påvirker blodplateaktivering og øker risikoen for blødning, bør forsiktighet utvises ved samtidig bruk av SSRI og klopidogrel.

##### *Annen samtidig behandling*

Da klopidogrel blir omdannet til sin aktive metabolitt delvis av CYP2C19, kan det ventes at bruk av legemidler som hemmer aktiviteten til dette enzymet kan resultere i reduserte nivå av den aktive metabolitten av klopidogrel. Som forsiktighetsregel skal samtidig bruk av sterke eller moderate CYP2C19-hemmere frarådes (se pkt. 4.4 og 5.2).

Legemidler som er sterke eller moderate CYP2C19-hemmere inkluderer for eksempel omeprazol og esomeprazol, fluvoksamin, fluoksetin, moklobemid, vorikonazol, flukonazol, tiklopidin, karbamazepin og efavirenz.

Protonpumpehemmere (PPI):

Omeprazol 80 mg en gang daglig gitt enten på samme tid som klopidogrel eller med 12 timer mellom dosering av de to legemidlene reduserte eksponeringen for den aktive metabolitten med 45 % (startdose) og 40 % (vedlikeholdsdose). Nedgangen var forbundet med 39 % (startdose) og 21 % (vedlikeholdsdose) reduksjon av blodplateaggregasjonshemming. Esomeprazol forventes å gi en tilsvarende interaksjon med klopidogrel.

Motstridende data vedrørende de kliniske implikasjonene denne farmakokinetiske (PK)/farmakodynamiske (PD) interaksjonen forårsaker i form av kardiovaskulære hendelser, er blitt rapportert i både observasjonsstudier og kliniske studier. Som en forsiktighetsregel bør samtidig bruk av omeprazol eller esomeprazol frarådes (se pkt. 4.4).

Mindre uttalt reduksjon av metabolitteksponering er observert med pantoprazol eller lansoprazol. Plasmakonsentrasjonen av aktiv metabolitt var redusert med 20 % (startdose) og 14 % (vedlikeholdsdose) ved samtidig behandling med pantoprazol 80 mg en gang daglig. Dette var forbundet med en gjennomsnittlig reduksjon av blodplateaggregasjonshemming på henholdsvis 15 % og 11 %. Disse resultatene indikerer at klopidogrel kan gis sammen med pantoprazol.

Det er ikke bevis for at andre legemidler som nedsetter syresekresjonen, som H<sub>2</sub>-blokkere eller antacida, påvirker klopidogrels hemming av trombocyttaggregasjonen.

Andre legemidler:

Flere kliniske studier er gjennomført for å undersøke mulighetene for farmakodynamiske og farmakokinetiske interaksjoner med klopidogrel og annen samtidig medisinerings. Ingen klinisk signifikante farmakodynamiske interaksjoner ble observert når klopidogrel ble gitt samtidig med atenolol, nifedipin, eller både atenolol og nifedipin. Den farmakodynamiske aktiviteten av klopidogrel ble heller ikke signifikant påvirket av samtidig tilførsel av fenobarbital eller østrogen.

Digoxin eller teofyllins farmakokinetikk ble ikke endret ved samtidig tilførsel med klopidogrel. Antacida endret ikke absorpsjonen av klopidogrel.

Data fra CAPRIE studien indikerte imidlertid at fenytoin og tolbutamid, som metaboliseres av CYP2C9, kan gis samtidig med klopidogrel.

Legemidler som er CYP2C8-substrater: Det er vist at klopidogrel øker eksponeringen for repaglinid hos friske forsøkspersoner. *In vitro*-undersøkelser har vist at den økte repaglinid-eksponeringen skyldes at klopidogrels glukuroniderte metabolitt hemmer CYP2C8. På grunn av risikoen for økt plasmakonsentrasjon, bør samtidig behandling med klopidogrel og legemidler som hovedsakelig omsettes av CYP2C8 (for eksempel repaglinid, paklitaksel), gjennomføres med forsiktighet (se pkt. 4.4).

Bortsett fra den informasjonen om legemiddelinteraksjoner som er beskrevet over, er det ikke utført interaksjonsstudier med klopidogrel og andre legemidler som pasienter med aterosklerotisk sykdom ofte bruker. Pasientene som var med i kliniske studier med klopidogrel brukte imidlertid en rekke ulike legemidler, som diuretika, betablokkere, ACE-hemmere, kalsiumantagonister, kolesterolsenkende midler, kardilaterende midler, antidiabetika (inkludert insulin), antiepileptika og GPIIb/IIIa-hemmere, uten at det ble påvist klinisk signifikante uønskede interaksjoner.

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

### Graviditet

Siden det ikke finnes data for eksponering av klopidogrel under graviditet, er det som et forsiktighetstiltak ikke anbefalt å bruke klopidogrel under graviditet.

Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på svangerskapsforløp, embryo/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se pkt. 5.3).

#### *Amning*

Det er ikke kjent om klopidogrel utskilles i human morsmelk. Dyrestudier har vist utskillelse av klopidogrel i morsmelk. Som et forsiktighetstiltak bør man ikke amme under behandling med Clopidogrel HCS.

#### *Fertilitet*

Dyrestudier har ikke vist at klopidogrel endrer fertilitet.

### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Klopidogrel har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

### **4.8 Bivirkninger**

#### *Oppsummering av sikkerhetsprofilen*

Sikkerhet ved klopidogrelbehandling er evaluert hos mer enn 44 000 pasienter som har deltatt i kliniske studier, hvorav over 12 000 er behandlet i ett år eller mer. Generelt var klopidogrel 75 mg/dag sammenlignbar med ASA 325 mg/dag i CAPRIE, uavhengig av alder, kjønn og etnisitet. Klinisk relevante bivirkninger observert i studiene CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT og ACTIVE-A er beskrevet nedenfor. I tillegg til erfaringer fra kliniske studier har bivirkninger blitt spontanrapportert.

Blødninger er den vanligste bivirkning som ble meldt, både i kliniske studier og i vanlig klinisk praksis, hvor den ble rapportert mest i løpet av den første måneden med behandling.

I CAPRIE var total forekomst av blødninger hos pasienter behandlet med enten klopidogrel eller ASA 9,3 %. Forekomsten av alvorlige tilfeller var lik for klopidogrel og ASA.

I CURE var det ingen økt forekomst av større blødninger med klopidogrel pluss ASA i løpet av 7 dager etter koronar bypassoperasjon hos pasienter som avsluttet behandlingen mer enn fem dager før det kirurgiske inngrepet. Hos pasienter som fortsatte behandling innenfor fem dager før bypassoperasjonen var forekomsten 9,6 % for klopidogrel pluss ASA og 6,3 % for placebo pluss ASA.

I CLARITY var det en generell økning av blødninger i klopidogrel pluss ASA gruppen mot placebo pluss ASA gruppen. Insidensen av større blødninger var omtrent den samme mellom gruppene. Dette var konsistent på tvers av pasient-subgrupper med karakteristika definert ved "baseline" og type fibrinolytikum- eller heparinbehandling.

I COMMIT var den generelle hyppigheten av større blødninger eller cerebrale blødninger lav og omtrent den samme i begge gruppene.

I ACTIVE A, var hyppigheten av større blødninger høyere i klopidogrel + ASA gruppen enn i placebo + ASA gruppen (6,7 % versus 4,3 %). Større blødninger var hovedsaklig av ekstrakraniell opprinnelse i begge gruppene (5,3 % i klopidogrel + ASA gruppen, 3,5 % i placebo + ASA gruppen), hovedsakelig fra mage-tarmkanalen (3,5 % vs. 1,8 %). Det var økt frekvens av intrakraniell blødning i klopidogrel + ASA gruppen sammenlignet med placebo + ASA gruppen (henholdsvis 1,4 % versus 0,8 %). Det var ingen statistisk signifikant forskjell i forekomst av fatale blødninger (1,1 % i klopidogrel + ASA gruppen og 0,7 % i placebo + ASA gruppen) og hjerneblødning (henholdsvis 0,8 % og 0,6 %) mellom gruppene.

#### *Tabellarisk liste over bivirkninger*

Bivirkninger som enten forekom under kliniske studier eller som ble rapportert spontant, presenteres i tabellen under. Bivirkningene defineres ved følgende frekvenskonvensjon: vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.



<b>Organklassesystem</b>	<b>Vanlig</b>	<b>Mindre vanlig</b>	<b>Sjeldne</b>	<b>Svært sjeldne, ikke kjent*</b>
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Trombocytopeni, leukopeni, eosinofili	Nøytropeni, inkludert alvorlig nøytropeni	Trombotisk trombocytopen purpura (TTP) (se pkt. 4.4), aplastisk anemi, pancytopeni, agranulocytose, alvorlig trombocytopeni, ervervet hemofili A, granulocytopeni, anemi
Hjertesykdommer				Kounis syndrom (vasospastisk allergisk angina/allergisk hjerteinfarkt) i sammenheng med hypersensitivitet mot klopidogrel*
Forstyrrelser i immunsystemet				Serum sykdom, anafylaktiske reaksjoner, kryssreaktiv legemiddelhypersensitivitet mellom tienopyridiner (f.eks. tiklopidin, prasugrel) (se pkt. 4.4)*
Psykiatriske lidelser				Hallusinasjoner, konfusjon
Nevrologiske sykdommer		Intrakraniell blødning (noen fatale tilfeller er rapportert), hodepine, parestier, svimmelhet		Smaksforstyrrelser
Øyesykdommer		Blødning i øyet (konjunktival, okulær, retinal)		
Sykdommer i øre og labyrint			Vertigo	

<b>Organklassesystem</b>	<b>Vanlig</b>	<b>Mindre vanlig</b>	<b>Sjeldne</b>	<b>Svært sjeldne, ikke kjent*</b>
Karsykdommer	Hematom			Alvorlig blødning, blødning i operasjonssår, vaskulitt, hypotensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Neseblod			Blødning i luftveiene (blodige opphostninger, blødning i lungene), bronkospasme, interstituell pneumoni, eosinofil pneumoni
Gastrointestinale sykdommer	Gastrointestinal blødning, diaré, abdominal smerte, dyspepsi	Magesår og duodenalsår, gastritt, oppkast, kvalme, forstoppelse, flatulens	Retroperitoneal blødning	Fatale tilfeller av gastrointestinal og retroperitoneal blødning, pankreatitt, kolitt (inkludert ulcerøs eller lymfocytisk kolitt), stomatitt
Sykdommer i lever og gallevei				Akutt leversvikt, hepatitt, unormale leverfunksjonstester
Hud og underhudsykdommer	Blåmerker	Utslett, pruritus, Hudblødninger (purpura)		Bulløs dermatitt (toksisk epidermal nekrolyse, Stevens Johnson syndrom, erythema multiforme), akutt generalisert eksantem pustulose (AGEP), angioødem, legemiddelindusert hypersensitivitets-syndrom, legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), erytematøs eller eksfoliativt utslett, urtikaria, eksem, lichen planus
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer			Gynekomasti	

Organklasser	Vanlig	Mindre vanlig	Sjeldne	Svært sjeldne, ikke kjent*
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett				Muskulo-skeletale blødninger (hemartrose), artritt, artralgi, myalgi
Sykdommer i nyre og urinveier		Hematuri		Glomerulonefritt, økning i serumkreatinin
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Blødning på innstikksted			Feber
Undersøkelser		Forlenget blødningstid, nedgang i antall nøytrofile granulocytter, nedgang i antall trombocytter		

\* informasjon relatert til klopido­grel med frekvens «ikke kjent».

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

## 4.9 Overdosering

Overdose som følge av klopido­grel administrering kan føre til forlenget blødningstid og følgende blødningskomplikasjoner. Egnert terapi bør vurderes hvis blødning observeres.

Ingen antidot til klopido­grel er kjent. Hvis raskt korrigerende av den forlengede blødningstiden er påkrevet, kan trombocyttransfusjon motvirke effektene av klopido­grel.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Hemmere av blodplateaggregasjon, eksklusiv heparin, ATC-kode: B01AC04.

#### *Virkningsmekanisme*

Klopido­grel er et prodrug, hvor en av metabolittene hemmer blodplateaggregasjonen. Klopido­grel må metaboliseres av CYP450-enzymet for å omdannes til den aktive metabolitten som hemmer blodplateaggregasjonen. Den aktive metabolitten av klopido­grel hemmer selektivt bindingen av adenosindifosfat (ADP) til dens P2Y<sub>12</sub>-reseptor på blodplatene og den påfølgende ADP-medierte aktiveringen av glykoprotein GPIIb/IIIa-komplekset, og hemmer derfor blodplateaggregasjonen. På grunn av den irreversible bindingen blir blodplatene påvirket hele sin levetid (omtrent 7-10 dager) og normal blodplatefunksjon gjenopprettes i en hastighet som gjenspeiler blodplatenes "turnover". Blodplateaggregasjon induert av andre agonister enn ADP hemmes også ved å hindre forsterkningen av plateaktivering av fritt ADP.

Da den aktive metabolitten lages av CYP450-enzymet og noen av disse er polymorfe eller kan hemmes av andre legemidler, oppnår ikke alle pasienter tilstrekkelig hemming av blodplateaggregasjonen.

#### *Farmakodynamiske effekter*

Gjentatt dosering med 75 mg daglig resulterte i en vesentlig hemming av ADP-indusert trombocyttagregasjon fra første dag: Dette økte progressivt og nådde steady-state mellom dag 3 og dag 7. Ved steady-state var den observerte graden av hemming mellom 40 % og 60 %. Trombocyttagregasjon og blødningstid vendte gradvis tilbake til utgangsverdien, vanligvis i løpet av 5 dager etter seponering.

#### *Klinisk effekt og sikkerhet*

Sikkerhet og effekt av klopidogrel er undersøkt i 5 dobbeltblinde studier med over 88.000 pasienter: CAPRIE-studien, hvor klopidogrel sammenlignes med ASA og CURE-, CLARITY-, COMMIT- og ACTIVE-A studiene hvor klopidogrel sammenlignes med placebo, begge legemidlene gitt i kombinasjon med ASA og annen standardbehandling.

#### *Nylig hjerteinfarkt (MI), nylig slag eller konstatert perifer arteriell sykdom*

I CAPRIE-studien ble det inkludert 19 185 pasienter med aterotrombose i anamnesen i form av nylig hjerteinfarkt (<35 dager), nylig hjerneinfarkt (mellom 7 dager og 6 måneder) eller konstatert perifer arteriell sykdom (PAD). Pasientene ble randomisert til klopidogrel 75 mg/dag eller 325 mg ASA/dag og ble fulgt i 1 til 3 år. I subgruppen med hjerteinfarkt fikk de fleste pasientene ASA de første dagene etter det akutte infarkt.

Klopidogrel reduserte signifikant hyppigheten av nye iskemiske tilfeller (kombinert endepunkt for hjerteinfarkt, hjerneinfarkt og vaskulær død) sammenlignet med ASA. I «intention to treat» analysen ble det observert 939 tilfeller i klopidogrelgruppen og 1.020 tilfeller i ASA-gruppen (en relativ reduksjon i risiko (RRR) på 8,7 % [95 % KKI: 0,2 til 16,4];  $p=0,045$ ), hvilket tilsvarer 10 pasienter [KI: 0 til 20] som beskyttes mot nye iskemiske hendelser når en behandler 1.000 pasienter i 2 år. Analyse av total mortalitet (sekundært endepunkt) viste ingen signifikant forskjell mellom klopidogrel (5,8 %) og ASA (6,0 %).

I en subgruppeanalyse med hensyn til årsaker (hjerteinfarkt, hjerneinfarkt og PAD) syntes fordelene med klopidogrel størst ( $p=0,003$ ) hos pasienter rekruttert på grunn av PAD (spesielt de som også hadde hatt hjerteinfarkt i anamnesen) (RRR=23,7 %; KI: 8,9 til 36,2) og svakere (ikke signifikant i forhold til ASA) hos slagpasienter (RRR=7,3 %; KI: -5,7 til 18,7 [ $p=0,258$ ]). Hos pasienter som ble rekruttert til studien pga. nylig hjerteinfarkt var klopidogrel numerisk dårligere, men ikke signifikant forskjellig fra ASA (RRR = -4,0 %; KI: -22,5 til 11,7 [ $p=0,639$ ]). Dessuten antydte en subgruppeanalyse at fordelene av klopidogrel for pasienter over 75 år var mindre enn den som ble observert hos pasienter  $\leq 75$  år.

Ettersom CAPRIE ikke var planlagt for å evaluere effekten i individuelle subgrupper, er det ikke klart om forskjellen i relativ risikoreduksjon i forhold til underliggende årsak er reell eller et resultat av tilfeldighet.

#### *Akutt koronarsyndrom*

I CURE-studien ble det inkludert 12 562 pasienter med akutt koronarsyndrom uten ST-segment elevasjon (ustabil angina eller hjerteinfarkt uten Q-takk), og som kom innen 24 timer etter den siste episoden med brystmerter eller symptomer forenlig med iskemi. Pasientene skulle enten ha EKG-forandringer kompatible med ny iskemi eller forhøyede nivåer av hjerteenzymet eller troponin I eller T som var minst to ganger høyere enn den øvre grensen for normalverdi. Pasientene ble randomisert til klopidogrel (300 mg startdose fulgt av 75 mg/dag,  $N=6259$ ) eller placebo ( $N=6303$ ), begge gitt i

kombinasjon med ASA (75-325 mg en gang daglig) og annen standardbehandling. Pasientene ble behandlet i inntil ett år. I CURE fikk 823 (6,6 %) pasienter samtidig behandling med GPIIb/IIIa-hemmer. Heparin ble gitt til mer enn 90 % av pasientene og den relative blødningsforekomsten i klopido­grel- og placebo­gruppen ble ikke signifikant påvirket av samtidig heparinbehandling.

Antall pasienter med primært endepunkt [kardiovaskulær død, hjerteinfarkt, eller hjerneslag] var 582 (9,3 %) i den klopido­grelbehandlede gruppen og 719 (11,4 %) i placebo­gruppen, noe som gir en 20 % relativ risikoreduksjon (95 % KI av 10-28 %.  $p=0,00009$ ) for klopido­grelgruppen (17 % relativ risikoreduksjon når pasientene ble konservativt behandlet, 29 % når pasientene gjennomgikk perkutan transluminal koronar angioplastikk (PTCA) med eller uten stent, og 10 % når de gjennomgikk koronar bypasskirurgi (CABG)). Nye kardiovaskulære hendelser (primære endepunkt) ble forhindret, med en relativ risiko reduksjon på 22 % (KI: 8,6, 33,4), 32 % (KI: 12,8, 46,4), 4 % (KI: -26,9, 26,7), 6 % (KI: -33,5, 34,3) og 14 % (KI: -31,6, 44,2), under studiens intervaller på henholdsvis 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 og 9-12 måneder. Det vil si at etter 3 måneders behandling ble den observerte nytten ikke ytterligere forbedret i klopido­grel+ASA gruppen, mens blødningsrisikoen vedvarte (se pkt. 4.4).

Bruken av klopido­grel i CURE ble assosiert med et minsket behov for trombolytisk behandling (RRR = 43,3 % & KI: 24,3 %, 57,5 %) og GPIIb/IIIa-hemmere (RRR = 18,2 %, KI: 6,5 %, 28,3 %).

Antall pasienter som opplevde et co-primært endepunkt (kardiovaskulær død, hjerteinfarkt, hjerneslag eller refraktær iskemi) var 1035 (16,5 %) i klopido­grelgruppen og 1.187 (18,8 %) i placebo­gruppen, noe som gir en relativ risiko reduksjon på 14 % (95 % KI av 6–21 %,  $p=0,00005$ ) for klopido­grel gruppen. Denne fordelingen kan hovedsakelig tilskrives den statistisk signifikante reduksjonen i forekomst av hjerteinfarkt [287 (4,6 %) i den klopido­grelbehandlede gruppen og 365 (5,8 %) i den placebo­behandlede gruppen]. Det var ingen observert effekt på forekomsten av rehospitalisering grunnet ustabil angina.

Resultatene fra populasjoner med ulike karakteristika (ustabil angina eller hjerteinfarkt uten Q-takk, høy eller lavrisikogruppe, diabetes, behov for revaskularisering, alder, kjønn etc.) tilsvarte resultatene i den primære analysen. Spesielt, i en post-hoc analyse av 2172 pasienter (17 % av den totale CURE populasjonen) som fikk innlagt stent (Stent-CURE), viste dataene at klopido­grel sammenlignet med placebo, gir en signifikant RRR på 26,2 % til støtte for klopido­grel for det co-primære endepunktet (kardiovaskulær død, hjerteinfarkt, eller hjerneslag) og også en signifikant RRR på 23,9 % for det andre co-primære endepunktet (kardiovaskulær død, hjerteinfarkt, hjerneslag eller refraktær iskemi). Dessuten var det ingenting særskilt ved sikkerhetsprofilen til klopido­grel i denne subgruppen pasienter. Dermed er resultatene fra denne subgruppen er i overensstemmelse med de overordnede studieresultatene.

Observerte fordeler med klopido­grel var uavhengig av andre akutte og langvarige kardiovaskulære behandlinger (som heparin/LMWH, GPIIb/IIIa-hemmere, lipidsenkende midler, betablokkere og ACE-hemmere). Effekten av klopido­grel var uavhengig av dosen til ASA (75-325 mg en gang daglig).

Sikkerhet og effekt av klopido­grel til pasienter med akutt hjerteinfarkt med ST-segment elevasjon er undersøkt i 2 randomiserte, placebokontrollerte, dobbeltblinde studier, CLARITY og COMMIT.

CLARITY-studien inkluderte 3.491 pasienter innen 12 timer etter start av et hjerteinfarkt med ST elevasjon og som var påtenkt trombolytisk behandling. Pasientene fikk klopido­grel (300 mg startdose og deretter 75 mg/dag,  $n=1752$ ) eller placebo ( $n=1739$ ), begge i kombinasjon med ASA (150 mg til 325 mg som startdose og deretter 75 til 162 mg/dag), et fibrinolytikum og, om nødvendig heparin. Pasientene ble fulgt opp i 30 dager. Det primære endepunktet var forekomst av okkludert infarktrelatert arterie på angiogrammet før utskrivning, eller død eller tilbakevendende hjerteinfarkt før koronarangiografi. For pasienter som ikke gjennomførte angiografi var det primære endepunktet død eller tilbakevendende hjerteinfarkt ved dag 8 eller ved utskrivning fra sykehuset. Pasientpopulasjonen inkluderte 19,7 % kvinner og 29,2 % av pasientene var  $\geq 65$  år. Totalt 99,7 % av pasientene fikk fibrinolytika (fibrinspesifikt: 68,7 %, ikke-fibrinspesifikt: 31,1 %), 89,5 % heparin, 78,7 % betablokkere, 54,7 % ACE-hemmere og 63 % statiner.

Femten prosent (15,0 %) av pasientene i klopido­gre­l­grup­pen og 21,7 % i placebo­grup­pen nådde det primære endepunktet og representerte en absolutt reduksjon på 6,7 % og en 36 % reduksjon i favør av klopido­gre­l (95 % KI: 24, 47 %;  $p < 0,001$ ) hovedsakelig relatert til reduksjon av okkluderte infarktrelaterte arterier. Denne fordel­en var konsistent på tvers av alle forhåndsangitte sub­grup­per inkludert pasienters alder og kjønn, lokaliser­ing av infarkt­et og type fibrinolytikum eller heparin som var brukt.

COMMIT-studien med 2x2 faktoriell design inkluderte 45 852 pasienter som kom til lege innen 24 timer etter begynnende symptomer på mistenkt hjerteinfarkt med unormal EKG (f.eks. ST elevasjon, ST depresjon eller venstre grenblokkade). Pasientene fikk klopido­gre­l (75 mg/dag,  $n=22.961$ ) eller placebo ( $n=22 891$ ) i kombinasjon med ASA (162 mg/dag) i 28 dager eller inntil utskrivning fra sykehuset. De co-primære endepunktene var død av enhver årsak og første tilfelle av reinfarkt, slag eller død. Populasjonen inkluderte 27,8 % kvinner, 58,4 % av pasientene var  $\geq 60$  år (26 %  $\geq 70$  år) og 54,5 % av pasientene som fikk fibrinolytika.

Klopido­gre­l reduserte signifikant den relative risikoen for død av enhver årsak med 7 % ( $p=0,029$ ) og den relative risikoen av kombinasjonen reinfarkt, slag eller død med 9 % ( $p=0,002$ ), noe som representerer en absolutt reduksjon på henholdsvis 0,5 % og 0,9 %. Denne fordel­en var konsistent på tvers av alder, kjønn, og med eller uten fibrinolytika og ble observert så tidlig som 24 timer.

### *Atrieflimmer*

ACTIVE-W og ACTIVE-A-studiene, separate studier i ACTIVE-programmet, inkluderte pasienter med atrieflimmer (AF) som hadde minst en risikofaktor for vaskulære hendelser. Basert på inklusjonskriteriene inkluderte legene pasienter i ACTIVE-W hvis de var kandidater for vitamin K-antagonistbehandling (VKA-behandling) (som f.eks. warfarin), mens ACTIVE-A-studien inkluderte pasienter som enten ikke kunne eller ville motta VKA-behandling.

ACTIVE-W-studien viste at antikoagulasjonsbehandling med vitamin K-antagonister var mer effektiv enn behandling med klopido­gre­l og ASA.

ACTIVE-A-studien ( $N=7.554$ ) var en multisenter, randomisert, dobbelblind, placebokontrollert studie som sammenlignet klopido­gre­l 75mg/dag pluss ASA ( $N=3.722$ ) med placebo pluss ASA ( $N=3.782$ ). Anbefalt ASA-dosering var 75 til 100 mg/dag. Behandlingstiden var opptil 5 år.

Pasienter randomisert til ACTIVE-programmet var pasienter med dokumentert AF, dvs. enten permanent AF eller minst 2 episoder av periodisk tilbakevendende AF de siste 6 måneder, samt minst en av de følgende risikofaktorene: alder  $\geq 75$  år eller alder 55 til 74 år og enten legemiddelavhengig diabetes mellitus eller dokumentert tidligere MI eller dokumentert koronararteriesykdom; behandlet for systemisk hypertensjon; tidligere hjerneslag, transient iskemisk attack (TIA), eller ikke-CNS systemisk embolus, venstre ventrikkel dysfunksjon med venstre ventrikulær ejeksjonsfraksjon  $< 45$  %; eller dokumentert perifer vaskulær sykdom. Gjennomsnittlig CHADS<sub>2</sub> score var 2,0 (skala 0-6).

De viktigste eksklusjonskriteriene for pasienter var dokumentert peptisk ulcer-sykdom de siste 6 måneder; tidligere intracerebral blødning; signifikant trombocytopeni (blodplattetall  $< 50 \times 10^9/l$ ); behov for klopido­gre­l eller orale antikoagulanter (OAC); eller intoleranse overfor en av de to legemidlene.

Syttitre prosent (73 %) av de inkluderte pasientene i ACTIVE-A-studien kunne ikke ta VKA pga. legens vurdering, manglende mulighet for oppfølging av INR-monitorering (international normalised ratio-monitorering), predisposisjon for fall eller hodetraume, eller spesifikk blødningsrisiko; for 26 % av pasientene var legens vurdering basert på pasientenes uvillighet til å ta VKA.

Pasientpopulasjonen inkluderte 41,8 % kvinner. Gjennomsnittsalder var 71 år, 41,6 % av pasientene var  $> 75$  år. Totalt 23,0 % av pasientene fikk antiarytmika, 52,1 % betablokkere, 54,6 % ACE-hemmere og 25,4 % statiner.

Antall pasienter som nådde primært endepunkt (tid til første forekomst av hjerneslag, MI, ikke-CNS systemisk embolisme eller vaskulær død) var 832 (22,1 %) i gruppen som ble behandlet med klopidogrel pluss ASA og 924 (24,4 %) i placebo + ASA-gruppen (relativ risikoreduksjon på 11,1 %; 95 % KI av 2,4 % til 19,1 %;  $p=0,013$ ) hovedsakelig på grunn av en stor reduksjon i forekomst av hjerneslag. Hjerneslag forekom hos 296 (7,8 %) pasienter som fikk klopidogrel pluss ASA og 408 (10,8 %) pasienter som fikk placebo pluss ASA (relativ risikoreduksjon på 28,4 %; 95 % KI 16,8 % til 38,3 %;  $p=0,00001$ ).

### *Pediatrisk populasjon*

I en doseeskaleringsstudie med 86 nyfødte eller spedbarn opptil 24 måneders alder med tromboserisiko (PICOLO), ble klopidogrel evaluert ved påfølgende doser på 0,01, 0,1 og 0,2 mg/kg hos nyfødte og spedbarn og ved bare 0,15 mg/kg hos nyfødte. Doseringen på 0,2 mg/kg ga gjennomsnittlig hemmingsprosent på 49,3 % (5  $\mu$ M ADP-indusert plateaggregering), noe som er sammenlignbart med voksne som tar klopidogrel 75 mg/dag.

I en randomisert dobbelblind parallellgruppestudie (CLARINET) ble 906 pediatriske pasienter (nyfødte og spedbarn) med medfødt cyanotisk hjertesykdom palliativt behandlet med en systemisk-til-pulmonalarteriell shunt, randomisert til å få klopidogrel 0,2 mg/kg ( $n=467$ ) eller placebo ( $n=493$ ) samtidig med bakgrunnsbehandling inntil tiden for andre kirurgitrikk. Gjennomsnittstid fra palliasjon med shunt til første administrering av studiemedisin var 20 dager. Ca. 88 % av pasientene fikk tilleggsbehandling med ASA (1 til 23 mg/kg/dag). Det var ingen signifikant forskjell mellom gruppene når det gjaldt det primære endepunktet sammensatt av død, shunt-trombose eller hjerterelatert intervensjon før 120 dagers alder etter en hendelse vurdert som trombotisk av natur (89 [19,1 %] i klopidogrelgruppen og 90 [20,5 %] i placebogruppen) (se pkt. 4.2). Blødning var den hyppigst rapporterte bivirkningen i både klopidogrel- og placebogruppen, det var imidlertid ingen signifikant forskjell i blødningshyppigheten mellom gruppene. I langtidsoppfølgingen av sikkerhet i studien fikk 26 pasienter som fremdeles hadde shunt ved ett års alder klopidogrel opp til 18 måneders alder. Ingen nye sikkerhetsproblemer ble oppdaget under denne langtidsoppfølgingen.

CLARINET og PICOLO-studiene ble utført med en løsning inneholdende klopidogrel. I en relativ biotilgjengelighetsstudie hos voksne ga klopidogreløsningen lignende omfang og litt høyere absorpsjonsrate av den sirkulerende (inaktive) hovedmetabolitten sammenlignet med den godkjente tableten.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### *Absorpsjon*

Etter enkelte og gjentatte orale doser med 75 mg daglig absorberes klopidogrel raskt. Gjennomsnittlig maksimalnivåer av uforandret klopidogrel (omtrent 2,2-2,5 ng/ml etter en enkelt 75 mg dose) ble nådd omtrent 45 minutter etter doseringen. Minst 50 % absorberes, basert på urinutskillelse av klopidogrels metabolitter.

### *Distribusjon*

98 % av Klopidogrel og 94 % av den sirkulerende hovedmetabolitten (inaktiv) bindes reversibelt til humane plasmaproteiner *in-vitro*. Bindingen er ikke-mettet *in vitro* innenfor et bredt konsentrasjonsområde.

### *Biotransformasjon*

Klopidogrel gjennomgår omfattende metabolisme i leveren. *In vitro* og *in vivo* blir klopidogrel metabolisert via to hovedveier: én er mediert av esteraser og fører til en hydrolyse til det inaktive karboksylsyrederviatet (85 % av sirkulerende metabolitter), og én er mediert av flere cytokrom P450-enzymmer. Klopidogrel metaboliseres først til en intermedier 2-okso-klopidogrel-metabolitt. Påfølgende metabolisme av denne resulterer i dannelsen av den aktive metabolitten, et tiolderivat av klopidogrel. Den aktive metabolitten dannes primært av CYP2C19 med bidrag fra flere andre CYP-enzymmer, inkludert CYP1A2, CYP2B6 og CYP3A4. Den aktive tiolmetabolitten er blitt isolert *in*

*in vitro* og bindes raskt og irreversibelt til blodplatereseptorer, og hindrer dermed blodplateaggregasjonen.

$C_{max}$  for aktiv metabolitt er dobbelt så høy etter en enkel 300 mg klopidogrel startdose som etter fire dager med 75 mg vedlikeholdsdose.  $C_{max}$  oppnås ca. 30 til 60 minutter etter dosering.

#### *Eliminasjon*

Etter oral dosering av  $^{14}\text{C}$ -merket klopidogrel til mennesker, ble ca. 50 % utskilt i urinen og ca. 46 % i feces i løpet av 120 timer etter dosering. Etter en enkelt oral dose på 75 mg har klopidogrel en halveringstid på omtrent 6 timer. Halveringstiden for eliminasjonen av hovedmetabolitten (inaktiv) var 8 timer etter både enkel og gjentatt dosering.

#### *Farmakogenetikk*

CYP2C19 er involvert i dannelsen av både den aktive metabolitten og den intermediære 2-okso-klopidogrel-metabolitten. Farmakokinetikken og effekten av den aktive metabolitten og 2-okso-klopidogrel-intermediatet har på blodplater, målt ved *ex vivo* blodplateaggregasjon, er forskjellig avhengig av CYP2C19 genotype.

CYP2C19\*1 allelet tilsvarer fullt funksjonell metabolisme, mens CYP2C19\*2 og CYP2C19\*3 allelene er ikke-funksjonelle. CYP2C19\*2 og CYP2C19\*3 allelene står for majoriteten av alleler med redusert funksjon blant kaukasiske (85 %) og asiatiske (99 %) "poor metabolisere". Andre alleler forbundet med fraværende eller redusert metabolisme er mindre vanlige og inkluderer CYP2C19\*4, \*5, \*6, \*7 og \*8. En pasient med status "poor metaboliser" vil ha to ikke-funksjonelle alleler som definert over. Publiserte forekomster for "poor" CYP2C19 metaboliserende genotyper er ca. 2 % for kauasiere, 4 % for svarte og 14 % for kinesere. Tester for bestemmelse av en pasients CYP2C19-genotype finnes.

En crossover-studie med 40 friske deltakere, 10 i hver av de 4 CYP2C19 metaboliserer-gruppene ("ultrarapid", "extensive", "intermediate" og "poor") evaluerte farmakokinetikk og antiblodplaterespons med 300 mg etterfulgt av 75 mg/dag og 600 mg etterfulgt av 150 mg/dag, hver dag i totalt 5 dager ("steady state"). Ingen vesentlige forskjeller i eksponering for aktiv metabolitt og gjennomsnittlig hemming av blodplateaggregasjon (IPA) ble observert mellom "ultrarapid", "extensive" og "intermediate" metaboliserere. Hos "poor metabolisere" var eksponering for aktiv metabolitt redusert med 63-71 % sammenlignet med "extensive metabolisere". Ved 300 mg/75 mg doseringsregimet var antiblodplateresponsen redusert i "poor metabolisere" med gjennomsnittlig IPA (5 mikroM ADP) på 24 % (24 timer) og 37 % (dag 5), sammenlignet med IPA på 39 % (24 timer) og 58 % (dag 5) hos "extensive metabolisere" og 37 % (24 timer) og 60 % (dag 5) hos "intermediate metabolisere". Når "poor metabolisere" fulgte 600 mg/150 mg-regimet var eksponering for aktiv metabolitt høyere enn ved 300 mg/75 mg-regimet. I tillegg var IPA 32 % (24 timer) og 61 % (dag 5), noe som var høyere enn når "poor metabolisere" fulgte 300 mg/75 mg-regimet, og var lik de andre CYP2C19-metaboliserer-gruppene når disse fulgte 300 mg/75 mg-regimet. Et passende doseringsregime for denne pasientpopulasjonen har ikke blitt etablert i kliniske utfallsstudier.

I overensstemmelse med resultatene beskrevet over ble det vist i en metaanalyse av 6 studier med 335 klopidogrelbehandlede deltakere ved "steady state" at eksponering for aktiv metabolitt var redusert med 28 % hos "intermediate metabolisere" og 72 % hos "poor metabolisere" mens hemming av blodplateaggregasjon (5 mikroM ADP) var redusert med forskjeller i IPA på henholdsvis 5,9 % og 21,4 % sammenlignet med "extensive metabolisere".

Virkingen av CYP2C19 genotype på klinisk utfall hos pasienter behandlet med klopidogrel har ikke blitt evaluert i prospektive, randomiserte, kontrollerte studier. Det har imidlertid vært et antall retrospektive analyser for å evaluere denne virkingen hos klopidogrelbehandlede pasienter med genotyperesultat: CURE (n=2721), CHARISMA (n=2428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1477) og ACTIVE-A (n=601), i tillegg til et antall publiserte kohortstudier.



I TRITON-TIMI 38 og 3 av kohortstudiene (Collet, Sibbing, Giusti) hadde den kombinerte gruppen av ”poor metabolisers” og ”intermediate metabolisers” en høyere frekvens av kardiovaskulære hendelser (død, myokardinfarkt og hjerneslag) eller stenttromboser sammenlignet med ”extensive metabolisers”.

I CHARISMA og en kohortstudie (Simon) ble en høyere frekvens av hendelser observert kun hos ”poor metabolisers” sammenlignet med ”extensive metabolisers”.

I CURE, CLARITY, ACTIVE-A og en av kohortstudiene (Trenk) ble det ikke sett høyere hendelsesfrekvens basert på metaboliseringsstatus.

Ingen av disse analysene hadde tilstrekkelig størrelse for å kunne oppdage forskjellig utfall for ”poor metabolisers”.

### Spesielle grupper

Farmakokinetikken til den aktive metabolitten av klopidogrel i spesielle grupper er ukjent.

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Etter gjentatt dosering med 75 mg klopidogrel daglig hos pasienter med alvorlig nyresykdom (kreatininclearance fra 5 til 15 ml/min) var hemmingen av ADP-indusert trombocyttaggregasjon lavere (25 %) enn den som ble observert hos friske forsøkspersoner. Økningen av blødningstiden var imidlertid lik den som er observert hos friske forsøkspersoner som fikk 75 mg klopidogrel daglig. Dessuten var den kliniske toleransen god hos alle pasientene.

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Etter doser av 75 mg klopidogrel daglig i 10 dager hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, var hemming av ADP-indusert blodplateaggregasjon lik den som er sett i friske personer. Gjennomsnittlig forlengelse av blødningstid var også lik i de to gruppene.

#### *Etnisitet*

Prevalens av CYP2C19 alleler som gav ”intermediate” eller ”poor” CYP2C19-metabolisme er forskjellig avhengig av etnisitet (se Farmakogenetikk). I litteraturen er data på asiatisk populasjon for begrenset til å vurdere hvilken klinisk effekt genotyping av dette CYP-enzymet vil ha.

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

I prekliniske studier på rotte og ape ble det oftest sett leverforandringer. Dette ble observert ved doser som representerer minst 25 ganger eksponering hos menneske ved klinisk dosering 75 mg daglig og var en konsekvens av påvirkning av leverenzymene. Klopidogrel i terapeutiske doser ga ingen effekt på leverenzymene hos mennesker.

Meget høye doser av klopidogrel viste også dårlig gastrointestinal toleranse (gastritt, erosjonsskader og/eller oppkast) hos rotte og ape.

Ingen tegn til karsinogen effekt ble rapportert ved administrasjon av klopidogrel til mus i 78 uker og til rotter i 104 uker i doser opp til 77 mg/kg pr. dag (tilsvarende minst 25 ganger den eksponering som sees hos menneske ved den kliniske dosen 75 mg/dag).

Klopidogrel har vært undersøkt i en rekke gentoksiske tester *in-vitro* og *in-vivo* uten å vise gentoksisk aktivitet.

Klopidogrel viste ikke tegn til påvirkning av fertilitet hos hann- eller hunnrotter og var ikke teratogent i rotter og kaniner. Gitt til diende rotter forårsaket klopidogrel en viss forsinkelse i utviklingen av avkommet. Spesifikke farmakokinetiske studier utført med radioaktivt merket klopidogrel har vist at modersubstansen eller dens metabolitter utskilles i morsmelk. Som en følge av dette kan en direkte effekt (svak toksisitet) eller en indirekte effekt (smaksendring) ikke utelukkes.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

#### Tablettkjerne:

Cellulose, mikrokrySTALLINSK  
Kolloidal vannfri silika  
Krysspovidon (type A)  
Makrogol 6000  
Hydrogenert lakserolje

#### Filmdrasjering:

Polyvinyl alkoholTitandioksid (E171)  
Rødt jernoksid (E172)  
Gul jernoksid (E172)  
Talkum  
Macrogol 3000

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

3 år.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet og lys.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

OPA/Al/PVC-Al-blisterpakninger med 28, 30, 50, 56, 84, 90 og 100 filmdrasjerte tabletter eller perforerte endose blisterpakninger (OPA/Al/PVC-Al) med 28x1, 28x1 (kalenderpakning) 30x1, 50x1, 56x1, 84x1, 90x1 og 100x1 filmdrasjerte tabletter i esken.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

HCS bvba  
H. Kennisstraat 53  
B-2650 Edegem  
Belgia

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER**

EU/1/10/651/001/NO      Kartonger med 28 filmdrasjerte tabletter i OPA/Al/PVC - Al blisterpakninger

EU/1/10/651/002/NO	Kartonger med 30 filmdrasjerte tabletter i OPA/Al/PVC - Al blisterpakninger
EU/1/10/651/003/NO	Kartonger med 50 filmdrasjerte tabletter i OPA/Al/PVC - Al blisterpakninger
EU/1/10/651/004/NO	Kartonger med 56 filmdrasjerte tabletter i OPA/Al/PVC - Al blisterpakninger
EU/1/10/651/005/NO	Kartonger med 84 filmdrasjerte tabletter i OPA/Al/PVC - Al blisterpakninger
EU/1/10/651/006/NO	Kartonger med 90 filmdrasjerte tabletter i OPA/Al/PVC - Al blisterpakninger
EU/1/10/651/007/NO	Kartonger med 100 filmdrasjerte tabletter i OPA/Al/PVC - Al blisterpakninger
EU/1/10/651/008/NO	Kartonger med 28x1 filmdrasjerte tabletter i OPA/Al/PVC - Al perforerte endose blisterpakninger
EU/1/10/651/009/NO	Kartonger med 28x1 filmdrasjerte tabletter i OPA/Al/PVC - Al perforerte endose blisterpakninger (kalenderpakning)
EU/1/10/651/010/NO	Kartonger med 30x1 filmdrasjerte tabletter i OPA/Al/PVC - Al perforerte endose blisterpakninger
EU/1/10/651/011/NO	Kartonger med 50x1 filmdrasjerte tabletter i OPA/Al/PVC - Al perforerte endose blisterpakninger
EU/1/10/651/012/NO	Kartonger med 56x1 filmdrasjerte tabletter i OPA/Al/PVC - Al perforerte endose blisterpakninger
EU/1/10/651/013/NO	Kartonger med 84x1 filmdrasjerte tabletter i OPA/Al/PVC - Al perforerte endose blisterpakninger
EU/1/10/651/014/NO	Kartonger med 90x1 filmdrasjerte tabletter i OPA/Al/PVC - Al perforerte endose blisterpakninger
EU/1/10/651/015/NO	Kartonger med 100x1 filmdrasjerte tabletter i OPA/Al/PVC - Al perforerte endose blisterpakninger

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE**

Dato for første MT: 28. oktober 2010

Dato for siste fornyelse: 16. juni 2015

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Krka, d.d., Novo mesto  
Šmarješka cesta 6  
8501 Novo mesto  
Slovenia

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt reseptplikt.

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet i samsvar med kravene i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

- **Legemiddelovervåkningssystem**

Innehaver av markedsføringstillatelsen må sørge for at et legemiddelovervåkningssystem, presentert i Modul 1.8.1 i markedsføringstillatelsen, er på plass og fungerer før legemidlet bringes på markedet og deretter så lenge som legemidlet er på markedet.

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Ikke relevant.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**ESKE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Clopidogrel HCS 75 mg filmdrasjert tablett  
klopidogrel

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 75 mg klopidogrel (som hydroklorid).

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder også hydrogenert ricinusolje.  
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

28 filmdrasjerte tabletter  
28x1 filmdrasjerte tabletter  
30 filmdrasjerte tabletter  
30x1 filmdrasjerte tabletter  
50 filmdrasjerte tabletter  
50x1 filmdrasjerte tabletter  
56 filmdrasjerte tabletter  
56x1 filmdrasjerte tabletter  
84 filmdrasjerte tabletter  
84x1 filmdrasjerte tabletter  
90 filmdrasjerte tabletter  
90x1 filmdrasjerte tabletter  
100 filmdrasjerte tabletter  
100x1 filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**



**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet og lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

HCS bvba  
H. Kennisstraat 53  
B-2650 Edegem  
Belgia

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/10/651/001/NO	28 filmdrasjerte tabletter
EU/1/10/651/002/NO	30 filmdrasjerte tabletter
EU/1/10/651/003/NO	50 filmdrasjerte tabletter
EU/1/10/651/004/NO	56 filmdrasjerte tabletter
EU/1/10/651/005/NO	84 filmdrasjerte tabletter
EU/1/10/651/006/NO	90 filmdrasjerte tabletter
EU/1/10/651/007/NO	100 filmdrasjerte tabletter
EU/1/10/651/008/NO	28x1 filmdrasjerte tabletter
EU/1/10/651/009/NO	28x1 filmdrasjerte tabletter (kalenderpakning)
EU/1/10/651/010/NO	30x1 filmdrasjerte tabletter
EU/1/10/651/011/NO	50x1 filmdrasjerte tabletter
EU/1/10/651/012/NO	56x1 filmdrasjerte tabletter
EU/1/10/651/013/NO	84x1 filmdrasjerte tabletter
EU/1/10/651/014/NO	90x1 filmdrasjerte tabletter
EU/1/10/651/015/NO	100x1 filmdrasjerte tabletter

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot:

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Clopidogrel HCS 75 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

**BLISTER (28, 28x1, 30, 30x1, 50, 50x1, 56, 56x1, 84, 84x1, 90, 90x1, 100, 100x1 filmdrasjerte  
tabletter)**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Clopidogrel HCS 75 mg filmdrasjerte tabletter  
klopidogrel

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

HCS bvba

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot:

**5. ANNET**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

**BLISTER (28x1 filmdrasjerte tabletter –kalenderpakning)**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Clopidogrel HCS 75 mg filmdrasjerte tabletter  
klopidogrel

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

HCS bvba

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot:

**5. ANNET**

Man  
Tir  
Ons  
Tor  
Fre  
Lør  
Søn

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren**

### **Clopidogrel HCS 75 mg filmdrasjerte tabletter** klopidogrel

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Clopidogrel HCS er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Clopidogrel HCS
3. Hvordan du bruker Clopidogrel HCS
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Clopidogrel HCS
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Clopidogrel HCS er og hva det brukes mot**

Clopidogrel HCS inneholder klopidogrel og tilhører en gruppe legemidler som kalles platehemmere. Blodplater er veldig små bestanddeler i blodet, mindre enn røde og hvite blodlegemer, og de klumper seg sammen når blod størkner. Ved å hindre denne sammenklumpingen, nedsetter platehemmende medikamenter muligheten for at blodpropper dannes (en prosess som kalles trombose).

Clopidogrel HCS brukes av voksne for å forhindre dannelsen av blodpropper (trombose) i åreforkalkede blodårer (arterier), en prosess som kalles aterosklerose, og som kan føre til aterosklerotiske hendelser (slik som hjerneinfarkt, hjerteinfarkt eller død).

Du har fått forskrevet Clopidogrel HCS for å forhindre dannelsen av blodpropper og for å minske risikoen for disse alvorlige hendelsene fordi:

- Du har åreforkalkning (også kalt aterosklerose), og
- Du har tidligere hatt hjerteinfarkt eller hjerneinfarkt eller en tilstand kjent som perifer arteriell karsykdom, eller
- Du har hatt en alvorlig type brystsmerte kjent som "ustabil angina pectoris" eller hjerteinfarkt. For å behandle dette er det mulig at legen din har satt inn en stent i den blokkerte eller innsnevrede blodåren for å gjenopprette effektiv blodstrøm. Legen din bør også gi deg acetylsalisylsyre (et stoff som finnes i mange legemidler som brukes for smertelindring og febernedssettelse samt for å forhindre dannelsen av blodpropper).
- Du har uregelmessig hjerterytme, en sykdom kalt atrieflimmer, og du kan ikke ta legemidler kjent som orale antikoagulantia (vitamin K-antagonister) som forhindrer nye dannelsen av nye blodpropper og som hindrer vekst av allerede eksisterende blodpropper. Du skal ha blitt fortalt at orale antikoagulantia er mer effektive enn acetylsalisylsyre eller kombinasjonen Clopidogrel HCS pluss acetylsalisylsyre mot denne sykdommen. Legen kan ha forskrevet Clopidogrel HCS pluss acetylsalisylsyre dersom du ikke kan bruke orale antikoagulantia og du ikke har risiko for store blødninger.

#### **2. Hva du må vite før du bruker Clopidogrel HCS**

**Bruk ikke Clopidogrel HCS**

- Hvis du er allergisk overfor klopido­grel eller et av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- Dersom du lider av en medisinsk tilstand med pågående blødning, som f.eks. magesår eller hjerneblødning.
- Dersom du har alvorlig leversykdom.

Hvis du mener at noe av dette gjelder for deg, eller hvis du tviler på dette, bør du rådføre deg med din lege før du starter med Clopidogrel HCS.

### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Hvis noen av de nedenfor nevnte situasjonene passer for deg, bør du informere din lege før du begynner å ta tablettene:

- hvis du har risiko for blødninger som
  - en medisinsk tilstand som gir risiko for indre blødninger (slik som magesår).
  - en blodsykdom som gjør deg utsatt for indre blødninger (blødninger inne i vev, organer eller ledd i kroppen).
  - en nylig alvorlig skade.
  - en nylig gjennomgått operasjon (gjelder også tannoperasjoner).
  - en planlagt operasjon (også tannoperasjoner) i løpet av de neste 7 dagene.
- hvis du har hatt en blodpropp i hjernen (hjerneinfarkt) som har oppstått innen de siste 7 dager.
- hvis du har nyresykdom eller leversykdom.
- hvis du har hatt en allergisk reaksjon mot noen legemidler brukt i behandlingen av din sykdom.

Når du tar Clopidogrel HCS:

- må du fortelle legen din om planlagte operasjoner (gjelder også tannoperasjoner).
- du må også fortelle legen din straks hvis du utvikler en medisinsk tilstand (kjent som trombotisk trombocytopen purpura eller TTP) som inkluderer feber og blåmerker under huden, som kan vises som små røde prikker, med eller uten uforklarlig ekstrem tretthet, forvirring og gulnende hud eller øyne (gulstott) (se pkt. 4 ”Mulige bivirkninger”).
- hvis du skjærer deg eller skades, kan det ta lenger tid enn vanlig før du slutter å blø. Grunnen til det er måten medisinen virker på, siden den hemmer dannelsen av blodpropper. Ved mindre sår eller skader, f.eks. hvis du skader deg under barbering, er det vanligvis ingen fare. Men er du bekymret over blødningen din, bør du raskt snakke med legen din (se pkt. 4 ”Mulige bivirkninger”).
- Legen din kan ta blodtester.

### **Barn og ungdom**

Dette legemidlet har ingen virkning hos barn (under 12 år) og skal ikke gis til disse.

### **Andre legemidler og Clopidogrel HCS**

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler. Visse andre legemidler kan innvirke på effekten av Clopidogrel HCS og omvendt.

Du bør spesielt fortelle legen din hvis du bruker:

- Legemidler som kan øke risikoen for blødning, for eksempel:
  - o perorale antikoagulantia, legemidler som nedsetter blodets evne til å levre seg,
  - o ikke-steroid­e antiinflammatoriske midler, vanligvis brukt for å behandle smertefulle og/eller betennelsestilstander i muskler og ledd,
  - o heparin eller noen andre injiserbare legemidler som brukes for å forhindre blodpropper,
  - o tiklopidin, en annen platehemmer,
  - o en selektiv serotoninreopptakshemmer (inkludert, men ikke begrenset til fluoksetin eller fluvoksamin), legemidler som vanligvis brukes mot depresjon,
- omeprazol eller esomeprazol, som er legemidler mot magesyre,
- flukonazol eller vorikonazol, legemidler til behandling av soppinfeksjoner,
- efavirenz, et legemiddel brukt i behandling av HIV-infeksjon (humant immunsvikt­virus),

- karbamazepin, et legemiddel til behandling av noen former for epilepsi,
- moklobemid, legemiddel mot depresjon,
- repaglinid, et legemiddel mot diabetes,
- paklitaksel, et legemiddel brukt i behandling av kreft.

Hvis du har opplevd sterke brystmerter (ustabil angina eller hjerteinfarkt), kan du få foreskrevet klopido­grel i kombinasjon med acetylsalisylsyre, et stoff som finnes i mange smertestillende og febernedsettende legemidler. Tilfeldig bruk av acetylsalisylsyre (ikke mer enn 1000 mg i løpet av 24 timer) vil vanligvis ikke gi problemer, men langtidsbruk i andre situasjoner bør diskuteres med legen din.

### **Graviditet og amming**

Det er anbefalt å ikke ta dette legemidlet under graviditet.

Hvis du er gravid eller tror du er gravid, bør du snakke med din lege eller apoteket om dette før du begynner å ta medisinen. Hvis du blir gravid mens du bruker Clopidogrel HCS, ta umiddelbart kontakt med legen din, siden det ikke er anbefalt å ta klopido­grel når du er gravid.

Du bør ikke amme når du tar dette legemidlet.

Hvis du ammer eller planlegger å amme må du snakke med legen din før du tar dette legemidlet.

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar noen form for medisiner.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Clopidogrel HCS antas ikke å påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

### **Clopidogrel HCS inneholder hydrogenert ricinusolje**

Dette kan forårsake magebesvær eller diaré.

## **3. Hvordan du bruker Clopidogrel HCS**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt legen eller apotek hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen, også for pasienter med hjerte­flimmer (uregelmessig hjerterytme), er én 75 mg tablett Clopidogrel HCS daglig, som skal tas gjennom munnen med eller uten mat, og til samme tid hver dag.

Hvis du har hatt sterke brystmerter (ustabil angina eller hjerteinfarkt), kan legen din starte behandlingen med å gi deg 300 mg Clopidogrel HCS (4 tabletter á 75 mg) en gang. Deretter er den anbefalte dosen én 75 mg tablett en gang daglig som beskrevet over.

Du skal ta Clopidogrel HCS så lenge legen din skriver det ut til deg.

### **Dersom du tar for mye av Clopidogrel HCS**

Kontakt lege eller sykehus på grunn av økt risiko for blødninger.

### **Dersom du har glemt å ta Clopidogrel HCS**

Hvis du glemmer å ta en dose med Clopidogrel HCS, og oppdager dette innen 12 timer, skal du ta tablett­en så fort du oppdager det, og ta neste tablett ved vanlig tidspunkt.

Hvis det er gått mer enn 12 timer siden du skulle ha tatt dosen, venter du og tar neste dose ved vanlig tidspunkt. Ta ikke dobbel dose for å kompensere for den du glemte.

For pakningsstørrelsen med 28x1 tabletter kan du sjekke hvilken dag du sist tok en tablett med Clopidogrel HCS ved å se på kalenderen som er trykt på blisterpakningen.



## **Dersom du avbryter behandling med Clopidogrel HCS**

Ikke avbryt behandlingen med mindre legen din har bestemt det. Kontakt legen din eller apoteket før du stopper.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

### **Kontakt legen din umiddelbart dersom du får:**

- feber, tegn til infeksjon eller ekstrem tretthet. Dette kan skyldes sjeldne tilfeller av minsket antall av noen blodlegemer.
- Tegn på leverproblemer som gulnende hud og/eller øyne (gulsott), med eller uten samtidig blødning som oppstår under huden som små røde prikker og/eller forvirring (se avsnitt 2 "Advarsler og forsiktighetsregler").
- Hevelse i munnen eller hudlidelser som utslett, kløe og blemmer i huden. Dette kan være tegn på en allergisk reaksjon.

### **Den vanligst rapporterte bivirkningen med Clopidogrel HCS er blødninger.**

Disse kan være i form av mage- eller tarmlødninger, blåmerker i huden eller hematom (uvanlige blødninger eller blåmerker under huden), neseblod eller blod i urinen. Et fåtall tilfeller av blødninger inne i øye, hodet, lunger eller ledd er også rapportert.

### **Hvis du får langvarig blødning mens du bruker Clopidogrel HCS**

Hvis du skjærer deg eller skades, kan det ta lenger tid enn vanlig før det slutter å blø. Grunnen til det er måten medisinen virker på, siden den hemmer dannelsen av blodpropper. Ved mindre sår eller skader, f.eks. hvis du skjærer deg under barbering, er det vanligvis ingen fare. Men er du bekymret over blødningen din, bør du raskt snakke med legen din (se avsnitt 2 "Advarsler og forsiktighetsregler").

### **Andre bivirkninger inkluderer:**

Vanlige bivirkninger (kan oppstå hos opptil 1 av 10 personer):

Diaré, magesmerter, fordøyelsesbesvær eller halsbrann.

Mindre vanlige bivirkninger (kan oppstå hos opptil 1 av 100 personer):

Hodepine, magesår, oppkast, kvalme, forstoppelse, unormalt mye luft i mage eller tarm, utslett, kløe, svimmelhet, prikking eller nummenhet i huden.

Sjeldne bivirkninger (kan oppstå hos opptil 1 av 1000 personer):

Vertigo, forstørrede bryster hos menn.

Svært sjeldne bivirkninger (kan oppstå hos opptil 1 av 10000 personer):

Gulsott; sterke smerter i magen, med eller uten rygg smerter; feber; pustevansker, noen ganger samtidig med hoste; generaliserte allergiske reaksjoner (f.eks. generell følelse av varme med plutselig generell uvelhet inntil besvimelse); hevelse i munnen; hudblemmer; hudallergi; sårhet i munnen (stomatitt); lavere blodtrykk; forvirring; hallusinasjoner; leddsmerter; muskelsmerter; forandret opplevelse av hvordan mat smaker.

Bivirkninger med frekvens ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data):

Overfølsomhetsreaksjoner med smerter i bryst eller mage.

I tillegg kan legen din finne endringer i blod- eller urintester.

## Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## 5. Hvordan du oppbevarer Clopidogrel HCS

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterbrett etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet og lys.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetning av Clopidogrel HCS

- Virkestoffet er klopidogrel. Hver filmdrasjerte tablett inneholder 75 mg klopidogrel (som hydroklorid).
- Andre innholdsstoffer er (se avsnitt 2 "Clopidogrel HCS inneholder hydrogenert ricinusolje"):
  - Tablettkjerne: mikrokrystallinsk cellulose, kolloidal vannfri silika, krysspovidon (type A), makrogol 6000 og hydrogenert lakserolje.
  - Drasjering: polyvinyl alkohol, titandioksid (E171), rødt jernoksid (E172), gul jernoksid (E172), talkum og macrogol 3000.

### Hvordan Clopidogrel HCS ser ut og innholdet i pakningen

De filmdrasjerte tablettene er rosa, runde og svakt konvekse.

Esker med 28, 30, 50, 56, 84, 90 og 100 filmdrasjerte tabletter i blisterpakninger eller esker med 28x1, 28x1 (kalenderpakning), 30x1, 50x1, 56x1, 84x1, 90x1 og 100x1 filmdrasjerte tabletter i perforerte endose blisterpakninger er tilgjengelig.

Ikke alle pakningsstørrelser er pålagt markedsført.

### Innehaver av markedsføringstillatelsen

HCS bvba, H. Kennisstraat 53, B 2650 Edegem, Belgia

### Tilvirker

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

#### België/Belgique/Belgien

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

#### Lietuva

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

#### България

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

#### Luxembourg/Luxemburg

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

TEVA GmbH  
Tel: (+49) 731 402 08

**Eesti**

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech  
Eesti filiaal  
Tel: +372 6610801

**Ελλάδα**

Teva Ελλάς A.E.  
Τηλ: +30 210 72 79 099

**España**

TEVA PHARMA, S.L.U.  
Tel: +(34) 91 387 32 80

**France**

Teva Santé  
Tél: +(33) 1 55 91 7800

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +353 (0)51 321 740

**Ísland**

ratiopharm Oy  
Finnland  
Sími: +358 20 180 5900

**Italia**

Teva Italia S.r.l.  
Tel: +(39) 028917981

**Κύπρος**

Teva Ελλάς A.E.  
Ελλάδα  
Τηλ: +30 210 72 79 099

**Latvija**

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā

**Magyarország**

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

**Malta**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
L-Irlanda  
Tel: +353 51 321740

**Nederland**

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

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: 47 66 77 55 90

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda  
Tel: +351 21 476 75 50

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +(421) 2 5726 7911

**Suomi/Finland**

ratiopharm Oy  
Puh/Tel: +358 20 180 5900

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +(46) 42 12 11 00

**United Kingdom**

Teva UK Limited  
Tel: +44(0) 1977 628500

Tel: +371 67 323 666

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>.