

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg filmdrasjerte tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

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

### Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 62,16 mg laktosemonohydrat og 10 mg hydrogenert ricinusolje.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Lyserosa til rosa, kapselformede filmdrasjerte tabletter preget med "C75" på en side og glatt på den andre siden.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

*Forebyggende behandling av aterosklerotiske hendelser:* Klopidogrel er indisert hos:

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

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

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

For ytterligere informasjon henvises til pkt. 5.1.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Dosering

- Voksne og eldre  
Klopidogrel bør gis som en daglig enkeltdose på 75 mg.

Hos pasienter med akutt koronarsyndrom:

- Akutt koronarsyndrom uten ST-segment elevasjon (ustabil angina eller hjerteinfarkt uten Q-takk): klopidogrelbehandling skal innledes med en 300 mg startdose og deretter fortsettes med 75 mg en gang daglig (sammen med acetylsalisylsyre (ASA) 75-325 mg daglig). Ettersom høyere doser med ASA er

assosiert med større blødningsrisiko, anbefales ikke ASA-doser som overstiger 100 mg. Den optimale behandlingstiden er ikke endelig fastsatt. Data fra kliniske studier støtter bruk opp til 12 måneder, og den maksimale nytten ble sett ved 3 måneder (se pkt. 5.1).

- Akutt hjerteinfarkt med ST-segment elevasjon: klopidogrel bør gis som en daglig enkeltdose på 75 mg og innledes med en 300 mg startdose i kombinasjon med ASA samt med eller uten trombololytika. For pasienter som er eldre enn 75 år bør klopidogrelbehandling innledes uten startdose. Kombinasjonsterapi bør begynne så tidlig som mulig etter symptomstart og fortsette i minst 4 uker. Fordelen med kombinasjonen klopidogrel og ASA utover 4 uker er ikke undersøkt her (se pkt. 5.1).

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

Hvis en dose glemmes:

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

#### Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

Kan tas med eller uten mat.

#### **4.3 Kontraindikasjoner**

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

#### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

##### *Blødning og hematologiske forstyrrelser*

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

Hvis en pasient skal gjennomgå elektiv kirurgi og hemming av blodplateaggregasjonen midlertidig ikke er ønsket, bør klopidogrel seponeres 7 dager før inngrepet. Pasienten bør informere lege og tannlege om at de bruker klopidogrel, før ethvert operativt inngrep planlegges og før ethvert nytt legemiddel tas i bruk. Klopidogrel forlenger blødningstiden og bør brukes med forsiktighet hos pasienter som har lesjoner med blødningstendens (spesielt gastrointestinale og intraokulære).

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

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

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

#### *Ervervet hemofili*

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

#### *Nylig gjennomgått hjerteinfarkt*

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

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

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

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

#### *Kryssreaksjoner blant tienopyridiner*

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

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

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

#### *Nedsatt leverfunksjon*

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

#### *Hjelpetoffer*

Clopidogrel Teva Pharma B.V. inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer som galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (The lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke bruke dette legemidlet.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

*Annen samtidig behandling:* Da klopidogrel 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-inhibitorer frarådes (se pkt. 4.4 og 5.2).

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

*Protonpumphemmere (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 ha en lignende interaksjon med klopidogrel.

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

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

Det er ikke bevis for at andre legemidler som nedsetter syresekresjonen, som H<sub>2</sub>-blokkere (unntatt cimetidin som er en CYP2C19 hemmer) eller antacida, påvirker klopidogrels hemming av trombocyttaggregasjonen.

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

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

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

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

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

##### *Graviditet*

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

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

##### *Amming*

Det er ikke kjent om klopidogrel utskilles i human morsmelk. Dyrestudier har vist utskillelse av klopidogrel i morsmelk. Som et sikkerhetsmål bør man ikke amme under behandling med Clopidogrel Teva Pharma B.V..

##### *Fertilitet*

Dyrestudier har ikke vist at klopidogrel endrer fertilitet.

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

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

## 4.8 Bivirkninger

### Oppsummering av sikkerhetsprofilen

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

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

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

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

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

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

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 ekstrakranial 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 oppstod i kliniske studier eller ble spontanrapportert er angitt under. Frekvensen er definert ved bruk av følgende konvensjon: vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ); sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ); svært sjeldne ( $\leq 1/10\ 000$ ), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Organklassesytem	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne, ikke kjent*
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Trombocytopeni, leukopeni, eosinofili	Nøytropeni, inkludert alvorlig nøytropeni	Trombotisk trombocytopen purpura (TTP) (se pkt. 4.4), aplastisk anemi, pancytopeni, agranulocytose, alvorlig

Organklassesystem	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne, ikke kjent*
				trombocytopeni, ervervet hemofili A, granulocytopeni, anemi
Forstyrrelser i immunsystemet				Serumsykdom, anafylaktiske reaksjoner, kryssreaktiv legemiddelhypersensitivitet mellom tienopyridiner (f.eks. tiklopidin, prasugrel) (se pkt. 4.4)*
Psykiatriske lidelser				Hallusinasjoner, konfusjon
Nevrologiske sykdommer		Intrakraniell blødning (noen fatale tilfeller er rapportert), hodepine, parestier, svimmelhet		Smaksforandringer
Øyesykdommer		Blødning i øyet (konjunktival, okulær, retinal)		
Sykdommer i øre og labyrint			Vertigo	
Karsykdommer	Hematom			Alvorlig blødning, blødning i operasjonssår, vaskulitt, hypotensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Neseblod			Blødning i luftveiene (blodige opphostninger, blødning i lungene), bronkospasme, interstituell pneumoni, eosinofil pneumoni
Gastrointestinale sykdommer	Gastrointestinal blødning, diaré, abdominal smerte, dyspepsi	Magesår og duodenalsår, gastritt, oppkast, kvalme, forstoppelse, flatulens	Retroperitoneal blødning	Fatale tilfeller av gastrointestinal og retroperitoneal blødning, pankreatitt, kolitt (inkludert ulcerøs eller lymfocytisk kolitt), stomatitt
Sykdommer i lever og galleveier				Akutt leversvikt, hepatitt, unormale leverfunksjons-



Organklassesystem	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne, ikke kjent*
				tester
Hud- og underhudssykdommer	Blåmerker	Utslett, pruritus, hudblødninger(purpura )		Bulløs dermatitt (toksisk epidermal nekrolyse, Stevens Johnson syndrom, erythema multiforme), angioødem, legemiddelindusert hypersensitivitets-syndrom, legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), erytematøs eller eksfoliativt utslett, urtikaria, eksem, lichen planus
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett				Muskulo-skeletale blødninger (hemartrose), artritt, artralgi, myalgi
Sykdommer i nyre og urinveier		Hematuri		Glomerulonefritt, økning i serumkreatinin
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Blødning på innstikksted			Feber
Undersøkelser		Forlenget blødningstid, nedgang i antall nøytrofile granulocytter, nedgang i antall trombocytter		

\* informasjon relatert til klopido-grel 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 klopido-greladministrering kan føre til forlenget blødningstid og påfølgende blødningskomplikasjoner. Egnert terapi bør vurderes hvis blødning observeres. Ingen antidot til klopido-grel er kjent. Hvis raskt korrigerende av den forlengede blødningstiden er påkrevet, kan trombocyttransfusjon motvirke effektene av klopido-grel.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

### *Virkningsmekanisme*

Klopidogrel er et prodrug, hvor en av metabolittene hemmer trombocyttagregasjonen. Klopidogrel må metaboliseres av CYP450-enzymet for å omdannes til den aktive metabolitten som hemmer trombocyttagregasjonen. Den aktive metabolitten av klopidogrel hemmer selektivt bindingen av adenosindifosfat (ADP) til dens P2Y<sub>12</sub>-reseptor på blodplatene og den påfølgende ADP-medierte aktivering av glykoprotein GPIIb/IIIa-komplekset, og hemmer derfor trombocyttagregasjonen. 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 induisert av andre agonister enn ADP hemmes også ved å hindre forsterkningen av plateaktivering av fritt ADP.

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

### *Farmakodynamiske effekter*

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

### *Klinisk effekt og sikkerhet*

Sikkerhet og effekt av klopidogrel er undersøkt i 5 dobbeltblinde studier med over 88 000 pasienter: CAPRIE-studien, hvor klopidogrel sammenlignes med ASA og CURE-, CLARITY-, COMMIT- og ACTIVE-A-studiene hvor klopidogrel sammenlignes med placebo, begge legemidlene gitt i kombinasjon med ASA og annen standardbehandling.

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

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

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

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

[ $p=0,639$ ]). Dessuten antydde en subgruppeanalyse at fordelene av klopidogrel for pasienter over 75 år var mindre enn den som ble observert hos pasienter  $\leq 75$  år.

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

#### *Akutt koronarsyndrom*

I CURE-studien ble det inkludert 12 562 pasienter med akutt koronarsyndrom uten ST-segment-elevasjon (ustabil angina eller hjerteinfarkt uten Q-takk), og som kom innen 24 timer etter den siste episoden med brystmerter eller symptomer forenlig med iskemi. Pasientene skulle enten ha EKG-forandringer kompatible med ny iskemi eller forhøyede nivåer av hjerteenzymene eller troponin I eller T som var minst to ganger høyere enn den øvre grensen for normalverdi. Pasientene ble randomisert til klopidogrel (300 mg startdose fulgt av 75 mg/dag,  $N=6259$ ) eller placebo ( $N=6303$ ), begge gitt i kombinasjon med ASA (75 – 325 mg en gang daglig) og annen standardbehandling. Pasientene ble behandlet i inntil ett år. I CURE fikk 823 (6,6 %) pasienter samtidig behandling med GPIIb/IIIa-hemmer. Heparin ble gitt til mer enn 90 % av pasientene og den relative blødningsforekomsten i klopidogrel- og placebogruppen ble ikke signifikant påvirket av samtidig heparinbehandling.

Antall pasienter med primært endepunkt [kardiovaskulær død, hjerteinfarkt, eller hjerneslag] var 582 (9,3 %) i den klopidogrelbehandlede gruppen og 719 (11,4 %) i placebogruppen, noe som gir en 20 % relativ 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 (primært endepunkt) ble forhindret, med en relativ risiko reduksjon 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), under studiens intervaller på henholdsvis 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 og 9-12 måneder. Det vil si at etter 3 måneders behandling ble den observerte nytten ikke ytterligere forbedret i klopidogrel + ASA gruppen, mens blødningsrisikoen vedvarte (se pkt. 4.4).

Bruken av klopidogrel i CURE ble assosiert med et minsket behov for trombolytisk behandling (RRR = 43,3 %; 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 klopidogrel gruppen og 1187 (18,8 %) i placebo gruppen, noe som gir en relativ risiko reduksjon på 14 % (95 % CI av 6-21 %,  $p=0,0005$ ) for klopidogrel gruppen. Denne fordelene kan hovedsakelig tilskrives den statistisk signifikante reduksjonen i forekomst av hjerteinfarkt [287 (4,6 %) i den klopidogrelbehandlede gruppen og 365 (5,8 %) i den placebobehandlede gruppen]. Det var ingen observert effekt på forekomsten av rehospitalisering grunnet ustabil angina.

Resultatene fra populasjoner med ulike karakteristika (ustabil angina eller hjerteinfarkt uten Q-takk, høy eller lavrisikogruppe, diabetes, behov for revaskularisering, alder, kjønn etc.) tilsvarte resultatene i den primære analysen. Spesielt, i en post-hoc analyse av 2172 pasienter (17 % av den totale CURE populasjonen) som fikk innlagt stent (Stent-CURE), viste dataene at klopidogrel sammenlignet med placebo, gir en signifikant RRR på 26,2 % til støtte for klopidogrel for det co-primære endepunktet (kardiovaskulær død, hjerteinfarkt, eller hjerneslag) og også en signifikant RRR på 23,9 % for det andre co-primære endepunktet (kardiovaskulær død, hjerteinfarkt, hjerneslag eller refraktær iskemi). Dessuten var det ingenting særskilt ved sikkerhetsprofilen til klopidogrel i denne subgruppen pasienter. Dermed er resultatene fra denne subgruppen 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 hos 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  $\geq 65$  år. Totalt 99,7 % av pasientene fikk fibrinolytika (fibrinspesifikt: 68,7 %, ikke-fibrinspesifikt: 31,1 %), 89,5 % heparin, 78,7 % betablokkere, 54,7 % ACE-hemmere og 63 % statiner.

Femten prosent (15,0 %) av pasientene i klopidogrelgruppen og 21,7 % i placebogruppen nådde det primære slutt punktet og representerte en absolutt reduksjon på 6,7 % og en 36 % reduksjon 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 (f.eks. ST elevasjon, ST depresjon eller venstre grenblokkade). Pasientene fikk klopidogrel (75 mg/dag, n=22 961) eller placebo (n=22 891) i kombinasjon med ASA (162 mg/dag) i 28 dager eller inntil utskrivning fra sykehuset. De primære endepunktene var død av enhver årsak og første tilfelle av reinfarkt, slag eller død. Populasjonen inkluderte 27,8 % kvinner, 58,4 % av pasientene var  $\geq 60$  år (26 %  $\geq 70$  år) og 54,5 % av pasientene som fikk fibrinolytika.

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

### *Atrieflimmer*

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

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

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

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

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

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

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

Antall pasienter som nådde primært endepunkt (tid til første forekomst av hjerneslag, MI, ikke-CNS systemisk embolisme eller vaskulær død) var 832 (22,1 %) i gruppen som ble behandlet med klopidogrel pluss ASA og 924 (24,4 %) i placebo + ASA-gruppen (relativ risikoreduksjon på 11,1 %; 95 % KI av 2,4 % til 19,1 %; p=0,013) 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 opp til 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 clopidogrel 75 mg/dag.

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

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

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### *Absorpsjon*

Etter enkelte og gjentatte orale doser med 75 mg daglig absorberes klopidogrel raskt. Høyeste gjennomsnittlige plasmakonsentrasjon 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 klopidogrels 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 en hydrolyse til det inaktive karboksylsyrederviatet (85 % av sirkulerende metabolitter), og én er mediert av flere cytokrom P450-enzymmer. Klopidogrel metaboliseres først til en intermediær 2-okso-klopidogrel-metabolitt. Påfølgende metabolisme av denne resulterer i dannelsen av den aktive metabolitten, et tiolderivat av klopidogrel. *In vitro* er denne metabolismen mediert av CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 og CYP2B6. Den aktive tiolmetabolitten er blitt isolert *in vitro* og bindes raskt og irreversibelt til blodplatereseporer, og hindrer dermed trombocyttagregasjonen.

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

### Eliminasjon

Etter oral dosering av  $^{14}C$ -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 hovedmetabolitten (inaktive) var 8 timer etter både enkel og gjentatt dosering.

### Farmakogenetikk

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

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

En crossover-studie med 40 friske deltakere, 10 i hver av de 4 CYP2C19 metaboliserer-gruppene ("ultrarapid", "extensive", "intermediate" og "poor") evaluerte farmakokinetikk og antiblodplaterespons med 300 mg etterfulgt av 75 mg/dag og 600 mg etterfulgt av 150 mg/dag, hver dag i totalt 5 dager ("steady state"). Ingen vesentlige forskjeller i eksponering for aktiv metabolitt og gjennomsnittlig hemming av blodplateaggregasjon (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 i "poor metaboliserer" med gjennomsnittlig IPA (5  $\mu$ M 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 etablert i kliniske utfallsstudier.

I overensstemmelse med resultatene beskrevet over ble det vist i en metaanalyse av 6 studier med 335 klopidogrelbehandlede deltakere ved "steady state" at eksponering for aktiv metabolitt var redusert med 28 % hos "intermediate metabolisers" og 72 % hos "poor metabolisers" mens hemming av blodplateaggregering (5  $\mu$ M 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 "poor metabolisers" og "intermediate metabolisers" en høyere frekvens av kardiovaskulære hendelser (død, myokardinfarkt og hjerneslag) eller stenttromboser sammenlignet med "extensive metabolisers".

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

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

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

#### Spesielle grupper

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

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Etter gjentatt dosering med 75 mg klopidogrel daglig til pasienter med alvorlig nyresykdom (kreatinin clearance fra 5 til 15 ml/min) var hemmingen av ADP-indusert trombocyttagregasjon 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. Dessuten 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 trombocyttagregasjon 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 var den hyppigst observerte effekten leverforandringer. Dette ble observert ved doser som representerer minst 25 ganger eksponering hos menneske ved klinisk dosering 75 mg daglig og var en konsekvens av påvirkning av levermetabolismeenzymer. Klopidogrel i terapeutiske doser ga ingen effekt på levermetabolismeenzymer hos mennesker. Meget høye doser av klopidogrel viste også dårlig gastrointestinal toleranse (gastritt, erosjonsskader og/eller oppkast) hos rotte og bavian.

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

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

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

## 6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

### 6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

#### *Tablettkjerne:*

Laktosemonohydrat  
Cellulose, mikrokrySTALLINSK  
Hydroksypropylcellulose (E463)  
Krysspovidon (type A)  
Ricinisolje, hydrogenert  
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

24 måneder.

For HDPE boks er kjemisk og fysisk stabilitet i bruk vist for:

- Boks med 30 tabletter: 30 dager
- Boks med 100 tabletter: 100 dager

Eventuelt gjenværende tabletter skal kastes ved slutten av denne perioden.

### 6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys

### 6.5 Emballasje (type og innhold)

Aluminium-aluminium avtagbare perforerte endose blisterpakninger, aluminium-aluminium perforerte endose blisterpakninger og HDPE bokser med polypropylen forsegling eller barnesikret polypropylen forsegling med silikagel tørremiddel.



- Avtagbare perforerte endose blisterpakninger inneholder 14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 eller 100x1 filmdrasjert tablett.
- Perforerte endose blisterpakninger inneholder 14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 eller 100x1 filmdrasjert tablett.
- Bokser inneholdende 30 eller 100 filmdrasjerte tabletter.

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 Pharma B.V.  
Computerweg 10  
3542 DR Utrecht  
Nederland

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

EU/1/10/649/001-016

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

16.06.2011

#### **10. OPPDATERINGSDATO**

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

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

## 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

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

## **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

TEVA UK Ltd  
Brampton Road, Hampden Park  
Eastbourne  
BN22 9AG East Sussex  
Storbritannia

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nederland

TEVA Santé SA  
Rue Bellocier, 89107 Sens  
Frankrike

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

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

Legemiddel underlagt reseptplikt.

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

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

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

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

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Ikke relevant.

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

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

**A. MERKING**

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

## OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

**KARTONG med avtagbare blisterpakninger (14x1, 28,1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 eller 100x1 filmdrasjert tablett)**

### 1. LEGEMIDLETS NAVN

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg filmdrasjerte tabletter

klopidogrel

### 2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

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

### 3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også laktose og hydrogenert ricinusolje. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

### 4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

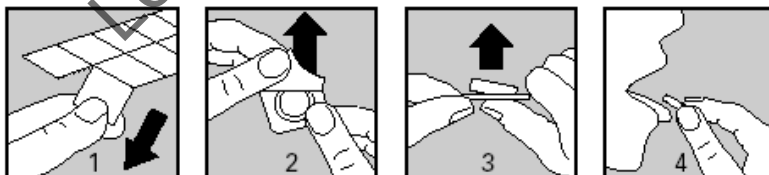
Filmdrasjert tablett

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

### 5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.



1. Fjern én enkelt blisterdel fra resten av remsen ved å rive forsiktig i perforeringen omkring den.
2. Fjern forsiktig det øverste papirlaget.
3. Trykk tablettene ut.
4. Putt tablettene i munnen din og svelg den med vann eller en passende væske.

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

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 25 °C.  
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

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

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

Teva Pharma B.V.  
Computerweg 10  
3542 DR Utrecht  
Nederland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg

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

**BLISTER (14x1, 28,1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 eller 100x1 filmdrasjert tablett)**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg filmdrasjerte tabletter

klopidogrel

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Teva Pharma B.V.

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg



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

**KARTONG med blisterpakninger (14x1, 28,1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 eller 100x1 filmdrasjert tablett)**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg filmdrasjerte tabletter

klopidogrel

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

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

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder også laktose og hydrogenert ricinusolje. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

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

Filmdrasjert tablett

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

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

Oral bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

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

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 25 °C.  
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

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

Teva Pharma B.V.  
Computerweg 10  
3542 DR Utrecht  
Nederland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)****13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

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

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

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

**BLISTER (14x1, 28,1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 eller 100x1 filmdrasjert tablett)**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg filmdrasjerte tabletter

klopidogrel

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Teva Pharma B.V.

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

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

**KARTONG med bokser(30 eller 100 filmdrasjerte tabletter)**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg filmdrasjerte tabletter  
klopidogrel

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

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

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder også laktose og hydrogenert ricinusolje. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

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

Filmdrasjert tablett

30 filmdrasjerte tabletter

100 filmdrasjerte tabletter

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

Oral bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

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

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

HDPE boks med 30 tabletter:

Kastes 30 dager etter første åpning

HDPE boks med 100 tabletter:

Kastes 100 dager etter første åpning

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 25 °C.  
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

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

Teva Pharma B.V.  
Computerweg 10  
3542 DR Utrecht  
Nederland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)****13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEKATEGORI FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

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

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER**

**BOOKSETIKETT (30 eller 100 filmdrasjerte tabletter)**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg filmdrasjerte tabletter  
klopidogrel  
Oral bruk

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

Les pakningsvedlegget før bruk.

**3. UTLØPSDATO**

EXP:

HDPE boks med 30 tabletter:

Kastes 30 dager etter første åpning

HDPE boks med 100 tabletter:

Kastes 100 dager etter første åpning

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

30 filmdrasjerte tabletter

100 filmdrasjerte tabletter

**6. ANNET**

**B. PAKNINGSVEDLEGG**

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

## Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

### Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg filmdrasjerte tabletter klopidogrel

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

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

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

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

#### **1. Hva Clopidogrel Teva Pharma B.V. er og hva det brukes mot**

Clopidogrel Teva Pharma B.V. inneholder klopidogrel og tilhører en gruppe legemidler som kalles hemmere av blodplateaggregasjon (platehemmere). Det virker ved å hindre at enkelte celler i blodet (blodplater) klumper seg sammen og danner blodpropper som kan blokkere blodstrømmen til viktige deler av kroppen, inkludert hjertet ditt og hjernen din.

Dersom du lider av åreforkalkning (aterosklerose) er det en økt risiko for at det dannes blodpropp i blodårene dine. Hos voksne reduserer Clopidogrel Teva Pharma B.V. risikoen for dannelsen av blodpropp som igjen reduserer risikoen for forekomsten av alvorlige lidelser som hjerteinfarkt og slag.

Du har fått forskrevet Clopidogrel Teva Pharma B.V. fordi:

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

**Bruk ikke Clopidogrel Teva Pharma B.V.**



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

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

### Advarsler og forsiktighetsregler

Informér legen din før du begynner å bruke dette legemidlet dersom:

- Du har økt risiko for blødning, f.eks.:
  - Dersom du for nylig har blitt utsatt for en alvorlig skade
  - Dersom du for nylig har gjennomgått en operasjon eller har planlagt en operasjon (inkludert tannoperasjon)
  - Dersom du har en blodsykdom som gjør indre blødning (blødning inne i kroppen) mer sannsynlig
  - Dersom du lider av en medisinsk tilstand som gjør indre blødning mer sannsynlig (f.eks. magesår eller sår på innsiden av øyet)
- Du har hatt en blodpropp i hjernen (hjerneinfarkt) som har oppstått innen de siste 7 dager
- Du har lever- eller nyresykdom.
- hvis du har hatt en allergisk reaksjon mot noen legemidler brukt i behandlingen av din sykdom.

Når du tar Clopidogrel Teva Pharma B.V.:

- Du bør fortelle legen din om planlagte operasjoner (gjelder også tannoperasjoner).
- Du bør også fortelle legen din straks hvis du utvikler en tilstand (kjent som trombotisk trombocytopen purpura) som inkluderer endret oppførsel, hodepine, koma, synsforstyrrelser, anfall (kramper), nyresvikt, feber, ekstrem tretthet, svakhet eller blødninger inn i magen, tarmene eller huden (inkludert små røde prikker eller store områder med blåmerker) (se ”Mulige bivirkninger”).
- Hvis du skjærer deg eller skades, kan det ta lenger tid enn vanlig før du slutter å blø. Grunnen til det er måten medisinen virker på, siden den hemmer dannelsen av blodpropper. Ved mindre sår eller skader, f.eks. hvis du skader deg under barbering, er det vanligvis ingen fare. Men er du bekymret over blødningen din, bør du raskt snakke med legen din (se ”Mulige bivirkninger”).
- Legen din kan ta blodprøver.

### Barn og ungdom

Dette legemidlet har ingen virkning hos barn og skal ikke gis til disse.

### Andre legemidler og Clopidogrel Teva Pharma B.V.

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

Rådfør deg med lege dersom du bruker eller nylig har brukt noen av følgende legemidler:

- Orale antikoagulantia (legemidler som brukes for å hindre blodpropper) som f.eks. warfarin. Bruk sammen med Clopidogrel Teva Pharma B.V. er ikke anbefalt.
- Glykoprotein IIb/IIIa hemmere (legemidler som brukes for å hindre blodpropper), f.eks. abciximab, eptifibatid eller tirofiban.
- Heparin (legemiddel som brukes for å hindre blodpropper).
- Legemidler som brukes for å nedbryte blodpropper (f.eks. alteplase og streptokinase).
- Ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (som brukes for å behandle smertefulle betennelsestilstander i ledd og muskler), f.eks. ibuprofen, diklofenak og meloksikam.
- Omeprazol, esomeprazol eller cimetidin, som er legemidler for urolig mage.
- Flukonazol, vorikonazol, ciprofloksacin eller kloramfenikol, legemidler som brukes for å behandle bakterie- og soppinfeksjoner.
- Karbamazepin eller okskarbamazepin, legemidler som brukes for å behandle epilepsi.
- Tiklopidin, en annen platehemmer.

- En selektiv serotoninreopptakshemmer (inkludert, men ikke begrenset til fluoksetin eller fluvoksamin), legemidler som vanligvis brukes mot depresjon
- Moklobemid, legemiddel mot depresjon

Bruk av disse legemidlene i kombinasjon med Clopidogrel Teva Pharma B.V. kan resultere i en økt risiko for blødning.

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

### **Inntak av Clopidogrel Teva Pharma B.V. sammen med mat og drikke**

Du kan ta Clopidogrel Teva Pharma B.V. med eller uten mat.

### **Graviditet og amming**

Det er anbefalt å ikke ta dette legemidlet under graviditet. o.

Hvis du er gravid eller tror at du er gravid, bør du snakke med din lege eller apotek om dette før du begynner å ta Clopidogrel Teva Pharma B.V. Hvis du blir gravid mens du bruker Clopidogrel Teva Pharma B.V., ta umiddelbart kontakt med legen din, siden det ikke er anbefalt å ta klopidogrel når du er gravid.

Du bør ikke amme når du tar dette legemidlet.

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

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

### **Kjøring og bruk av maskiner**

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

### **Clopidogrel Teva Pharma B.V. 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 legemiddelet.

### **Clopidogrel Teva Pharma B.V. inneholder hydrogenert ricinusolje**

Dette kan forårsake magebesvær og diaré.

## **3. Hvordan du bruker Clopidogrel Teva Pharma B.V.**

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

Den vanlige dosen er én 75 mg tablett pr. dag som bør svelges med vann eller annen egnet væske. Legemidlet ditt bør tas regelmessig til samme tid hver dag. Du kan ta det med eller uten mat.

Hvis du i tillegg har hatt sterke brystmerter (ustabil angina pectoris eller hjerteinfarkt), kan legen din starte behandlingen med å gi deg 300 mg Clopidogrel Teva Pharma B.V. en gang. Deretter er den anbefalte dosen én 75 mg tablett Clopidogrel Teva Pharma B.V. pr. dag.

Du bør bruke Clopidogrel Teva Pharma B.V. så lenge legen din har bedt deg om å gjøre det.

### **Dersom du tar for mye av Clopidogrel Teva Pharma B.V.**

Dersom du (eller noen andre) svelger en rekke tabletter på en gang, eller hvis du tror et barn har svelget noen av tablettene, skal du umiddelbart kontakte nærmeste legevakt eller legen din. En

overdose vil sannsynligvis føre til økt risiko for blødninger. Vær vennlig å ta med deg dette pakningsvedlegget, eventuelt gjenværende tabletter og beholderen til sykehuset eller lege slik at de vet hva slags tabletter som er blitt svelget.

#### **Dersom du har glemt å ta Clopidogrel Teva Pharma B.V.**

Dersom du glemmer å ta en dose med Clopidogrel Teva Pharma B.V., og oppdager dette innen 12 timer, skal du ta tablett så fort du oppdager det, og ta neste tablett ved vanlig tidspunkt.

Dersom du glemmer å ta en dose med Clopidogrel Teva Pharma B.V. og ikke oppdager dette innen 12 timer, hopper du over den glemte dosen og tar neste tablett ved vanlig tidspunkt. Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt tablett.

#### **Dersom du avbryter behandling med Clopidogrel Teva Pharma B.V.**

Du skal ikke avbryte behandlingen med Clopidogrel Teva Pharma B.V. før du har diskutert dette med legen din.

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.

Noen av bivirkningene kan være alvorlige. Du bør kontakte legen din øyeblikkelig dersom du lider av noen av følgende symptomer:

- Feber eller tegn på en infeksjon (f.eks. sår hals). Dette kan skyldes en reduksjon av enkelte blodceller.
- Endret oppførsel, hodepine, koma, synsforstyrrelser, anfall (kramper), nyresvikt, feber, ekstrem trøtthet, svakhet eller blødninger inn i magen, tarmene eller huden (inkludert små, røde flekker eller store områder med blåmerker). Dette kan indikere at du lider av en alvorlig tilstand kalt trombotisk trombocytopen purpura (sjelden blodsykdom som forårsaker dannelse av mange blodpropper rundt omkring i kroppen).
- Tegn på leverproblemer som gulfende hud og/eller øyne (gulsott), med eller uten samtidig blødning som oppstår under huden som små røde prikker og/eller forvirring (se avsnitt 2 ”Advarsler og forsiktighetsregler”).
- Hevelse i munnen eller hudlidelser som utslett, kløe og blemmer i huden. Dette kan være tegn på en allergisk reaksjon.

#### Blødninger

Den vanligste bivirkningen (berører 1 til 10 av 100 brukere) rapportert for legemidler som inneholder klopidogrel, er blødninger. Blødninger kan forekomme som blødning i magen eller tarmene, blåmerker, hematom (uvanlig blødning eller blåmerker under huden), neseblødninger eller blod i urinen. Ved enkelte tilfeller er det også rapportert blødninger i øyet, inne i hodet, magen, lungene og leddene.

Hvis du skjærer eller skader deg, kan det ta litt lenger tid enn vanlig før det slutter å blø. Grunnen til det er måten legemidlet virker på. Ved mindre sår eller skader (f.eks. hvis du skjærer deg under barbering) er det ingen fare. Hvis du imidlertid er usikker, blødningen blir alvorlig eller du får uventede blødninger på uvanlige deler av kroppen, bør du kontakte legen din øyeblikkelig (se avsnitt 2 ”Advarsler og forsiktighetsregler”).

Følgende bivirkninger er blitt rapportert. De forekommer i henhold til følgende frekvens:

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

- Blåmerker, hematom (uvanlig blødning under huden), neseblødninger, blødning i magen eller tarmene, økt blødning ved innstikkssår
- Diaré, magesmerter, fordøyelsesbesvær eller halsbrann

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

- Hodepine og svimmelhet
- Langvarig blødning, blødninger inne i hodet, blødninger i øyet, blod i urinen og/eller purpura (røde flekker på huden forårsaket av blødninger på undersiden av huden)
- Utslett, kløe, unormal berøringssans
- Sår i magen og tynntarmen, kvalme, oppkast, forstoppelse, oppblåsthet (luft) og betennelse i magen som fører til sykdom, appetittløshet og ubehag etter å ha spist
- Reduksjon i blodplater som gjør blødning og blåmerker mer sannsynlig
- Blodsykdommer inkludert reduksjon i antallet av hvite blodceller som gjør infeksjoner mer sannsynlige

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

- Redusert antall av enkelte hvite blodceller noe som øker sannsynligheten for infeksjoner (nøytropeni)
- Vertigo (svimmelhet etterfulgt av en følelse av at omgivelsene er i bevegelse)
- Blødning inne i buken

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

- En alvorlig tilstand kalt trombotisk trombocytopen purpura (sjelden blodsykdom som forårsaker dannelse av mange blodpropper rundt omkring i kroppen). Symptomene kan være endret oppførsel, hodepine, koma, synsforstyrrelser, anfall, nyrsvikt, feber, ekstrem trøtthet, svakhet, eller blødning inn i magen, tarmene eller huden (inkludert små, røde flekker eller store områder med blåmerker)
- Alvorlig reduksjon i enkelte blodceller som fører til økt risiko for blødning eller blåmerker, økt risiko for infeksjoner, blek hud og ekstrem trøtthet
- Generelle allergiske reaksjoner (f.eks. generell følelse av varme med plutselig generell uvelhet inntil besvimelse), pustebesvær, hevelser eller betennelser i munnen, hud-allergi, blemmer på huden
- Forvirring eller hallusinasjoner
- Smaksforstyrrelser
- Sårhet i munnen (stomatitt)
- Betennelse i blodårene, blodtrykket blir lavere
- Gulning av huden og det hvite i øynene (gulsott)
- Blødning i lungene, halsen, magen eller tarmene, buken eller leddene
- Blødning i operasjonssår eller andre alvorlige blødninger
- Alvorlige magesmerter med eller uten ryggmerter, leddsmerter og muskelsmerter
- Diaré
- Feber
- Endringer av enkelte stoffer i blodet ditt eller urin. Dette kan påvises ved blod- eller urinprøver

**Melding av bivirkninger**

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

**5. Hvordan du oppbevarer Clopidogrel Teva Pharma B.V.**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på ytterkartongen, boksen eller blisterpakningen etter "Utløpsdato" eller "EXP". Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares ved høyst 25 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

*HDPE bokser med 30 tabletter:*

Eventuelt gjenværende tabletter kastes 30 dager etter første åpning av boksen.

*HDPE bokser med 100 tabletter:*

Eventuelt gjenværende tabletter kastes 100 dager etter første åpning av boksen.

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

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetning av Clopidogrel Teva Pharma B.V.

- Virkestoff er klopidogrel. Hver filmdrasjerte tablett inneholder 75 mg klopidogrel (som klopidogrelhydrobromid).
- Andre innholdsstoffer i tablettkjernen er (se avsnitt 2 "Clopidogrel Teva Pharma B.V. inneholder laktose" og "Clopidogrel Teva Pharma B.V. inneholder hydrogenert ricinusolje") laktosemonohydrat, mikrokrySTALLinsk cellulose, hydroksypropylcellulose (E463), krySSpovidon (type A), hydrogenert ricinusolje og natriumlaurylsulfat, og i filmdrasjeringen er laktosemonohydrat, hypromellose (E464), titandioksid (E171), makrogol 4000, rød jernoksid (E172), gul jernoksid (E172), indigokarmin (E132).

### Hvordan Clopidogrel Teva Pharma B.V. ser ut og innholdet i pakningen

- De filmdrasjerte tablettene er lysrosa til rosa, filmdrasjerte, kapselformede tabletter. En side av tablettene er preget med "C75". Den andre siden av tablettene er glatt.
- Clopidogrel Teva Pharma B.V. fås i avtagbare perforerte blisterpakninger i aluminium/aluminium inneholdende 14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 eller 100x1 tablett, perforerte blisterpakninger i aluminium/aluminium inneholdende 14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 eller 100x1 tablett eller HDPE bokser med polypropylen forsegling eller barnesikret polypropylen forsegling med silikagel tørremiddel inneholdende 30 eller 100 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

- Instruksjonene for hvordan tablettene skal fjernes fra blisterpakningen er angitt på ytterkartongen til de avtagbare blisterpakningene.

### Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelse er:

Teva Pharma B.V.  
Computerweg 10  
3542 DR Utrecht  
Nederland

Tilvirker:

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

TEVA UK Ltd  
Brampton Road,  
Hampden Park,  
Eastbourne,  
East Sussex,  
BN22 9AG  
Storbritannia

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5,  
2031 GA Haarlem  
Nederland

TEVA Santé SA  
Rue Bellocier,  
89107 Sens  
Frankrike

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  
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

**Lietuva**

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

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

ratiopharm GmbH  
Allemagne/Deutschland

Tel/Tel: +49 731 402 02

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

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

**Deutschland**

ratiopharm GmbH  
Tel: +49 731 402 02

**Nederland**

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

**Eesti**

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech  
Eesti filiaal  
Tel: +372 661 0801

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66 77 55 90

**Ελλάδα**

Teva Ελλάς Α.Ε.  
Τηλ: +30 210 72 79 099

**Österreich**

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

**España**

Teva Pharma, S.L.U  
Tél: +(34) 91 387 32 80

**Polska**

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

**France**

Teva Santé  
Tél: +(33) 1 55 91 7800

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

ratiopharm Oy  
Finnland  
Sími: +358 20 180 5900

**Italia**

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

**Κύπρος**

Teva Ελλάς Α.Ε.  
Ελλάδα  
Τηλ: +30 210 72 79 099

**Latvija**

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā  
Tel: +371 67 323 666

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

ratiopharm Oy  
Puh/Tel: +358 20 180 5900

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}**

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