

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Clopidogrel Teva 75 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

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

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 59,05 laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjert tablett.

Lysrosa til rosa, kapselformede filmdrasjerte tabletter preget med "93" på en side og "7314" på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Sekundær profylakse av aterosklerotiske hendelser:

Klopidogrel er indisert hos:

- Voksne pasienter med hjerteinfarkt (fra noen få dager til mindre enn 35 dager), iskemisk hjerneslag (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.

Hos pasienter med moderat til høy-risiko transitorisk iskemisk anfall (TIA) eller mindre hjerneinfarkt
Klopidogrel i kombinasjon med ASA er indisert hos:

- Voksne pasienter med moderat til høy-risiko TIA (ABCD² score ≥ 4) eller mindre hjerneinfarkt (NIHSS² ≤ 3) innen 24 timer etter enten TIA eller hjerneinfarkt hendelsen.

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.

¹ Alder, blodtrykk, kliniske funn, varighet, diabetes mellitus diagnose

² National Institutes of Health Stroke Scale

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

- Voksne og eldre
Klopidogrel bør gis som en daglig dose 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 eller 600 mg startdose. En startdose på 600 mg kan vurderes hos pasienter <75 år når perkutan koronar intervensjon er påtenkt (se pkt. 4.4). Behandling med klopidogrel bør 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 medisinsk behandlede 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).

Voksne pasienter med moderat til høy-risiko TIA eller mindre hjerneinfarkt:

Voksne pasienter med moderat til høy-risiko TIA (ABCD2 score ≥ 4) eller mindre hjerneinfarkt (NIHSS ≤ 3) bør få en startdose med klopidogrel 300 mg etterfulgt av klopidogrel 75 mg én gang daglig og ASA (75 mg-100 mg én gang daglig). Behandling med klopidogrel og ASA bør startes innen 24 timer etter hendelsen og opprettholdes i 21 dager etterfulgt av enkel platehemmende behandling.

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: 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 som 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 oppstår under behandlingen (se pkt. 4.8). I likhet med andre platehemmere bør klopido­grel brukes med forsiktighet hos pasienter som kan ha økt 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-steroid­e antiinflammatoriske midler (NSAIDs) inkludert COX-2-hemmere, eller selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI), eller sterke CYP2C19-induktorer 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 hjerteprosedyrer eller kirurgi. På grunn av risiko for økt blødningsintensitet, anbefales ikke samtidig behandling med klopido­grel og warfarin (se pkt. 4.5).

Hvis en pasient som skal gjennomgå elektiv kirurgi og blodplatehemming ikke er nødvendig, 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 eller varighet).

Bruk av startdose på 600 mg klopido­grel er ikke anbefalt til pasienter som er ≥ 75 år med akutt koronarsyndrom uten ST-segment elevasjon på grunn av økt blødningsrisiko.

Trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP)

Svært sjeldne tilfeller av trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP) er rapportert i forbindelse med behandling med klopido­grel, i noen tilfeller etter kort eksponering. TTP karakteriseres ved trombocytopeni og mikroangiopatisk hemolytisk anemi, assosiert med enten nevrologiske funn, nedsatt nyrefunksjon eller feber. TTP er en potensielt dødelig tilstand som krever rask behandling inkludert plasmafere­se.

Ervervet hemofili

Ervervet hemofili har blitt rapportert etter bruk av klopido­grel. I tilfeller der isolert aktivert partiell tromboplastintid (aPTT) forlengelse 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 iskemisk hjerneslag

- *Oppstart av behandling*
 - Hos pasienter med akutte mindre hjerneinfarkt eller moderat til høy-risiko TIA bør dobbel platehemmende behandling (klopido­grel og ASA) startes innen 24 timer etter hendelsens start.
 - Det finnes ingen data for nytte-risiko vurdering av kortvarig dobbel platehemmende behandling hos pasienter med akutte mindre hjerneinfarkt eller moderat til høy-risiko TIA, som tidligere har hatt intrakraniell blødning (ikke-traumatisk).
 - Hos pasienter med mer alvorlige hjerneinfarkt bør klopido­grel som monoterapi startes først etter at det har gått 7 dager fra hendelsen.

- *Pasienter med mer alvorlige hjerneinfarkt (NIHSS > 4)*
På grunn av manglende data, anbefales ikke bruk av dobbel platehemmende behandling (se pkt. 4.1).
- *Pasienter med nylige mindre hjerneinfarkt eller moderat til høy-risiko TIA der inngrep er indisert eller planlagt*
Det finnes ingen data til å støtte bruken av dobbel platehemmende behandling hos pasienter der behandling med carotis endarterektomi eller intravaskulær trombektomi er indisert, eller hos pasienter med planlagt trombolyse eller antikoagulerende behandling. Dobbelt platehemmende behandling anbefales ikke i disse tilfellene.

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 for denne interaksjonen er ikke kjent. Som en forsiktighetsregel bør samtidig bruk av sterke eller moderate CYP2C19-hemmere frarådes (se pkt. 4.5 for en liste av CYP2C19-hemmere, se også pkt. 5.2).

Bruk av legemidler som induserer aktiviteten til CYP2C19 forventes å gi økt nivå av den aktive metabolitten av klopidogrel og kan gi økt risiko for blødning. Som forsiktighetsregel skal samtidig bruk av sterke CYP2C19-induktorer frarådes (se pkt. 4.5).

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 overfølsomhet 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 overfølsomhet 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

Det er begrenset klinisk erfaring hos pasienter med moderat leversykdom som kan ha blødningstendens. Klopidogrel bør derfor brukes med forsiktighet hos denne pasientgruppen (se pkt. 4.2).

Hjelpestoffer

Laktose

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som «natriumfritt».

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).

Orale antikoagulantia: Samtidig bruk av klopidogrel og orale antikoagulantia anbefales ikke fordi det kan gi økt blødningsintensitet (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 blodplateaggregasjon, men klopidogrel forsterker virkningen av ASA på kollagenindusert blodplateaggregasjon. Samtidig behandling med ASA (500 mg gitt to ganger daglig 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 opptil 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 tilførsel av heparin hadde ingen effekt på klopidogrel indusert hemming av blodplateaggregasjonen. 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. Forekomsten av klinisk signifikant blødning var sammenlignbar med den som sees når trombolytika og heparin gis samtidig med ASA (se pkt. 4.8).

NSAID: I en klinisk studie på friske forsøkspersoner økte okkult gastrointestinalt blodtap ved samtidig administrering av klopidogrel og naproxen. På grunn av manglende interaksjonsstudier er det foreløpig uklart om det er økt risiko for gastrointestinale blødninger med alle NSAID. Derfor bør samtidig inntak av NSAID 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:

CYP2C19-induktorer

Da klopidogrel blir omdannet til sin aktive metabolitt delvis av CYP2C19, kan det forventes at bruk av legemidler som inducerer aktiviteten til dette enzymet resulterer i økt nivå av den aktive metabolitten av klopidogrel.

Rifampicin er en sterk CYP2C19-induktor, noe som resulterer i både økt nivå av den aktive metabolitten av klopidogrel og blodplatehemming, som kan gi økt risiko for blødning. Som forsiktighetsregel skal samtidig bruk av sterke CYP2C19-induktorer frarådes (se pkt. 4.4).

CYP2C19-hemmere

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 for denne interaksjonen er ikke kjent. Som en forsiktighetsregel bør 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 reduserer magesyre, som H₂-blokkere eller antacida, påvirker klopidogrels hemming av trombocyttagregasjonen.

Boostret antiretroviral behandling (ART):

Hiv-pasienter som behandles med boostrede antiretrovirale midler (ART) har høy risiko for vaskulære hendelser.

Hos hiv-infiserte pasienter som behandles med antivirale midler/behandlinger boostret med ritonavir eller kobicistat (ART) er det sett en signifikant lavere eksponering for den aktive metabolitten av klopidogrel og redusert platehemming. Selv om den kliniske relevansen til disse funnene er usikre, så har det vært spontane rapporter om pasienter med hiv-infeksjon behandlet med boostret ART som har opplevd nye okklusive hendelser etter re-vaskularisering eller som har opplevd trombotiske hendelser under et klopidogrelregime med høyere startdose. Eksponering for klopidogrel og gjennomsnittlig platehemming kan reduseres ved samtidig bruk av ritonavir. Samtidig bruk av klopidogrel og boostret ART bør derfor frarådes.

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 administrering av fenobarbital eller østrogen.

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

Data fra CAPRIE studien indikerte imidlertid at fenytoin og tolbutamid, som metaboliseres av CYP2C9, kan trygt 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.

Som med andre orale P2Y₁₂-hemmere, kan administrering samtidig med opioide agonister forsinke og redusere absorpsjonen av klopidogrel muligens pga. forsinket gastrisk tømming. Den kliniske relevansen er ukjent. Vurder bruk av parenterale platehemmere hos pasienter med akutt koronarsykdom som har behov for samtidig bruk av morfin eller andre opioide agonister.

Rosuvastatin: Det er vist at klopidogrel øker rosuvastatineksponering hos pasienter to ganger (AUC) og 1,3 ganger (C_{maks}) etter administrering av en 300 mg dose med klopidogrel, og 1,4 ganger (AUC) uten effekt på C_{maks} etter gjentagende administrering av en 75 mg dose med klopidogrel.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

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

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

Amming

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

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 klopidogrel-behandling er evaluert hos mer enn 44 000 pasienter, 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 rapportert spontant.

Blødninger er den mest vanlige, rapporterte bivirkningen både i kliniske studier og erfaring etter markedsføring der det var den mest rapporterte bivirkningen under 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.

Organklassesystem	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne, ikke kjent*
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Trombocytopeni, leukopeni, eosinofili	Nøytropeni, inkludert alvorlig nøytropeni	Trombotisk trombocytopenisk 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 overfølsomhet mot klopidogrel*

Organklassesystem	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne, ikke kjent*
Forstyrrelser i immunsystemet				Serum sykdom ("serum sickness"), anafylaktoide reaksjoner, kryssreaktiv legemiddel-overfølsomhet mellom tienopyridiner (f.eks. tiklopidin, prasugrel) (se pkt. 4.4)*, autoimmunt insulinsyndrom, som kan føre til alvorlig hypoglykemi, spesielt hos pasienter med HLA DRA4-subtype (hyppigere i den japanske befolkningen)*
Psykiatriske lidelser				Hallusinasjoner, forvirring
Nevrologiske sykdommer		Intrakranielle blødninger (noen fatale tilfeller er rapportert), hodepine, parestesi, svimmelhet		Smaksforstyrrelser, ageusi
Øyesykdommer		Blødning i øyet (konjunktival, okulær, retinal)		
Sykdommer i øre og labyrint			Vertigo	
Karsykdommer	Hematom			Alvorlig blødning, blødning i operasjonssår, vaskulitt, hypotensjon

Organklassesystem	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne, ikke kjent*
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Neseblødning			Blødning i luftveiene (hemoptyse, blødning i lungene), bronkospasme, interstitiell pneumonitt, eosinofil pneumoni
Gastrointestinale sykdommer	Gastrointestinal blødning, diare, 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, erythema multiforme, Stevens Johnson syndrom), akutt generalisert eksantemøs pustulose (AGEP), angioødem, , legemiddelindusert overfølsomhets-syndrom, legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), erytematøst eller eksfoliativt utslett, urtikaria, eksem, lichen planus
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer			Gynekomasti	

Organklassesystem	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne, ikke kjent*
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett				Muskulo-skeletale blødninger (hemartros), artritt, artralgi, myalgi
Sykdommer i nyre og urinveier		Hematuri		Glomerulonefritt, økning i serumkreatinin
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Blødning på injeksjonsstedet			Feber
Undersøkelser		Økt blødningstid, nedgang i antall nøytrofiler, 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 påfølgende blødningskomplikasjoner. Egnert behandling bør vurderes hvis blødning observeres. Ingen antidot til den farmakologiske aktiviteten av 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: Antitrombotiske midler, hemmere av blodplateaggregasjonen, unntatt heparin, ATC-kode: B01AC04.

Virkningsmekanisme

Klopido­grel er et prodrug, hvor en av metabolittene hemmer trombocyttaggregasjonen. Klopido­grel må metaboliseres av CYP450-enzymet for å omdannes til den aktive metabolitten som hemmer trombocyttaggregasjonen. Den aktive metabolitten av klopido­grel hemmer selektivt bindingen av adenosindifosfat (ADP) til dens P2Y₁₂-reseptor på blodplatene og den påfølgende ADP-medierte aktivering av glykoprotein GPIIb/IIIa-komplekset, og hemmer derfor trombocyttaggregasjonen. 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 frigitt 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 trombocyttagregasjonen.

Farmakodynamiske effekter

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

Klinisk effekt og sikkerhet

Sikkerhet og effekt av klopido-rel er undersøkt i 7 dobbeltblinde studier med over 100 000 pasienter: CAPRIE-studien, hvor klopido-rel sammenlignes med ASA og CURE-, CLARITY- og COMMIT, CHANCE, POINT og ACTIVE-A studiene hvor klopido-rel 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 aterosklerose i anamnesen i form av nylig hjerteinfarkt (<35 dager), nylig iskemisk hjerneslag (mellom 7 dager og 6 måneder) eller konstatert perifer arteriell sykdom (PAD). Pasientene ble randomisert til klopido-rel 75 mg/dag eller 325 mg ASA pr. 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.

Klopido-rel reduserte signifikant hyppigheten av nye iskemiske tilfeller (kombinert endepunkt for hjerteinfarkt, hjerneslag og vaskulær død) sammenlignet med ASA. I «intention to treat» analysen ble det observert 939 tilfeller i klopido-relgruppen og 1020 tilfeller i ASA-gruppen (en relativ reduksjon i risiko (RRR) på 8,7 % [95 % CI: 0,2 til 16,4]; $p=0,045$), hvilket tilsvarer 10 pasienter [CI: 0 til 20] som beskyttes mot nye iskemiske hendelser når en behandler 1000 pasienter i 2 år. Analyse av total mortalitet (sekundært endepunkt) viste ingen signifikant forskjell mellom klopido-rel (5,8 %) og ASA (6,0 %).

I en subgruppeanalyse med hensyn til årsaker (hjerteinfarkt, iskemisk hjerneslag og PAD) syntes fordelene med klopido-rel størst ($p=0,003$) hos pasienter rekruttert på grunn av PAD (spesielt de som også hadde hatt hjerteinfarkt i anamnesen) (RRR=23,7 %; CI: 8,9 til 36,2) og svakere (ikke signifikant i forhold til ASA) hos slagpasienter (RRR=7,3 %; CI: -5,7 til 18,7 [$p=0,258$]). Hos pasienter som ble rekruttert til studien pga. nylig hjerteinfarkt var klopido-rel numerisk dårligere, men ikke signifikant forskjellig fra ASA (RRR=-4,0 %; CI: -22,5 til 11,7 [$p=0,639$]). Dessuten antydde en subgruppeanalyse at fordelene av klopido-rel 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.

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 hjerteenzymene eller troponin I eller T som var minst to ganger høyere enn den øvre grensen for normalverdi. Pasientene ble randomisert til klopido-rel (300 mg startdose etterfulgt 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. Hepariner ble gitt til mer enn 90 % av pasientene og den relative blødningsraten mellom 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 risiko reduksjon (95 % CI av 10-28 %, $p=0,00009$) for klopidogrelgruppen (17 % relativ risiko reduksjon når pasientene ble konservativt behandlet, 29 % når pasientene gjennomgikk PTCA (med eller uten stent), og 10 % når de gjennomgikk CABG). Nye kardiovaskulære hendelser (primære endepunkt) ble forhindret, med relative risiko reduksjoner på 22 % (CI: 8,6, 33,4), 32 % (CI: 12,8, 46,4), 4 % (CI: -26,9, 26,7), 6 % (CI: -33,5, 34,3) og 14 % (CI: -31,6, 44,2), i løpet av studiiintervallene 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 økt i klopidogrel + ASA gruppen, mens blødningsrisikoen vedvarte (se pkt. 4.4).

Bruken av klopidogrel i CURE ble assosiert med et redusert behov for trombolytisk behandling (RRR=43,3 %; CI: 24,3 %, 57,5 %) og GPIIb/IIIa-hemmere (RRR=18,2 %, CI: 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 1187 (18,8 %) i placebogruppen, noe som gir en relativ risiko reduksjon på 14 % (95 % CI: 6–21 %, $p=0,0005$) for klopidogrel gruppen. Denne fordelingen kan hovedsakelig tilskrives den statistisk signifikante reduksjonen i forekomst av hjerteinfarkt [287 (4,6 %) i den klopidogrelbehandlede gruppen og 363 (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 skapte sikkerhetsprofilen for klopidogrel ingen spesiell bekymring hos denne subgruppen av pasienter. Dermed er resultatene fra denne subgruppen 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 3491 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 ≥ 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 slutt punktet og representerte en absolutt reduksjon på 6,7 % og en 36 % oddsreduksjon i

favør av klopidogrel (95 % CI: 24, 47 %; $p < 0,001$) hovedsakelig relatert til reduksjon av okkluderte infarktrelaterte arterier. Denne fordelingen var konsistent på tvers av alle forhåndsangitte subgrupper inkludert pasienters alder og kjønn, lokalisering av infarkt 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 (dvs. 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 koprime endepunktene var død av enhver årsak og første tilfelle av reinfarkt, slag eller død. Populasjonen inkluderte 27,8 % kvinner, 58,4 % av pasientene var ≥ 60 år (26 % ≥ 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 fordelingen var konsistent på tvers av alder, kjønn, og med eller uten fibrinolytika, og ble observert så tidlig som 24 timer.

Nedtrapping av P2Y₁₂-hemmende midler ved akutt koronarsyndrom

To randomiserte, utprøversponkede studier (ISS), TOPIC og TROPICAL-ACS, undersøkte byttet fra en mer potent P2Y₁₂-reseptorhemmer til klopidogrel i kombinasjon med ASA etter akutfase ved akutt koronarsykdom (ACS), med kliniske utfallsdata.

I pivotale studier er den kliniske nytten av de mer potente P2Y₁₂-hemmerne, tikagrelor og prasugrel, relatert til en signifikant reduksjon i tilbakevendende iskemiske tilfeller (inkludert akutt og subakutt stenttrombose, hjerteinfarkt og akutt revaskularisering). Selv om den iskemiske nytten var konsekvent gjennom det første året, ble det observert en høyere reduksjon i tilbakevendende iskemiske tilfeller etter ACS i løpet av de første dagene etter behandlingsstart. *Post-hoc*-analyser viser derimot en statistisk signifikant økning i blødningsrisiko med de mer potente P2Y₁₂-hemmerne, hovedsakelig forekommende i løpet av vedlikeholdsfasen, etter den første måneden etter ACS. TOPIC og TROPICAL-ACS var designet for å undersøke hvordan blødningshendelser kan forhindres samtidig som effekten opprettholdes.

TOPIC (*Timing Of Platelet Inhibition after acute Coronary syndrome*)

Denne randomiserte, åpne studien inkluderte ACS-pasienter som krevde perkutan koronar intervensjon (PCI). Pasienter som fikk ASA og en mer potent P2Y₁₂-hemmer og som ikke opplevde bivirkninger etter den første måneden, ble enten overført til fastdose ASA og klopidogrel (nedtrappert dobbel blodplatehemmende behandling (DAPT)) eller fortsatte legemiddelregimet deres (uforandret DAPT).

Totalt ble 645 av 646 pasienter med akutt hjerteinfarkt med ST-elevasjon (STEMI) eller akutt hjerteinfarkt uten ST-elevasjon (NSTEMI) eller ustabil angina analysert (nedtrappert DAPT ($n=322$), uforandret DAPT ($n=323$)). Oppfølging etter 1 år ble gjennomført hos 316 pasienter (98,1 %) i nedtrappert DAPT-gruppen og hos 318 pasienter (98,5 %) i uforandret DAPT-gruppen. Median oppfølgingstid for begge gruppene var 359 dager. Karakteristikkene i den studerte kohorten var liknende for begge gruppene.

Det primære utfallet, en kombinasjon av kardiovaskulær død, hjerneslag, akutt revaskularisering, og BARC (Bleeding Academic Research Consortium)-blødning ≥ 2 ved 1 år etter ACS, forekom hos 43 pasienter (13,4 %) i nedtrappert DAPT-gruppen og hos 85 pasienter (26,3 %) i uforandret DAPT-gruppen ($p < 0,01$). Denne statistisk signifikante forskjellen er hovedsakelig forårsaket av færre blødningstilfeller, med ingen rapportert forskjell i iskemiske endepunkter ($p=0,36$), mens BARC-blødning ≥ 2 forekom sjeldnere i nedtrappert DAPT-gruppen (4,0 %) versus 14,9 % i uforandret DAPT-gruppen ($p < 0,01$). Blødningstilfeller, definert som alle BARC-blødninger, forekom hos 30 pasienter (9,3 %) i nedtrappert DAPT-gruppen og hos 76 pasienter (23,5 %) i uforandret DAPT-gruppen ($p < 0,01$).

TROPICAL-ACS (*Testing Responsiveness to Platelet Inhibition on Chronic Antiplatelet Treatment for Acute Coronary Syndromes*)

Denne randomiserte, åpne studien inkluderte 2610 biomarkørpositive ACS-pasienter etter fullført PCI. Pasientene ble randomisert til enten prasugrel 5 eller 10 mg/dag (dag 0–14) (n=1306), eller prasugrel 5 eller 10 mg/dag (dag 0–7) for deretter å nedtrappe til klopidogrel 75 mg/dag (dag 8–14) (n=1304) i kombinasjon med ASA (<100 mg/dag). Ved dag 14 ble platefunksjonstesting (PFT) utført. Pasientene som kun fikk prasugrel fortsatte på prasugrel i 11,5 måneder.

Nedtrappingspasientene gjennomgikk testing for høy blodplateraktivering (HPR). Dersom HPR var ≥ 46 enheter, ble pasientene trappet opp tilbake til prasugrel 5 eller 10 mg/dag i 11,5 måneder, og dersom HPR var <46 enheter fortsatte pasientene med klopidogrel 75 mg/dag i 11,5 måneder. Den kontrollerte nedtrappingsgruppen hadde derfor enten pasienter på prasugrel (40 %) eller klopidogrel (60 %). Alle pasientene fortsatte med ASA og ble fulgt opp i ett år.

Det primære endepunktet (den kombinerte forekomsten av kardiovaskulær død, hjerteinfarkt, hjerneslag og BARC-blødning grad ≥ 2 ved 12 måneder) ble oppnådd og viste non-inferiority. 95 pasienter (7 %) i den kontrollerte nedtrappingsgruppen og 118 pasienter (9 %) i kontrollgruppen (p non-inferiority = 0,0004) opplevde en hendelse. Den kontrollerte nedtrappingen førte ikke til en økt kombinert risiko for iskemiske tilfeller (2,5 % i nedtrappingsgruppen versus 3,2 % i kontrollgruppen, p non-inferiority = 0,0115), heller ikke for det sekundære hovedendepunktet BARC-blødning ≥ 2 (5 % i nedtrappingsgruppen versus 6 % i kontrollgruppen ($p=0,23$)). Den kumulative forekomsten av alle blødningstilfeller (BARC-klasse 1 til 5) var 9 % (114 hendelser) i den kontrollerte nedtrappingsgruppen versus 11 % (137 hendelser) i kontrollgruppen ($p=0,14$).

Dobbel platehemmende behandling (DAPT) ved akutte mindre hjerneinfarkt eller moderat til høy-risiko TIA

DAPT med kombinasjonen klopidogrel og ASA som behandling for å forhindre infarkt etter et akutt mindre hjerneinfarkt eller et moderat til høy-risiko TIA ble evaluert i to randomiserte, utprøversponsede studier (ISS) – CHANCE og POINT – med kliniske utfallsdata på sikkerhet og effekt.

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

Denne randomiserte, dobbeltblindede, multisenter, placebo-kontrollerte kliniske studien inkluderte 5170 kinesiske pasienter med akutt TIA (ABCD2 score ≥ 4) eller akutte mindre infarkt (NIHSS ≤ 3). Pasienter i begge gruppene fikk ASA på dag 1 (med dosering som varierte fra 75 til 300 mg, etter vurdering av behandlende lege). Pasientene som ble randomisert til klopidogrel-ASA-gruppen fikk en startdose på 300 mg klopidogrel på dag 1, etterfulgt av 75 mg klopidogrel daglig på dag 2 til dag 90, og ASA dose på 75 mg daglig på dag 2 til dag 21. Pasienter som ble randomisert til ASA-gruppen fikk placebo av klopidogrel på dag 1 til dag 90 og ASA dose på 75 mg daglig på dag 2 til dag 90.

Det primære effektutfallet var nye tilfeller av hjerneslag (iskemisk eller blødning) i løpet av de første 90 dagene etter det akutte mindre hjerneinfarkt eller høy-risiko TIA. Dette oppsto hos 212 pasienter (8,2 %) i klopidogrel-ASA-gruppen sammenlignet med 303 pasienter (11,7 %) i ASA-gruppen (hazard ratio [HR], 0,68; 95 % konfidensintervall [KI], 0,57 til 0,81; $p < 0,001$). Hjerneinfarkt oppsto hos 204 pasienter (7,9 %) i klopidogrel-ASA-gruppen sammenlignet med 295 pasienter (11,4 %) i ASA-gruppen (HR, 0,67; 95 % KI, 0,56 til 0,81; $p < 0,001$). Hjerneblødning oppsto hos åtte pasienter i hver av de to gruppene (0,3 % i hver gruppe). Moderat eller alvorlig blødning oppsto hos syv pasienter (0,3 %) i klopidogrel-ASA-gruppen og hos åtte pasienter (0,3 %) i ASA-gruppen ($p = 0,73$). Blødningsraten (alle typer blødning) var på 2,3 % i klopidogrel-ASA-gruppen sammenlignet med 1,6 % i ASA-gruppen (HR, 1,41; 95 % KI, 0,95 til 2,10; $p = 0,09$).

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

Denne randomiserte, dobbeltblindede, multisenter, placebo-kontrollerte kliniske studien inkluderte 4881 internasjonale pasienter med akutt TIA (ABCD2 score ≥ 4) eller mindre slag (NIHSS ≤ 3). Alle pasientene i begge gruppene fikk ASA på dag 1 til dag 90 (50–325 mg, etter vurdering av behandlende

lege). Pasientene som ble randomisert til klopidogrel-gruppen fikk en startdose på 600 mg klopidogrel på dag 1, etterfulgt av 75 mg klopidogrel daglig på dag 2 frem til dag 90. Pasienter som ble randomisert til placebo-gruppen fikk placebo av klopidogrel på dag 1 frem til dag 90.

Det primære effektutfallet var en sammensetning av flere alvorlige iskemiske hendelser (hjerneinfarkt, hjerteinfarkt eller død som følge av en iskemisk vaskulær hendelse) på dag 90. Dette oppsto hos 121 pasienter (5,0 %) som fikk klopidogrel og ASA sammenlignet med 160 pasienter (6,5 %) som fikk ASA som monoterapi. (HR, 0,75; 95 % KI, 0,59 til 0,95; $p = 0,02$). Det andre utfallet av hjerneinfarkt oppsto hos 112 pasienter (4,6 %) som fikk klopidogrel og ASA sammenlignet med 155 pasienter (6,3 %) som fikk ASA som monoterapi (HR, 0,72; 95 % KI, 0,56 til 0,92; $p = 0,01$). Det primære sikkerhetsutfallet av alvorlig blødning oppsto hos 23 av 2432 pasienter (0,9 %) som fikk klopidogrel pluss ASA og hos 10 av 2449 pasienter (0,4 %) som fikk ASA som monoterapi. (HR, 2,32; 95 % KI, 1,10 til 4,87; $p = 0,02$). Mindre alvorlige blødninger oppsto hos 40 pasienter (1,6 %) som fikk klopidogrel pluss ASA og hos 13 pasienter (0,5 %) som fikk ASA som monoterapi (HR, 3,12; 95 % KI, 1,67 til 5,83; $p < 0,001$).

CHANCE og POINT tidsforløp analyse

Det var ingen fordel på effekten å fortsette DAPT i mer enn 21 dager. En fordeling av alvorlige iskemiske hendelser og alvorlige blødninger i tidsforløpet av behandlingen, ble utført for å analysere påvirkningen av det korte tidsforløpet av DAPT.

Tabell 1- Fordeling av alvorlige iskemiske hendelser og alvorlige blødninger i tidsforløpet av tildelt behandling i CHANCE og POINT

Utfall i CHANCE og POINT	Tildelt behandling	Antall hendelser			
		Total	1. uke	2. uke	3. uke
Alvorlig iskemisk hendelse	ASA (n=5035)	458	330	36	21
	KLP+ASA(n=5016)	328	217	30	14
	Differanse	130	113	6	7
Alvorlig blødning	ASA (n=5035)	18	4	2	1
	KLP+ASA(n=5016)	30	10	4	2
	Differanse	-12	-6	-2	-1

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=7554) var en multisenter, randomisert, dobbelblind, placebokontrollert studie som sammenlignet klopidogrel 75mg/dag pluss ASA (n=3722) med placebo pluss ASA (n=3782). 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 ≥ 75 år eller alder 55 til 74 år og enten legemiddelavhengig diabetes mellitus eller dokumentert tidligere hjerteinfarkt eller dokumentert koronararteriesykdom; behandlet for systemisk hypertensjon; tidligere hjerneslag, transient iskemisk attack (TIA), eller ikke-CNS systemisk embolus, venstre ventrikel dysfunksjon med venstre ventrikulær ejsjonsfraksjon $<$

45 %; eller dokumentert perifer vaskulær sykdom. Gjennomsnittlig CHADS₂ 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 (blodplatetall < 50 x 10⁹/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, hjerteinfarkt, 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) hovedsaklig 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).

Pediatrik populasjon

I en doseeskaleringsstudie med 86 nyfødte eller spedbarn opptil 24 måneders alder med trombose- og emboliserisiko (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 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 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 blødningsraten 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 oppløsning med klopidogrel. I en relativ biotilgjengelighetsstudie hos voksne ga klopidogreloppløsningen 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. Høyeste gjennomsnittlige plasmanivå av uforandret klopidogrel (ca. 2,2 - 2,5 ng/ml etter en enkelt 75 mg oral

dose) forekom ca. 45 minutter etter administrering. Minst 50 % absorberes, basert på urinutskillelse av klopidogrel metabolitter.

Distribusjon

Klopidogrel og den sirkulerende (inaktive) hovedmetabolitten bindes reversibelt til humane plasmaproteiner *in vitro* (henholdsvis 98 % og 94 %). Bindingen er ikke mettbart *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 hydrolyse til det inaktive karboksylsyrederviatet (85 % av sirkulerende metabolitter), og én er mediert av flere cytokrom P450-enzymmer. Klopidogrel metaboliseres først til en intermedieær 2-okso-klopidogrel-metabolitt. Påfølgende metabolisme av 2-okso-klopidogrelmetabolitten resulterer i dannelse 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 vitro* og bindes raskt og irreversibelt til blodplatereseporer, og hemmer dermed blodplateaggregasjonen.

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

Eliminasjon

Etter en oral dose av ^{14}C -merket klopidogrel til mennesker, ble ca. 50 % utskilt i urinen og ca. 46 % i faeces 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 eliminasjonen av den sirkulerende hovedmetabolitten (inaktiv) var 8 timer etter både enkel og gjentatt dosering.

Farmakogenetikk

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

CYP2C19*1 allelet tilsvarende 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 metaboliserer". 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 metaboliserer" vil ha to ikke-funksjonelle alleler som definert over. Publiserte forekomster av "poor" CYP2C19 metaboliserende genotyper er ca. 2 % for kaukasier, 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 av 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 metaboliserer" var eksponering for aktiv metabolitt redusert med 63-71 % sammenlignet med "extensive metaboliserer". Ved 300 mg/75 mg doseringsregimet var antiblodplateresponsen redusert hos "poor metaboliserer" med gjennomsnittlig IPA (5 mikromol ADP) på 24 % (24 timer) og 37 % (dag 5), sammenlignet med IPA på 39 % (24 timer) og 58 % (dag 5) hos "extensive metaboliserer" og 37 % (24 timer) og 60 % (dag 5) hos "intermediate metaboliserer". Når "poor metaboliserer" 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 metaboliserer" 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 fastslått 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 metabolisers" og 72 % hos "poor metabolisers" mens hemming av blodplateaggregering (5 mikroM ADP) var redusert med forskjeller i IPA på henholdsvis 5,9 % og 21,4 % sammenlignet med "extensive metabolisers".

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 "intermediate metabolisers" og "poor metabolisers" en høyere frekvens av kardiovaskulære hendelser (død, hjerteinfarkt 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 hos "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 til pasienter med alvorlig nyresykdom (kreatinin clearance fra 5 til 15 ml/min) var hemmingen av ADP-indusert blodplateaggregasjon lavere (25 %) enn den som ble observert hos friske forsøkspersoner, likevel var økningen av blødningstiden lik den som er observert hos friske forsøkspersoner på 75 mg klopidogrel daglig. I tillegg var den kliniske toleransen god hos alle pasientene.

Nedsatt leverfunksjon

Etter gjentatt dosering med 75 mg klopidogrel daglig i 10 dager til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon var hemmingen av ADP-indusert trombocyttaggregasjon lik den observert hos friske forsøkspersoner. Gjennomsnittelig økning av blødningstid var også lik i de to gruppene.

Rase

Prevalensen av CYP2C19-allelene som forårsaker middels eller langsom 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 bavian ble det oftest sett leverforandringer. Disse 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 leverenzymet. Klopidogrel i terapeutiske doser ga ingen effekt på leverenzymet.

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 gentoksiske aktiviteter.

Klopidogrel viste ikke tegn til påvirkning av fertilitet hos hann- eller hunnrotter og var ikke teratogent hos rotter og kaniner. Hos gravide hunnrotter injisert med radioaktivt merket klopidogrel, ble radioaktivitet gjenfunnet i fosteret. Gitt til ammende 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 Hjelpstoffer

Tablettkjerne:

Laktosemonohydrat
Cellulose, mikrokrySTALLINSK
Hydroksypropylcellulose (E463)
Krysspovidon (type A)
Hydrogenerte vegetabiliske oljer
Natriumlaurylsulfat

Filmdrasjering:

Laktosemonohydrat
Hypromellose (E464)
Titandioksid (E171)
Makrogol 4000
Jernoksid, rød (E172)
Jernoksid, gul (E172)
Indigokarmin (E132)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Aluminium-aluminium avtrekkbare perforerte endose blisterpakninger, aluminium-aluminium perforerte endose blisterpakninger og HDPE bokser med polypropylenlokk eller barnesikret polypropylenlokk og silikagel tørremiddel.

Avtrekkbare perforerte blisterpakninger inneholdende 14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 eller 100x1 filmdrasjerte tabletter.

Perforerte blisterpakninger inneholdende 14x1, 28 x1, 30 x1, 50 x1, 84 x1, 90 x1 eller 100 x1 filmdrasjerte tabletter

Bokser inneholdende 30 eller 100 filmdrasjerte tablett.
Aluminium-aluminium perforerte blisterpakninger som kalenderpakning inneholdende 28x1 filmdrasjerte tablett.

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/540/001/NO	Kartonger med 14x1 filmdrasjerte tablett i avtrekkbare perforerte aluminium-aluminium endose blisterpakninger
EU/1/09/540/002/NO	Kartonger med 28x1 filmdrasjerte tablett i avtrekkbare perforerte aluminium-aluminium endose blisterpakninger
EU/1/09/540/003/NO	Kartonger med 30x1 filmdrasjerte tablett i avtrekkbare perforerte aluminium-aluminium endose blisterpakninger
EU/1/09/540/004/NO	Kartonger med 50x1 filmdrasjerte tablett i avtrekkbare perforerte endose aluminium-aluminium endose blisterpakninger
EU/1/09/540/005/NO	Kartonger med 84x1 filmdrasjerte tablett i avtrekkbare perforerte aluminium-aluminium endose blisterpakninger
EU/1/09/540/006/NO	Kartonger med 90x1 filmdrasjerte tablett i avtrekkbare perforerte aluminium-aluminium endose blisterpakninger
EU/1/09/540/007/NO	Kartonger med 100x1 filmdrasjerte tablett i avtrekkbare perforerte aluminium-aluminium endose blisterpakninger
EU/1/09/540/008/NO	HDPE bokser med 30 filmdrasjerte tablett
EU/1/09/540/009/NO	HDPE bokser med 100 filmdrasjerte tablett
EU/1/09/540/010/NO	Kartonger med 14x1 filmdrasjerte tablett i perforerte aluminium-aluminium blisterpakninger
EU/1/09/540/0011/NO	Kartonger med 28x1 filmdrasjerte tablett i perforerte aluminium-aluminium blisterpakninger
EU/1/09/540/012/NO	Kartonger med 30x1 filmdrasjerte tablett i perforerte aluminium-aluminium blisterpakninger
EU/1/09/540/013/NO	Kartonger med 50x1 filmdrasjerte tablett i perforerte aluminium-aluminium blisterpakninger
EU/1/09/540/014/NO	Kartonger med 84x1 filmdrasjerte tablett i perforerte aluminium-aluminium blisterpakninger
EU/1/09/540/015/NO	Kartonger med 90x1 filmdrasjerte tablett i aluminium-aluminium blisterpakninger
EU/1/09/540/016/NO	Kartonger med 100x1 filmdrasjerte tablett i aluminium-aluminium blisterpakninger
EU/1/09/540/017/NO	Kartonger med 28x1 filmdrasjerte tablett i perforerte aluminium-aluminium blisterpakninger som kalenderpakning

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første MT: 28. juli 2009
Dato for siste fornyelse: 16. mai 2014

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(e) ansvarlig for batch release

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
4042 Debrecen
Ungarn

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Tyskland

Balkanpharma Dupnitsa AD
3 Samokovsko Shosse Str.,
Dupnitsa 2600,
Bulgaria

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-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

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 YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Clopidogrel Teva 75 mg filmdrasjerte tablett
clopidogrel

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

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

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

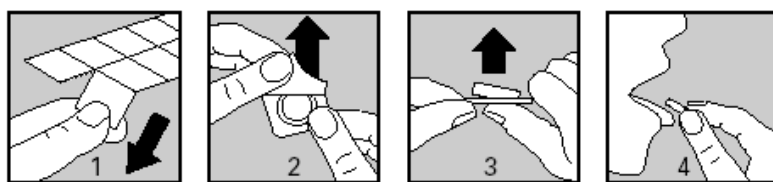
Inneholder laktose. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14x1 filmdrasjerte tablett
28x1 filmdrasjerte tablett
30x1 filmdrasjerte tablett
50x1 filmdrasjerte tablett
84x1 filmdrasjerte tablett
90x1 filmdrasjerte tablett
100x1 filmdrasjerte tablett

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
oral bruk



1. Fjern én enkelt blisterdel fra resten av remsen ved å rive forsiktig i perforeringen omkring den.
2. Baksiden fjernes forsiktig.
3. Trykk ut tablett.
4. Putt tablett i munnen og svelg den med vann eller annen væske.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/540/001/NO	14x1 filmdrasjerte tablett
EU/1/09/540/002/NO	28x1 filmdrasjerte tablett
EU/1/09/540/003/NO	30x1 filmdrasjerte tablett
EU/1/09/540/004/NO	50x1 filmdrasjerte tablett
EU/1/09/540/005/NO	84x1 filmdrasjerte tablett
EU/1/09/540/006/NO	90x1 filmdrasjerte tablett
EU/1/09/540/007/NO	100x1 filmdrasjerte tablett

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

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

Clopidogrel Teva 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 BLISTER ELLER STRIP
BLISTER (14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 eller 100x1 filmdrasjerte tabletter)**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Clopidogrel Teva 75 mg filmdrasjerte tabletter
clopidogrel

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Teva B.V.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Clopidogrel Teva 75 mg filmdrasjerte tabletter
clopidogrel

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

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

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14x1 filmdrasjerte tabletter
28x1 filmdrasjerte tabletter
30x1 filmdrasjerte tabletter
50x1 filmdrasjerte tabletter
84x1 filmdrasjerte tabletter
90x1 filmdrasjerte tabletter
100x1 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(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

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/540/010/NO	14x1 filmdrasjerte tabletter
EU/1/09/540/011/NO	28x1 filmdrasjerte tabletter
EU/1/09/540/012/NO	30x1 filmdrasjerte tabletter
EU/1/09/540/013/NO	50x1 filmdrasjerte tabletter
EU/1/09/540/014/NO	84x1 filmdrasjerte tabletter
EU/1/09/540/015/NO	90x1 filmdrasjerte tabletter
EU/1/09/540/016/NO	100x1 filmdrasjerte tabletter
EU/1/09/540/017/NO	28x1 filmdrasjerte tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Clopidogrel Teva 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 BLISTER ELLER STRIP
BLISTER (14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 eller 100x1 filmdrasjerte tabletter)**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Clopidogrel Teva 75 mg filmdrasjerte tabletter
clopidogrel

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Teva B.V.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

Kalender blisterpakning

1. LEGEMIDLETS NAVN

Clopidogrel Teva 75 mg filmdrasjerte tabletter
clopidogrel

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Teva B.V.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Kalenderdager

Man

Tir

Ons

To.

Fre

Lør

Søn

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE (HDPE flaske)

YTTERKARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Clopidogrel Teva 75 mg filmdrasjerte tablett
clopidogrel

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

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

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmdrasjerte tablett
100 filmdrasjerte tablett

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(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

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/540/008/NO 30 filmdrasjerte tabletter
EU/1/09/540/009/NO 100 filmdrasjerte tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel.

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

Clopidogrel Teva 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 SMÅ INDRE EMBALLASJER

BOKSETIKETT (30 eller 100 filmdrasjerte tabletter)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Clopidogrel Teva 75 mg filmdrasjerte tabletter
clopidogrel

oral bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

30 filmdrasjerte tabletter
100 filmdrasjerte tabletter

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Clopidogrel Teva 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.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- 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 Teva er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Clopidogrel Teva
3. Hvordan du bruker Clopidogrel Teva
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Clopidogrel Teva
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Clopidogrel Teva er og hva det brukes mot

Klopidogrel 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 legemidler muligheten for at blodpropper dannes (en prosess som kalles trombose).

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

Du har fått forskrevet Clopidogrel Teva 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 har satt inn en stent i den blokkerte eller innsnevrede blodåren for å gjenopprette effektiv blodstrøm. Legen kan også gi deg acetylsalisylsyre (et stoff som finnes i mange legemidler som brukes for smertelindring og febernedsettelse samt for å forhindre dannelsen av blodpropper).
- Du har hatt symptomer på et slag som gikk over i løpet av kort tid (også kjent som forbigående iskemisk anfall) eller et iskemisk slag med mild alvorlighetsgrad. Legen kan også gi deg acetylsalisylsyre innen de første 24 timene.
- Du har uregelmessig hjerterytme, en sykdom kalt atrieflimmer, og du kan ikke ta legemidler kjent som orale antikoagulantia (vitamin K-antagonister) som forhindrer 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 Teva pluss acetylsalisylsyre mot denne sykdommen. Legen kan ha forskrevet Clopidogrel Teva 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 Teva

Bruk ikke Clopidogrel Teva:

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

Dersom du føler at noe av disse punktene gjelder deg eller du er i den minste tvil, skal du snakke med lege før du bruker Clopidogrel Teva.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker Clopidogrel Teva:

- 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.
- hvis du har hatt en ikke-traumatisk hjerneblødning.

Mens du bruker Clopidogrel Teva:

- Du bør informere legen dersom en operasjon (inkludert tannoperasjoner) er planlagt
- Du bør også informere legen umiddelbart dersom du utvikler en medisinsk tilstand (også kjent som trombotisk trombocytopenisk 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 gulfarging av hud eller øyne (gulsott) (se pkt. 4 "Mulige bivirkninger")..
- Dersom du skjærer eller skader deg kan det ta lenger tid enn normalt å stoppe blødningen. Det kan forklares utifra måten legemidlet virker på da det hindrer blodet i å koagulere (størkne). Ved mindre sår eller skader, f.eks. hvis du skjærer deg under barbering er det ingen fare, men du bør imidlertid kontakte legen omgående dersom du er bekymret over blødningene (se avsnitt 4 "Mulige bivirkninger").
- Legen kan anmode om blodprøver.

Barn og ungdom

Clopidogrel Teva anbefales ikke for bruk hos barn og ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Clopidogrel Teva

Snakk deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

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

Du bør spesielt fortelle legen hvis du bruker:

- Legemidler som kan øke risikoen for blødning, for eksempel:
 - o orale antikoagulantia, legemidler som nedsetter blodets evne til å levre seg,
 - o ikke-steroid 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,
 - o rifampicin (brukes til å behandle alvorlige infeksjoner),

- omeprazol eller esomeprazol, som er legemidler mot urolig mage,
- flukonazol eller vorikonazol, legemidler til behandling av soppinfeksjoner,
- efavirenz eller andre antiretrovirale legemidler (legemidler til behandling av hiv-infeksjoner),
- 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,
- opioider; mens du behandles med klopidogrel bør du informere legen før du blir forskrevet opioider (brukes for å behandle kraftige smerter),
- rosuvastatin (brukes for å senke ditt kolesterolnivå).

Hvis du har opplevd sterke bryst smerter (ustabil angina eller hjerteinfarkt), forbigående iskemisk anfall eller iskemisk slag med mild alvorlighetsgrad, kan du få forskrevet 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.

Inntak av Clopidogrel Teva sammen med mat og drikke

Clopidogrel Teva kan tas med eller uten mat.

Graviditet og amming

Det er anbefalt å ikke ta dette legemidlet under graviditet.

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller tror at du kan være gravid. Dersom du blir gravid mens du bruker Clopidogrel Teva skal du konsultere legen umiddelbart da bruk av klopidogrel ikke er anbefalt under graviditet.

Du bør ikke amme når du tar Clopidogrel Teva.

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du ammer eller planlegger å amme.

Snakk med lege eller apotek før du tar noen form for medisin.

Kjøring og bruk av maskiner

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

Clopidogrel Teva inneholder laktose

Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

Clopidogrel Teva inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Clopidogrel Teva

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

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

Hvis du har hatt sterke bryst smerter (ustabil angina eller hjerteinfarkt), kan legen starte behandlingen med å gi deg 300 mg eller 600 mg Clopidogrel Teva (1 eller 2 tabletter á 300 mg eller 4 eller 8 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 Teva så lenge legen skriver det ut til deg.

Dersom du har hatt symptomer på slag som går over i løpet av kort tid (også kjent som forbigående iskemisk anfall) eller et iskemisk slag med mild alvorlighetsgrad, kan legen gi deg 300 mg Clopidogrel Teva (4 tabletter av 75 mg) som en startdose. Deretter er den anbefalte doseringen én 75 mg tablett Clopidogrel Teva daglig, som beskrevet ovenfor, med acetylsalisylsyre i 3 uker. Legen vil deretter forskrive enten bare Clopidogrel Teva eller bare acetylsalisylsyre.

Dersom du tar for mye av Clopidogrel Teva

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

Dersom du har glemt å ta Clopidogrel Teva

Dersom du glemmer å ta en dose med Clopidogrel Teva, 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. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt tablett.

På pakningen med 28x1 tabletter kan du kontrollere hvilken dag du sist tok en Clopidogrel Teva tablett ved å se på kalendermerkingen på blisterbrettet.

Dersom du avbryter behandling med Clopidogrel Teva

Ikke avbryt behandlingen med mindre legen har bestemt det. Kontakt legen 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 umiddelbart dersom du får:

- Feber, tegn på en infeksjon (f.eks. sår hals), blek hud eller ekstrem trøtthet. Dette kan skyldes en reduksjon av noen blodceller.
- Tegn på leverproblemer som gulfarging av huden og det hvite i øynene (gulsott), enten det er forbundet med blødning under huden som viser seg som røde nålespiss prikker og/eller forvirring.
- Hevelser i munnen hudsykdommer som utslett, kløe og blemmedannelse. Dette kan være tegn på en allergisk reaksjon.

Den vanligst rapporterte bivirkningen med Clopidogrel Teva 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, lungene eller ledd er også rapportert.

Hvis du får langvarig blødning mens du bruker Clopidogrel Teva

Hvis du skjærer deg eller skades, kan det ta lenger tid enn vanlig før det slutter å blø. Grunnen til det er måten legemidlet 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. Dersom du er bekymret over blødningen din, bør du umiddelbart snakke med legen (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 magesmerter, med eller uten ryggsmerte; 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; hudblærer; hudallergi; sårhet i munnen (stomatitt); lavt blodtrykk; forvirring; hallusinasjoner; leddsmerter; muskelsmerter; forandret opplevelse av hvordan mat smaker eller tap av smakssans.

Bivirkninger med frekvens ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data):
Overfølsomhetsreaksjoner med smerter i bryst eller mage, vedvarende symptomer på lavt blodsukker.

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

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i 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 Teva

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på ytterkartongen, flasken eller blisteren etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager synlige tegn på forringelse.

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 Teva

- Virkestoff er klopidogrel. Hver filmdrasjerte tablett inneholder 75 mg klopidogrel (som hydrogensulfat)
- Andre innholdsstoffer er (se avsnitt 2 "Clopidogrel Teva inneholder laktose" og "Clopidogrel Teva inneholder natrium"):
 - Tablettkjernen: laktosemonohydrat, mikrokrystallinsk cellulose, hydroksypropylcellulose (E463), krysspovidon (type A), hydrogenert vegetabilisk olje og natriumlaurylsulfat.
 - Drasjeringen: laktosemonohydrat, hypromellose (E464), titandioksid (E171), makrogol 4000, rødt jernoksid (E172), gul jernoksid (E172) og indigokarmin (E132).

Hvordan Clopidogrel Teva ser ut og innholdet i pakningen

- De filmdrasjerte tablettene er lysrosa til rosa, filmdrasjerte, kapselformede tabletter. En side av tablettene er preget med nummeret "93". Den andre siden av tablettene er preget med nummeret "7314".
- Clopidogrel Teva fås i
 - Avtrekkbare perforerte aluminium/aluminium blisterpakninger inneholdende 14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 eller 100x1 tabletter
 - Perforerte aluminium/aluminium blisterpakninger inneholdende 14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 eller 100x1 tabletter
 - HDPE bokser med polypropylenlokk eller barnesikret polypropylenlokk og silikagel tørremiddel inneholdende 30 eller 100 tabletter.
 - Perforerte aluminium/aluminium blisterpakninger som kalenderpakning inneholdende 28x1 tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Bruksanvisningen for hvordan den avtrekkbare blisteren åpnes er trykket utenpå kartongen til de avtrekkbare blisterpakningene.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen:

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nederland

Tilvirker:

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
4042 Debrecen
Ungarn

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Tyskland

Balkanpharma Dupnitsa AD
3 Samokovsko Shosse Str.,
Dupnitsa 2600,
Bulgaria

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
Tél/Tel: +32 38207373

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

TEVA GmbH
Allemagne/Deutschland
Tél/Tel: +49 73140208

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Finland Oy
Finnland
Sími: +358 201805900

Italia

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

Κύπρος

Specifar A.B.E.E.

Ελλάδα

Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 223459300

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Nord-Irland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}.

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