

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Clopidogrel Qualimed 75 mg filmdrasjerte tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

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

Hjelpestoff:

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 13 mg hydrogenert lakserolje.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Rosa, runde og svakt konvekse filmdrasjerte tabletter.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

*Forebyggende behandling av aterotrombotiske 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.

For ytterligere informasjon henvises til pkt. 5.1.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Dosering

- Voksne og eldre  
75 mg klopidogrel gis en gang daglig.

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.

- Pediatrisk 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 et eller flere av hjelpestoffene.
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon .
- Aktiv patologisk blødning som f.eks. peptisk ulcus eller intrakraniell blødning.

### 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

#### *Blødninger 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 inkludert COX-2-hemmere. Pasientene bør følges nøye med hensyn til tegn på blødning, inkludert okkult blødning, spesielt under de første behandlingssukene, og/eller etter invasive hjerteprosedyrer eller kirurgi. På grunn av risiko for økt blødningsintensitet, anbefales ikke samtidig behandling med klopidogrel og orale antikoagulantia (se pkt. 4.5).

Hvis en pasient 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 etter kortvarig 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.

#### *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. Kliniske relevans av dette er usikker. Som forsiktighetsregel skal samtidig bruk av sterke eller moderate CYP2C19-inhibitorer frarådes (se pkt. 4.5 for liste over CYP2C19-hemmere, se også pkt. 5.2).

#### *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 ved bruk av klopidogrel (se pkt 4.2).

#### *Hjelpestoffer*

Dette legemidlet inneholder hydrogenert lakserolje som kan forårsake magesyke og diaré.

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

*Orale antikoagulantia:* På grunn av risiko for økt blødningsintensitet, anbefales ikke samtidig behandling med klopidogrel og orale 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 klopidogrel-mediert hemming av ADP-indusert trombocyttagregasjon, men klopidogrel forsterket virkningen av ASA på kollagenindusert trombocyttagregasjon. Samtidig behandling med ASA (2 x 500 mg i en dag) viste imidlertid ingen signifikant økning av den allerede forlengede blødningstiden ved klopidogrelbehandling. 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 klopidogrel-indusert 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).

#### *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. Klinisk relevans av dette er usikker. Som forsiktighetsregel skal samtidig bruk av sterke eller moderate CYP2C19-inhibitorer frarådes (se pkt. 4.4 og 5.2).

Legemidler som hemmer CYP2C19 omfatter omeprazol og esomeprazol, fluvoksamin, fluoksetin, moklobemid, vorikonazol, flukonazol, tiklopidin, ciprofloksasin, cimetidin, karbamazepin, okskarbazepin og kloramfenikol.

#### *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.

Inkonsekvente data vedrørende klinisk betydning, i form av større kardiovaskulære hendelser, av denne farmakokinetiske-/ farmakodynamiske interaksjonen er blitt rapportert fra 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 (bortsett fra cimetidin som er en hemmer av CYP2C19) og antacida, påvirker klopidogrels hemming av blodplateaggregasjonen.

Andre legemidler:

Flere kliniske studier er gjennomført for å undersøke mulighetene for farmakodynamiske og farmakokinetiske interaksjoner mellom klopidogrel og andre legemidler. 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.

Digoksins eller teofyllins farmakokinetikk ble ikke endret ved samtidig tilførsel av klopidogrel. Antacida endret ikke absorpsjonsomfanget av klopidogrel.

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

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 samtidig, 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 forsiktighetsiltak 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).

##### *Amming*

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 Qualimed.

##### *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

Sikkerhet ved klopidogrelbehandling er evaluert hos mer enn 42000 pasienter som har deltatt i kliniske studier, hvorav over 9000 er behandlet i ett år eller lenger. Klinisk relevante bivirkninger observert i studiene CAPRIE, CURE, CLARITY og COMMIT er beskrevet nedenfor. Generelt var klopidogrel 75 mg/dag sammenlignbar med ASA 325 mg/dag i CAPRIE, uavhengig av alder, kjønn og rase. 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 pasientsubgrupper 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.

Bivirkninger som enten oppstod i kliniske studier eller ble spontanrapportert er angitt under. Frekvensen er definert ved bruk av følgende konvensjon: 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 ( $\leq 1/10\ 000$ ). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Organklasser	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Trombocytopeni, leukopeni, eosinofili	Neutropeni, inkludert alvorlig neutropeni	Trombotisk trombocytopen purpura (TTP) (se pkt. 4.4), aplastisk anemi, pancytopeni, agranulocytose, alvorlig trombocytopeni, granulocytopeni, anemi
Forstyrrelser i immunsystemet				Serumsykdom, anafylaktiske reaksjoner
Psykiatriske lidelser				Hallusinasjoner, konfusjon
Nevrologiske sykdommer		Intrakraniell blødning (noen fatale tilfeller er rapportert), hodepine, parestier, svimmelhet		Smaksforandringer
Øyesykdommer		Blødning i øyet (konjunktival, okulær,		

Organklassesytem	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne
		retinal)		
Sykdommer i øre og labyrint			Vertigo	
Karsykdommer	Hematom			Alvorlig blødning, blødning i operasjonssår, vaskulitt, hypotensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Neseblod			Blødning i luftveiene (blodige opphostringer, blødning i lungene), bronkospasme, interstituell 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 galleveier				Akutt leversvikt, hepatitt, unormale leverfunksjonstester
Hud- og underhudssykdommer	Blåmerker	Utslett, pruritus, hudblødninger(purpura)		Bulløs dermatitt (toksisk epidermal nekrolyse, Stevens Johnson syndrom, erythema multiforme), angioødem, erytematøs utslett, urtikaria, eksem, lichen planus
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett				Muskuloskeletale 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		

## 4.9 Overdosering

Overdose som følge av klopidogreladministrering kan føre til forlenget blødningstid og påfølgende blødningsskikomplikasjoner. 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: B01AC-04.

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

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

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

Sikkerhet og effekt av klopidogrel er undersøkt i 4 dobbeltblinde studier med over 80.000 pasienter: CAPRIE-studien, hvor klopidogrel sammenlignes med ASA og CURE-, CLARITY- og COMMIT-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 arotrombose 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 ASA 325 mg/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 insidensen 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 % KI: 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 (oppnådd statistisk signifikans ved 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 ≤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.

### *Pediatrik populasjon*

I en doseeskaleringsstudie med 86 nyfødte eller spedbarn opptil 24 måneders alder med tromboseisiko (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 µM ADP-indusert plateaggregering), noe som er sammenlignbart med voksne som tar Plavix 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 kirurgitritt. 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 klopidogrel-løsningen lignende omfang og litt høyere absorpsjonsrate av den sirkulerende (inaktive) hovedmetabolitten sammenlignet med den godkjente tablett.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### *Absorpsjon*

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

### *Distribusjon*

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

### *Metabolisme*

Klopidogrel gjennomgår omfattende metabolisme i leveren. Klopidogrel blir metabolisert via to hovedveier *in vitro* og *in vivo*: en mediert av esteraser og fører til hydrolyse til det inaktive karboksylsyrederviatet (85 % av sirkulerende metabolitter), og en mediert av flere cytokrom P450-enzymmer. Klopidogrel metaboliseres først til en intermedieær 2-okso-klopidogrel-metabolitt. Påfølgende metabolisering av denne fører til dannelse av den aktive metabolitten, et tiolderivat av klopidogrel. Denne metabolske reaksjonsveien er mediert av CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 og CYP2B6 *in vitro*. Den aktive tiolmetabolitten som er isolert *in vitro*, bindes raskt og irreversibelt til blodplatereseporer 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.

### Eliminering

Etter oral dosering av  $^{14}\text{C}$ -merket klopidogrel hos 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 ca. 6 timer. Halveringstiden for eliminering av hovedmetabolitten (inaktiv) var 8 timer etter både enkel og gjentatt dosering.

### Farmakogenetikk

Flere polymorfe CYP450-enzymetypen aktiverer klopidogrel. CYP2C19 er involvert i dannelsen av både den aktive metabolitten og den intermediære 2-okso-klopidogrel-metabolitten. Farmakokinetikken og effekten den aktive metabolitten har på blodplater, målt ved blodplateaggregasjon *ex vivo*, varierer 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 vanlig 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 kaukasiere, 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 blodplateaggregering (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  $\mu\text{M}$  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-metaboliserergruppene 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 blodplateaggregering (5  $\mu\text{M}$  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) i tillegg til et antall publiserte kohortstudier.

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

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

I CURE, CLARITY 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 hos 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/minutt) var hemming av ADP-indusert trombocyttagregasjon lavere (25 %) enn den som er observert hos friske forsøkspersoner. Forlengelsen i blødningstiden var imidlertid lik den som er observert hos friske forsøkspersoner som fikk 75 mg klopidogrel daglig. Den kliniske toleransen var god hos alle pasientene.

#### *Nedsatt leverfunksjon*

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

#### *Rase*

Prevalens av CYP2C19-alleler som ga middels rask eller langsom CYP2C19-metabolisme varierer avhengig av rase (se Farmakogenetikk). For den asiatiske populasjonen finnes det i litteraturen begrensede data for å kunne vurdere om ulike genotyper av denne CYPen har noen betydning for klinisk resultat.

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

I prekliniske studier på rotte og bavian var den hyppigst observerte effekten 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 levermetabolismeenzymer. Klopidogrel i terapeutiske doser ga ingen effekt på levermetabolismeenzymer hos mennesker.

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

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 hunrotter og var ikke teratogent i verken rotter og kaniner. Gitt til diegivende 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:*

Hydroksypropylcellulose (E463)  
Titandioksid (E171)  
Rødt jernoksid (E172)  
Talkum  
Propylenglykol

## **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

## **6.3 Holdbarhet**

2 år.

## **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet og lys

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

OPA/Al/PVC-Al-blistre med 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90 og 100 filmdrasjerte tabletter i eske.  
Kalenderblister av OPA/Al/PVC-Al i esker som inneholder 7, 14, 28, 56, 84 filmdrasjerte tabletter.  
Perforert endoseblister av OPA/Al/PVC-Al i esker som inneholder 30x1 og 50x1 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon <og annen håndtering>**

Ingen spesielle forholdsregler.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Qualimed, 117 allée des Parcs, 69 800 Saint Priest, Frankrike

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/09/559/001-016/NO

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

Dato for første markedsføringstillatelse: 21 september 2009

## **10. OPPDATERINGSDATO**

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

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

**VEDLEGG II**

**A. INNEHAVER(E) AV TILVIRKERTILLATELSE ANSVARLIG  
FOR BATCH RELEASE**

**B. VILKÅR FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

**A. INNEHAVER(E) AV TILVIRKERTILLATELSE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

TAD Pharma GmbH  
Heinz-Lohmann-Straße 5  
27472 Cuxhaven  
Germany

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

**B. VILKÅR FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

- **VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK SOM ER PÅLAGT INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Legemiddel underlagt reseptplikt.

- **VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKERHET OG EFFEKT AV LEGEMIDLET**

Ikke relevant.

- **ANDRE VILKÅR**

*System for legemiddelovervåkning*

Innehaveren av markedsføringstillatelsen må forsikre at systemet for legemiddelovervåkning, som presentert i Modul 1.8.1. i søknaden om markedsføringstillatelse, er på plass og fungerer før og mens produktet er på markedet.

*Risikohåndteringsplan*

Det ble ikke sendt inn noen Risikohåndteringsplan. Søknaden er basert på et referanselegemiddel for hvilket det ikke er identifisert noen sikkerhetsmessige faktorer som krever ytterligere risikominimeringstiltak.

*PSURs*

Tidsplan for innsending av PSUR for Clopidogrel Qualimed filmdrasjerte tabletter bør følge PSUR-planen for referanselegemidlet.

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

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg



Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

**A. MERKING**

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

**ESKE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Clopidogrel Qualimed 75 mg filmdrasjerte tabletter

Klopidogrel

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

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

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder hydrogenert lakserolje.

Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

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

7 filmdrasjerte tabletter

7 filmdrasjerte tabletter - kalenderblister

14 filmdrasjerte tabletter

14 filmdrasjerte tabletter - kalenderblister

28 filmdrasjerte tabletter

28 filmdrasjerte tabletter - kalenderblister

30 filmdrasjerte tabletter

30x1 filmdrasjerte tabletter

50 filmdrasjerte tabletter

50x1 filmdrasjerte tabletter

56 filmdrasjerte tabletter

56 filmdrasjerte tabletter - kalenderblister

84 filmdrasjerte tabletter

84 filmdrasjerte tabletter - kalenderblister

90 filmdrasjerte tabletter

100 filmdrasjerte tabletter

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

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

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

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESEIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet og lys.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Qualimed, 117 allée des Parcs, 69 800 Saint Priest, Frankrike

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

7 filmdrasjerte tablett: EU/1/09/559/001/NO  
14 filmdrasjerte tablett: EU/1/09/559/002/NO  
28 filmdrasjerte tablett: EU/1/09/559/003/NO  
30 filmdrasjerte tablett: EU/1/09/559/004/NO  
50 filmdrasjerte tablett: EU/1/09/559/005/NO  
56 filmdrasjerte tablett: EU/1/09/559/006/NO  
84 filmdrasjerte tablett: EU/1/09/559/007/NO  
90 filmdrasjerte tablett: EU/1/09/559/008/NO  
100 filmdrasjerte tablett: EU/1/09/559/009/NO  
30x1 filmdrasjerte tablett: EU/1/09/559/010  
50x1 filmdrasjerte tablett: EU/1/09/559/011  
7 filmdrasjerte tablett kalenderblister: EU/1/09/559/012  
14 filmdrasjerte tablett kalenderblister: EU/1/09/559/013  
28 filmdrasjerte tablett kalenderblister: EU/1/09/559/014  
56 filmdrasjerte tablett kalenderblister: EU/1/09/559/015  
84 filmdrasjerte tablett kalenderblister: EU/1/09/559/016

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Batch

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING**

## 16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Clopidogrel Qualimed 75 mg

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

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

**BLISTER ESKER AV 7, 14, 28, 30, 30x1, 50, 50x1, 56, 84, 90 og 100**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Clopidogrel Qualimed 75 mg filmdrasjerte tabletter

Klopidogrel

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Qualimed

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Batch

**5. ANNET**

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

**KALENDER BLISTER ESKER AV 7, 14, 28, 56, og 84**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Clopidogrel Qualimed 75 mg filmdrasjerte tabletter

Klopidogrel

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Qualimed

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Batch

**5. ANNE**

**Kalenderdager**

M  
Ti  
O  
To  
F  
L  
S

**Uke 1**

Uke 2 (for esker med 14, 28, 56, 84)

Uke 3 (for esker med 28, 56, 84)

Uke 4 (for esker med 28, 56, 84)

**B. PAKNINGSVEDLEGG**

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

## PAKNINGSVEDLEGG: INFORMASJON TIL BRUKEREN

### Clopidogrel Qualimed 75 mg filmdrasjerte tabletter Klopidogrel

#### Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet.

- 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 til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

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

1. Hva Clopidogrel Qualimed er, og hva det brukes mot
2. Hva du må ta hensyn til før du bruker Clopidogrel Qualimed
3. Hvordan du bruker Clopidogrel Qualimed
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Clopidogrel Qualimed
6. Ytterligere informasjon

### 1. HVA CLOPIDOGREL QUALIMED ER, OG HVA DET BRUKES MOT

Clopidogrel Qualimed tilhører en gruppe legemidler som kalles platehemmere. Blodplater er veldig små bestandeler i blodet som klumper seg sammen når blod koagulerer. Ved å hindre denne sammenklumpingen, nedsetter platehemmende medikamenter muligheten for at blodpropper dannes (en prosess som kalles trombosering).

Clopidogrel Qualimed brukes for å forhindre dannelse av blodpropper (tromboser) i åreforkalkede blodårer (arterier), en prosess som kalles arotrombose, og som kan føre til arotrombotiske hendelser (slik som hjerneinfarkt, hjerteinfarkt eller død).

Du har fått forskrevet Clopidogrel Qualimed for å forhindre dannelse av blodpropper og for å redusere 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.

### 2. HVA DU MÅ TA HENSYN TIL FØR DU BRUKER CLOPIDOGREL QUALIMED

#### Bruk ikke Clopidogrel Qualimed:

- hvis du er allergisk (overfølsom) overfor klopidogrel eller et av de andre innholdsstoffene i Clopidogrel Qualimed.
- 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 Qualimed.

#### Vis forsiktighet ved bruk av Clopidogrel Qualimed

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

- 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.

Når du tar Clopidogrel Qualimed:

- Må du fortelle legen din om planlagte operasjoner (gjelder også tannoperasjoner).
- Må du også fortelle legen din straks hvis du utvikler såkalt trombotisk trombocytopen purpura (TTP), en medisinsk tilstand 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 (gulsott) (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.

Clopidogrel Qualimed er ikke beregnet til barn eller ungdom.

### **Bruk av andre legemidler sammen med Clopidogrel Qualimed**

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler.

Visse andre legemidler kan innvirke på effekten av Clopidogrel Qualimed og omvendt.

Du bør spesielt fortelle legen din hvis du bruker:

- Perorale antikoagulantia, legemidler som nedsetter blodets evne til å koagulere,
- ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler til injeksjon, brukes vanligvis til behandling av smertefulle og/eller betennelsestilstander i muskler og ledd,
- heparin eller noen andre legemidler som brukes for å forhindre blodpropper,
- omeprazol, esomeprazol eller cimetidin, som er legemidler mot magesyre,
- flukonazol, vorikonazol, ciprofloksacin eller kloramfenikol, legemidler til behandling av infeksjoner forårsaket av bakterier eller sopp,
- fluoksetin, fluvoksamin eller moklobemid, legemidler til behandling av depresjon,
- karbamazepin eller okskarbazepin, legemidler til behandling av enkelte former for epilepsi,
- tiklopidin, et annet legemiddel som hindrer blodet i å levre seg (såkalt platehemmer).

Tilfeldig bruk av acetylsalisylsyre (ikke mer enn 1000 mg i løpet av 24 timer), et stoff som finnes i mange legemidler mot smerter og feber, vil vanligvis ikke gi problemer, men langtidsbruk i andre situasjoner bør diskuteres med legen din.

### **Inntak av Clopidogrel Qualimed sammen med mat og drikke**

Clopidogrel Qualimed kan tas med eller uten mat.

### **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 Clopidogrel Qualimed. Hvis du blir gravid mens du bruker Clopidogrel Qualimed, 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 Clopidogrel Qualimed.

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

### **Viktige opplysninger om noen av innholdsstoffene i Clopidogrel Qualimed**

Clopidogrel Qualimed inneholder hydrogenert lakserolje som kan forårsake magesyke og diaré.

## **3. HVORDAN DU BRUKER CLOPIDOGREL QUALIMED**

Bruk alltid Clopidogrel Qualimed slik legen din har fortalt deg. Kontakt legen eller apotek hvis du er usikker.

Den vanlige dosen er en 75 mg tablett en gang daglig, som skal tas gjennom munnen med eller uten mat, og til samme tid hver dag.

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

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

Kontakt lege eller nærmeste legevakt på grunn av økt risiko for blødninger.

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

Hvis du glemmer å ta en dose med Clopidogrel Qualimed, og oppdager dette innen 12 timer, skal du ta tablett 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 pakningsstørrelsene 7, 14, 28, 56 og 84 tabletter (kalenderblister) kan du kontrollere hvilken dag du sist tok en tablett Clopidogrel Qualimed ved å se på kalenderen som er trykt på blisteret.

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

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 Clopidogrel Qualimed forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Frekvensen av mulig bivirkninger nedenfor er definert som følger:

- svært vanlig (oppstår hos fler enn 1 av 10 pasienter)
- vanlig (oppstår hos 1 til 10 av 100 pasienter)
- mindre vanlig (oppstår hos 1 til 10 av 1000 pasienter)
- sjelden (oppstår hos 1 til 10 av 10 000 pasienter)
- svært sjelden (oppstår hos færre enn 1 av 10 000 pasienter)
- frekvens ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

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

- feber, tegn på infeksjon eller ekstrem tretthet. Dette kan skyldes sjeldne tilfeller av lavt antall av noen blodlegemer.
- tegn på leverproblemer som guldfarging av hud og/eller øyne (gulsott), med eller uten samtidig blødning som oppstår under huden som små røde prikker og/eller forvirring (se pkt. 2 "Vis forsiktighet ved bruk av Clopidogrel Qualimed").

- Hevelse i munnen eller hudlidelser som utslett, kløe og blemmer i huden. Dette kan være tegn på en allergisk reaksjon.

#### **Den vanligst rapporterte bivirkningen er blødninger.**

Blødningen kan være i form av mage- eller tarmblødninger, 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 Qualimed**

Hvis du skjærer deg eller skades, kan det ta noe 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 ingen fare. Men er du bekymret over blødningen din, bør du raskt snakke med legen din (se pkt. 2 ”Vis forsiktighet ved bruk av Clopidogrel Qualimed”).

#### **Andre rapporterte bivirkningene er:**

Vanlige bivirkninger: Diaré, magesmerter, fordøyelsesbesvær eller halsbrann.

Mindre vanlige bivirkninger: Hodepine, magesår, oppkast, kvalme, forstoppelse, unormalt mye luft i mage eller tarm, utslett, kløe, ørhet, prikking eller nummenhet i huden.

Sjeldne bivirkninger: Svimmelhet.

Svært sjeldne bivirkninger: Gulsott, sterke smerter i magen, med eller uten rygg smerter; feber, pustevansker, noen ganger samtidig med hoste, generaliserte allergiske reaksjoner, hevelse i munnen, hudblærer, hudallergi, betennelse i munnslimhinnen (stomatitt), lavere blodtrykk, forvirring, hallusinasjoner, leddsmerter, muskelsmerter, smaksforandringer.

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

Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

## **5. HVORDAN DU OPPBEVARER CLOPIDOGREL QUALIMED**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke Clopidogrel Qualimed 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 legemidler som ikke er nødvendig lenger skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet

## **6. YTTERLIGERE INFORMASJON**

### **Sammensetning av Clopidogrel Qualimed**

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

Andre innholdsstoffer er:

-Tablettkjerne: mikrokrySTALLinsk cellulose, kolloidal vannfri silika, krysspovidon (type A), makrogol 6000, hydrogenert lakserolje

- Drasjering: hydroksypropylcellulose (E463), titandioksid (E171), rødt jernoksid (E172), talkum og propylenglykol.

### **Hvordan Clopidogrel Qualimed ser ut og innholdet i pakningen**

De filmdrasjerte tablettene er rosa, runde og svakt konvekse.

Esker med 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90 og 100 filmdrasjerte tabletter i blisterbrett er tilgjengelig.

Esker med 7, 14, 28, 56, 84 filmdrasjerte tabletter i kalenderblistre er tilgjengelige.

Esker med 30x1 og 50x1 filmdrasjerte tabletter i perforerte endoseblistre er tilgjengelige.

Ikke alle pakningsstørrelser er pålagt markedsført.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

Qualimed, 117 allée des Parcs, 69 800 Saint Priest, Frankrike

Tilvirker:

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

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Tyskland

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

#### **België/Belgique/Belgien**

Mylan bvba/sprl

Tél/Tel: + 0032 2 658 61 00

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Mylan bvba/sprl

Tél/Tel: + 0032 2 658 61 00 (Belgium)

#### **Bulgaria**

Mylan SAS

Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

#### **Hungary**

Mylan Kft

Tel: 36 1 8026993

#### **Ceská republika**

MylanPharmaceuticals s.r.o.

Tel: +420 274 770 201

#### **Malta**

George Borg Barthet Ltd

Tel: +356 21244205

#### **Danmark**

Mylan ApS

Tlf: + 45 3694 4568

#### **Nederland**

Mylan B.V

Tel: + 31 (0)33 2997080

#### **Deutschland**

Mylan dura GmbH

Tel: + 49-(0) 6151 9512 0

#### **Norge**

Mylan AB

Tlf: + 46 8-555 227 50 (Sverige)

#### **Eesti**

Mylan SAS

Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

#### **Österreich**

Arcana Arzneimittel GmbH

Tel: +43 1 416 24 18

#### **Greece**

Generics Pharma Hellas EIE

Tel: +30 210 9936410

#### **Polska**

Mylan Sp.z.o.o

Tel: +48 22 5466400

#### **España**

Mylan Pharmaceuticals, S.L

tel: + 34 93 3786400

#### **Portugal**

Mylan, Lda.

Phone: + 00351 21 412 7200

#### **France**

Qualimed

Tel: +33 4 37 25 75 00

#### **România**

Mylan SAS

Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

#### **Ireland**

#### **Slovenija**

Mc Dermott Laboratories Ltd  
Tel: + 1800 272 272  
Allphar +353 1 4041600

Mylan SAS  
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

**Ísland**

Actavis Group PTC ehf  
Sími: + 354 5503300

**Slovenská republika**

Mylan sr.o  
Tel: +421 2 32 604 901

**Italia**

Mylan S.p.A  
Tel: + +39/02-61246921

**Suomi/Finland**

Mylan OY  
Puh/Tel: + 358 9-46 60 03

**Cyprus**

Pharmaceutical Trading Co Ltd  
Τηλ: +35 7 24656165

**Sverige**

Mylan AB  
Tel: + 46 8-555 227 50

**Latvija**

Mylan SAS  
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

**United Kingdom**

Generics [UK] Ltd trading as Mylan  
Tel: +44 1707 853000

**Lietuva**

Mylan SAS  
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

**Dette pakningsvedlegget ble sist godkjent**

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