

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Clopidogrel Viatris 75 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjert tablett inneholder 75 mg klopidogrel (som besilat).

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver filmdrasjert tablett inneholder 2,5 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Rosa, runde, bikonvekse, filmdrasjerte tabletter.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Sekundærprofylakse av aterotrombotiske hendelser

Klopidogrel er indisert hos:

- Voksne pasienter som lider av hjerteinfarkt (fra noen få dager siden til mindre enn 35 dager siden), iskemisk slag (fra 7 dager siden til mindre enn 6 måneder siden) 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 aterotrombotiske 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 aterotrombotiske og tromboemboliske hendelser, inkludert hjerneslag.

Se pkt. 5.1 for mer informasjon.

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

² National Institutes of Health Stroke Scale

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

- Voksne og elder

75 mg klopidogrel gis en gang daglig.

Hos pasienter med akutt koronarsyndrom:

- Akutt koronarsyndrom uten ST-segment elevasjon (ustabil angina eller hjerteinfarkt uten Q- takk): klopidogrelbehandling skal innledes med en 300 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 en gang daglig og ASA (75 mg-100 mg en 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.
- Pediatrisk populasjon
Klopidogrel bør ikke brukes hos barn pga. usikker effekt (se pkt. 5.1).
 - Nedsatt nyrefunksjon
Det er begrenset klinisk erfaring hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4).
 - Nedsatt leverfunksjon
Det er begrenset klinisk erfaring hos pasienter med moderat leversykdom, som kan ha blødningstendenser (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, for eksempel peptisk ulcus eller intrakraniell blødning.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Blødning og hematologiske forstyrrelser

På grunn av risikoen for blødning 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-steroid antiinflammatoriske legemidler (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). Pasienter skal følges opp nøye for eventuelle tegn på blødning, inkludert okkult blødning, særlig i løpet av de første ukene av behandlingen 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 blodplatehemming 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 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 gjennomgått hjerneinfarkt

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

Bruk av legemidler som inducerer 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 med klopidogrel hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Derfor bør klopidogrel brukes med forsiktighet hos disse pasientene (se pkt. 4.2).

Nedsatt leverfunksjon

Erfaringen er begrenset hos pasienter med moderat leversykdom, som kan ha blødningstendens. Klopidogrel bør derfor brukes med forsiktighet i denne populasjonen (se pkt. 4.2).

Hjelpestoffer

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

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

Acetylsalisylsyre (ASA): ASA påvirker ikke klopidogrelmediert hemming av ADP-indusert 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 administrering av heparin hadde ingen effekt på klopidogrelindusert 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).

Trombolytiske midler: Sikkerheten ved samtidig administrasjon av klopidogrel, fibrin- eller ikke-fibrinspesifikke trombolytiske midler og hepariner ble evaluert hos pasienter med akutt myokardialt infarkt. Forekomsten av klinisk signifikant blødning tilsvarte den som ble observert når trombolytiske midler og heparin blir administrert samtidig med ASA (se pkt. 4.8).

NSAIDs: I en klinisk studie på friske forsøkspersoner økte okkult gastrointestinalt blodtap ved samtidig administrering 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:

CYP2C19-induktorer:

Da klopidogrel blir omdannet til sin aktive metabolitt delvis av CYP2C19, kan det forventes at bruk av legemidler som induserer 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 blir omdannet til sin aktive metabolitt delvis av CYP2C19, kan det ventes at bruk av legemidler som hemmer aktiviteten til dette enzymet kan resultere i reduserte nivå av den aktive

metabolitten av klopidogrel. Klinisk relevans av dette er usikker. Som forsiktighetsregel skal samtidig bruk av sterke eller moderate CYP2C19-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 ventes å forårsake en lignende interaksjon med klopidogrel.

Inkonsekvente data vedrørende klinisk betydning, i form av større kardiovaskulære hendelser, av denne farmakokinetiske-/ farmakodynamiske interaksjonen er blitt rapportert fra både observasjonsstudier og kliniske studier. Som en forsiktighetsregel bør samtidig bruk av omeprazol eller esomeprazol frarådes (se pkt 4.4).

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

Det er ikke bevis for at andre legemidler som reduserer magesyresekresjonen, som H2-blokkere eller antacida, påvirker klopidogrels hemming av blodplateaggregasjonen.

Boostret antiretroviral terapi (ART): HIV-pasienter behandlet med boostret antiretroviral terapi (ART) har høy risiko for vaskulære hendelser.

En signifikant redusert blodplatehemming er observert hos HIV-pasienter behandlet med ritonavir- eller kobicistat-boostret ART. Selv om den kliniske relevansen til disse funnene er usikker, har det vært spontane rapporter om HIV-infiserte pasienter behandlet med ritonavir- eller kobicistat-boostret ART som har opplevd nye okklusive hendelser etter re-vaskularisering eller som har opplevd trombotiske hendelser under et klopidogrelregime med høyere startdose. Gjennomsnittlig platehemming kan reduseres ved samtidig bruk av klopidogrel og ritonavir. Samtidig bruk av klopidogrel og boostret ART behandling bør derfor frarådes.

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

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

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

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

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

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 av klopidogrel under graviditet, er det som et forsiktighetstiltak ikke anbefalt å bruke klopidogrel under graviditet.

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

Amming

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

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

Klopidogrel er blitt evaluert for sikkerhet hos mer enn 44 000 pasienter som har deltatt i kliniske studier inkludert over 12 000 pasienter som er behandlet i 1 år eller mer. Generelt var klopidogrel 75 mg/dag sammenlignbar med ASA 325 mg/dag i CAPRIE, uavhengig av alder, kjønn og etnisitet. De klinisk relevante bivirkningene som er observert i studiene CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT- og ACTIVE-A er drøftet nedenfor. I tillegg til erfaringene i kliniske studier er bivirkninger blitt rapportert spontant.

Blødning er den vanligste reaksjonen som er rapportert både i kliniske studier og ved erfaringer etter markedsføring, hvor den ble mest rapportert i løpet av den første måneden med behandling.

I CAPRIE, hos pasienter som ble behandlet med enten klopidogrel eller ASA, var den samlede forekomsten av all blødning 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 innen 7 dager etter koronar bypassoperasjon hos pasienter som avsluttet behandlingen mer enn fem dager før det

kirurgiske inngrepet. Hos pasienter som fortsatte med behandling innenfor fem dager til bypassoperasjon, var forekomsten 9,6 % for klopidogrel pluss ASA og 6,3 % for placebo pluss ASA.

I CLARITY var det en generell økning i blødninger i klopidogrel pluss ASA-gruppen vs. placebo pluss ASA-gruppen. Insidensen av alvorlig blødning var ganske lik i 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 forekom enten under kliniske studier, eller som ble rapportert spontant, er presentert i tabellen nedenfor. Hyppigheten er definert ved bruk av følgende konvensjoner: 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 hvert organklassesystem 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				Serumsykdom, anafylaktoide reaksjoner, kryssreaktiv legemiddel-overfølsomhet mellom tienopyridiner (f. eks. tiklopidin, prasugrel) (se pkt. 4.4)*, insulin autoimmunt syndrom, som kan føre til alvorlig hypoglykemi, særlig hos pasienter med HLA DRA4 undertype (mer hyppig i den japanske befolkning)*
Psykiatriske lidelser				Hallusinasjoner, forvirring
Nevrologiske sykdommer		Intrakraniell blødning (noen fatale tilfeller er rapportert), hodepine, parestesi, svimmelhet		Smaksforstyrrelser, ageusi
Øyesykdommer		Blødning i øye (konjunktivalt, okulært, retinalt)		
Sykdommer i øre og labyrint			Vertigo	
Karsykdommer	Hematom			Alvorlig blødning, blødning i operasjonssår, vaskulitt, hypotensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Epistakse			Blødning i respirasjonsorganer (hemoptyse, pulmonær blødning), bronkospasme, interstitiell pneumonitt, eosinofil pneumoni

Organklasser	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne, ikke kjent*
Gastrointestinale sykdommer	Gastrointestinal blødning, diaré, magesmerter, dyspepsi	Magesår og duodenalsår, gastritt, brekninger, kvalme, konstipasjon, 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, blødning i huden (purpura)		Bulløs dermatitt (toksisk epidermal nekrolyse, Stevens Johnson-syndrom, erythema multiforme, akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP)), angioødem, legemiddelindusert overfølsomhetsyndrom, legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), erytematøst eller eksfoliativt utslett, urtikaria, eksem, lichen planus
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer			Gynekomasti	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett				Muskel/skjelett-blødning (hemartrose), artritt, artralgi, myalgi
Sykdommer i nyre og urinveier		Hematuri		Glomerulonefritt, økt blodkreatinin
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Blødning på injeksjonsstedet			Feber
Undersøkelser		Forlenget blødningstid, redusert nøytrofiltall, redusert blodplatetall		

* 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 Annex 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 klopidogrel er kjent. Hvis raskt korrigerende av den forlengede blødningstiden er påkrevet, kan trombocyttransfusjon motvirke effektene av klopidogrel.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: hemmere av blodplateaggregasjonen, unntatt heparin,
ATC-kode: B01AC-04.

Virkningsmekanisme

Klopidogrel er et prodrug, hvor en av metabolittene hemmer blodplateaggregasjonen. Klopidogrel må metaboliseres av CYP450-enzymene for å omdannes til den aktive metabolitten som hemmer blodplateaggregasjonen. Den aktive metabolitten av klopidogrel hemmer selektivt bindingen av adenosindifosfat (ADP) til dens P2Y₁₂-reseptor på blodplatene og den påfølgende ADP-medierte aktiveringen av glykoprotein GPIIb/IIIa-komplekset, og hemmer derfor blodplateaggregasjonen. På grunn av den irreversible bindingen blir blodplatene påvirket hele sin levetid (omtrent 7-10 dager) og normal blodplatefunksjon gjenoprettes i en hastighet som gjenspeiler blodplatenes "turnover". Blodplateaggregasjon induisert 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 blodplateaggregasjonen.

Farmakodynamiske effekter

Gjentatte doser på 75 mg per dag gav 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 gjennomsnittlig hemmingsnivå som ble observert ved en dose på 75 mg per dag, mellom 40 % og 60 %. Blodplateaggregasjon og blødningstid vendte gradvis tilbake til baselinjeverdier, vanligvis innen 5 dager etter at behandlingen ble seponert.

Klinisk effekt og sikkerhet

Sikkerheten og effekten til klopidogrel er blitt evaluert i 7 dobbeltblindstudier som omfatter over 100 000 pasienter: CAPRIE-studien, en sammenligning mellom klopidogrel og ASA, og CURE-, CLARITY-, COMMIT, CHANCE, POINT og ACTIVE-A-studiene der klopidogrel sammenlignes med placebo. Begge legemidlene ble gitt i kombinasjon med ASA og annen standardterapi.

Nylig hjerteinfarkt (myokard infarkt, MI), nylig slag eller etablert perifer arteriell sykdom

CAPRIE-studien omfattet 19 185 pasienter med aterotrombose manifestert ved nylig hjerteinfarkt (<35 dager), nylig iskemisk slag (mellom 7 dager og 6 måneder) eller etablert perifer arteriell sykdom (PAD). Pasienter ble randomisert til klopidogrel 75 mg/dag eller ASA 325 mg/dag og ble fulgt i 1 til 3 år. I undergruppen for hjerteinfarkt fikk de fleste pasientene ASA noen få av de første dagene etter det akutte

hjerteinfarkt.

Klopidogrel reduserte insidensen av nye iskemiske hendelser signifikant (kombinert sluttspunkt for hjerteinfarkt, iskemisk slag og vaskulært dødsfall) sammenlignet med ASA. I "intention to treat"-analysen ble 939 hendelser observert i klopidogrelgruppen og 1 020 hendelser med ASA (relativ risikoreduksjon (RRR) 8,7 %, [95 % CI: 0,2 til 16,4], $p=0,045$), som for hver gruppe på 1 000 pasienter som blir behandlet i 2 år, tilsvarer ytterligere 10 [CI: 0 til 20] pasienter som blir hindret i å oppleve en ny iskemisk hendelse. Analyse av total mortalitet som et sekundært sluttspunkt viste ikke noen signifikant forskjell mellom klopidogrel (5,8 %) og ASA (6,0 %).

I en undergruppeanalyse etter kvalifikasjonsbetingelse (hjerteinfarkt, iskemisk slag og PAD) tydet det på at fordelingen var sterkest (med oppnådd statistisk signifikans ved $p=0,003$) hos pasienter rekruttert på grunn av PAD (spesielt dem som også hadde en historikk med hjerteinfarkt) (RRR = 23,7 %, CI: 8,9 til 36,2) og svakere (ikke signifikant forskjellig fra ASA) hos slagpasienter (RRR = 7,3 %, CI: -5,7 til 18,7 [$p = 0,258$]). Hos pasienter som ble rekruttert til undersøkelsen bare på grunn av et nylig hjerteinfarkt, var klopidogrel tallmessig underlegent, men ikke statistisk forskjellig fra ASA (RRR = -4,0 %, CI: -22,5 til 11,7 [$p = 0,639$]). Dessuten tydet en undergruppeanalyse etter alder på at fordelingen ved klopidogrel hos 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 hjerteenzymmer 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 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 risikoreduksjon (95 % KI av 10-28 %; $p=0,00009$) for klopidogrelgruppen (17 % relativ risikoreduksjon når pasientene ble konservativt behandlet, 29 % når pasientene gjennomgikk perkutan transluminal koronar angioplastikk (PTCA) med eller uten stent, og 10 % når de gjennomgikk koronar bypasskirurgi (CABG)). Nye kardiovaskulære hendelser (primære endepunkt) ble forhindret, med en relativ risikoreduksjon på 22 % (KI: 8,6, 33,4), 32 % (KI: 12,8, 46,4), 4 % (KI: -26,9, 26,7), 6 % (KI: -33,5, 34,3) og 14 % (KI: -31,6, 44,2), i løpet av studieintervallene 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 %; KI: 24,3 %, 57,5 %) og GPIIb/IIIa-hemmere (RRR = 18,2 %, KI: 6,5 %, 28,3 %).

Antall pasienter som opplevde et co-primært endepunkt (kardiovaskulær død, hjerteinfarkt, hjerneslag eller refraktær iskemi) var 1035 (16,5 %) i klopidogrel gruppen og 1187 (18,8 %) i placebo gruppen, noe som gir en relativ risikoreduksjon på 14 % (95 % KI: 6-21 %; $p=0,00005$) for klopidogrel gruppen. Denne fordelingen kan hovedsakelig tilskrives den statistisk signifikante reduksjonen i forekomst av hjerteinfarkt [287 (4,6 %) i den klopidogrelbehandlede gruppen og 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 3 491 pasienter innen 12 timer etter start av et hjerteinfarkt med ST elevasjon og som var påtenkt trombolytisk behandling. Pasientene fikk klopidogrel (300 mg startdose og deretter 75 mg/dag, n=1 752) eller placebo (n=1 739), 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 endepunktet og representerte en absolutt reduksjon på 6,7 % og en 36 % oddsreduksjon i favør av klopidogrel (95 % KI: 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, utprøversponsede 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 (nedtrappet 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 (nedtrappet DAPT (n = 322), uforandret DAPT (n = 323)). Oppfølging etter 1 år ble gjennomført hos 316 pasienter (98,1 %) i nedtrappet 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.

Primærresultatet, en sammensetning av kardiovaskulær død, slag, presserende revaskularisering, og BARC (Bleeding Academic Research Consortium (akademisk blødningsforskningskonsortium)-blødning ≥ 2 ved 1 år etter ACS, inntraff hos 43 pasienter (13,4 %) i den deeskalerte DAPT-gruppen og i 85 pasienter (26,3 %) i den uendrede DAPT-gruppen ($p < 0,01$). Denne statistisk betydelige forskjellen var hovedsaklig drevet av færre blødningshendelser, med ingen forskjell rapportert i iskemiske endepunkt ($p = 0,36$), mens BARC ≥ 2 -blødning inntraff mindre hyppig i den deeskalerte DAPT-gruppen (4,0 %) versus 14,9 % i den uendrede DAPT-gruppen ($p < 0,01$). Blødningshendeler definerte som bare BARC-blødninger inntraff i 30 pasienter (9,3 %) i den deeskalerte DAPT-gruppen, og i 76 pasienter (23,5 %) i den uendrede DAPT-gruppen ($p < 0,01$).

TROPICAL-ACS (*Testing Responsiveness to Platelet Inhibition on Chronic Antiplatelet Treatment for Acute Coronary Syndromes (Testing av responsivitet til platehemming ved kronisk antiplatebehandling for akutte koronarsyndromer)*)

Denne randomiserte, åpen-etikett-forsøket inkluderte 2610 biomarkør-positive ACS-pasienter etter vellykket PCI. Pasienter ble randomiserte til å motta enten prasugrel 5 eller 10 mg/d (dager 0-14) (n=1306), eller prasugrel 5 eller 10 mg/d (dager 0-7), deretter deeskalert til clopidogrel 75 mg/d (dager 8-14) (n=1304), i kombinasjon med ASA (<100 mg/dag). Ved dag 14 ble platefunksjonstesting (PFT) utført. Pasientene på kun prasugrel fortsatte på prasugrel i 11,5 måned.

De deeskalerte pasientene gjennomgikk testing for høy plateaktivitet (HPR). Hvis $HPR \geq 46$ enheter, ble pasientene eskalerte tilbake til prasugrel 5 eller 10 mg/d i 11,5 måned; hvis $HPR < 46$ enheter, ble pasientene fortsatt på clopidogrel 75 mg/d i 11,5 måneder. Derfor hadde den veiledede deeskaleringsarmen pasienter på enten prasugrel (40 %) eller clopidogrel (60 %). Alle pasientene fortsatte på aspirin og ble fulgt i et år.

Primærendepunktet (kombinert forekomst av CV-død, MI, slag og BARC-blødningsgrad ≥ 2 ved 12 måneder) ble møtt med ikke-inferioritet. Nittifem pasienter (7 %) i den veiledede deeskaleringsgruppen og 118 pasienter (9 %) i kontrollgruppen (p ikke-inferioritet=0,0004) hadde en hendelse. Veiledet deeskalering resulterte ikke i en økt kombinert risiko for iskemiske hendelser (2,5 % i deeskaleringsgruppen mot 3,2 % i kontrollgruppen; p ikke-inferioritet=0,0115), ikke for hovedsekundært endepunkt BARC-blødning ≥ 2 (5 %) i deeskaleringsgruppen versus 6 % i kontrollgruppen ($p = 0,23$). Den kumulative forekomsten av alle blødningshendelser (BARC-klasse 1 til 5) var 9 % (114 hendelser) i den veiledede deeskaleringsgruppen 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, platehemmere hos pasienter med 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=7 554) var en multisenter, randomisert, dobbelblind, placebokontrollert studie som sammenlignet klopidogrel 75 mg/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 ≥ 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 ventrikkel dysfunksjon med venstre ventrikulær ejejsjonsfraksjon $< 45\%$; 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 (blodplattetall $< 50 \times 10^9/l$); behov for klopidogrel eller orale antikoagulanter (OAC); eller intoleranse overfor en av de to legemidlene.

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

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

Antall pasienter som nådde primært endepunkt (tid til første forekomst av hjerneslag, 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 %; $p=0,013$) hovedsakelig på grunn av en stor reduksjon i forekomst av hjerneslag. Hjerneslag forekom hos 296 (7,8 %) pasienter som fikk klopidogrel pluss ASA og 408 (10,8 %) pasienter som fikk placebo pluss ASA (relativ risikoreduksjon på 28,4 %; 95 % KI 16,8 % til 38,3 %; $p=0,00001$).

Pediatrik populasjon

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

I en randomisert dobbelblind parallellgruppestudie (CLARINET) ble 906 pediatriske pasienter (nyfødte og spedbarn) med medfødt cyanotisk hjertesykdom palliativt behandlet med en systemisk-til-pulmonalarteriell shunt, randomisert til å få klopidogrel 0,2 mg/kg (n=467) eller placebo (n=493) samtidig med bakgrunnsbehandling inntil tiden for andre 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. Gjennomsnittlig maksimal plasmanivå av uforandret klopidogrel (omtrent 2,2-2,5 ng/ml etter en enkelt 75 mg dose) ble nådd omtrent 45 minutter etter doseringen. Minst 50 % absorberes, basert på urinekskresjon av klopidogrelmetabolitter.

Distribusjon

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

Biotransformasjon

Klopidogrel gjennomgår omfattende metabolisme i leveren. *In vitro* og *in vivo* blir klopidogrel metabolisert via to hovedveier: én er mediert av esteraser og fører til hydrolyse til det inaktive karboksylsyrederivatet (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 2-okso-klopidogrelmetabolitten resulterer i dannelsen av den aktive metabolitten, et tiolderivat av klopidogrel. Den aktive metabolitten dannes primært av CYP2C19 med bidrag fra flere andre CYP-enzymmer, inkludert CYP1A2, CYP2B6 og CYP3A4. Den aktive tiolmetabolitten er blitt isolert *in vitro* og bindes raskt og irreversibelt til blodplateresetorer, og hemmer dermed blodplateaggregasjonen.

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

Eliminasjon

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

Farmakogenetikk

CYP2C19 er involvert i dannelsen av både den aktive metabolitten og den intermediaære 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 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 metabolisers". Andre alleler forbundet med fraværende eller redusert metabolisme er mindre vanlig og inkluderer CYP2C19*4,*5,*6,*7 og *8. En pasient med status "poor metaboliser" vil ha to ikke-funksjonelle alleler som definert over. Publiserte forekomster av "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 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 metabolisers" var eksponering for aktiv metabolitt redusert med 63-71 % sammenlignet med "extensive metabolisers". Ved 300 mg/75 mg doseringsregimet var antiblodplateresponsen redusert hos "poor metabolisers" med gjennomsnittlig IPA (5 µM ADP) på 24 % (24 timer) og 37 % (dag 5), sammenlignet med IPA på 39 % (24 timer) og 58 % (dag 5) hos "extensive metabolisers" og 37 % (24 timer) og 60 % (dag 5) hos "intermediate metabolisers". Når "poor metabolisers" 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 metabolisers" fulgte 300 mg/75 mg-regimet, og var lik de andre CYP2C19-metaboliserergruppene når disse fulgte 300 mg/75 mg-regimet. Et passende doseringsregime for denne pasientpopulasjonen har ikke blitt 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 µM 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 populasjoner

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

Nedsatt nyrefunksjon

Etter gjentatt dosering av 75 mg klopidogrel daglig hos personer med alvorlig nyresykdom (kreatininclearance fra 5 til 15 ml/min) var hemmingen av ADP-indusert blodplateaggregasjon lavere (25 %) enn den som ble observert hos friske personer, tilsvarte forlengelsen av blødningen den som ble observert hos friske personer som fikk 75 mg klopidogrel daglig. I tillegg var den kliniske toleransen god hos alle pasienter.

Nedsatt leverfunksjon

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

Etnisitet

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Under prekliniske studier hos rotte og bavian var leverendringer de hyppigst observerte virkningene. Disse forekom ved doser som representerte minst 25 ganger eksponeringen som forekommer hos mennesker som mottar den kliniske dosen på 75 mg/dag, og var en konsekvens av påvirkning av metabolismeenzymer i leveren. Det ble ikke observert noen virkning på metabolismeenzymer i leveren hos mennesker som fikk klopidogrel med terapeutisk dose.

Ved svært høye doser ble det rapportert dårlig gastrisk toleranse (gastritt, gastriske erosjoner og/eller brekninger) for klopidogrel hos rotte og bavian.

Det var ingen tegn på karsinogene virkninger når klopidogrel ble administrert i 78 uker til mus og 104 uker til rotter når det ble gitt med doser opptil 77 mg/kg per dag (som representerer minst 25 ganger eksponeringen som forekom hos mennesker som fikk den kliniske dosen på 75 mg/dag).

Klopidogrel er blitt testet i et utvalg av gentoksisitetsstudier *in vitro* og *in vivo* og viste ingen gentoksisk aktivitet.

Det har vist seg at klopidogrel ikke har noen virkning på fertiliteten hos hann- og hunnrotter, og stoffet var ikke teratogent hos rotter eller kaniner. Når klopidogrel ble gitt til diegivende rotter, forårsaket stoffet en liten forsinkelse i utviklingen av avkommet. Spesifikke farmakokinetiske studier som ble utført med radioaktivt merket klopidogrel, har vist at morforbindelsen eller dens metabolitter blir skilt ut i melk. Dermed kan en direkte virkning (lett toksisitet) eller en indirekte virkning (lav palatabilitet) ikke utelukkes.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Kjerne:

Hydroksypropylcellulose (E463)
Mannitol (E421)
Krysspovidon (type A)
Sitronsyremonohydrat
Makrogol 6000
Mikrokrystallinsk cellulose
Stearinsyre
Talkum

Filmdrasjering:

Hypromellose (E464)
Laktosemonohydrat
Triacetin (E1518)
Titandioksid (E171)
Rødt jernoksid (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

I PVC/PE/PVDC/aluminium blister: Oppbevares ved høyst 25 °C.

I aluminiumsbliester: Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blisterpakninger av hvit PVC/PE/PVDC-aluminiumsfolie.

Pakninger med 7, 14, 28, 30, 30x1 (enkeltdose), 50, 50x1 (enkeltdose) 56, 84, 90 eller 100 filmdrasjerte tabletter.

Blisterpakninger i PA/ALL/PVC-aluminiumsfolie.

Pakninger med 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90 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

Viartis Limited,
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN,
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/568/001 Kartonger á 7 filmdrasjerte tabletter i PVC/PE/PVDC/aluminium blister
EU/1/09/568/002 Kartonger á 14 filmdrasjerte tabletter i PVC/PE/PVDC/aluminium blister
EU/1/09/568/003 Kartonger á 28 filmdrasjerte tabletter i PVC/PE/PVDC/aluminium blister
EU/1/09/568/004 Kartonger á 30 filmdrasjerte tabletter i PVC/PE/PVDC/aluminium blister
EU/1/09/568/005 Kartonger á 50 filmdrasjerte tabletter i PVC/PE/PVDC/aluminium blister
EU/1/09/568/006 Kartonger á 56 filmdrasjerte tabletter i PVC/PE/PVDC/aluminium blister
EU/1/09/568/007 Kartonger á 84 filmdrasjerte tabletter i PVC/PE/PVDC/aluminium blister
EU/1/09/568/008 Kartonger á 90 filmdrasjerte tabletter i PVC/PE/PVDC/aluminium blister
EU/1/09/568/009 Kartonger á 100 filmdrasjerte tabletter i PVC/PE/PVDC/aluminium blister
EU/1/09/568/010 Kartonger á 7 filmdrasjerte tabletter i PA/ALL/PVC/ aluminium blister
EU/1/09/568/011 Kartonger á 14 filmdrasjerte tabletter i PA/ALL/PVC / aluminium blister
EU/1/09/568/012 Kartonger á 28 filmdrasjerte tabletter i PA/ALL/PVC / aluminium blister
EU/1/09/568/013 Kartonger á 30 filmdrasjerte tabletter i PA/ALL/PVC / aluminium blister
EU/1/09/568/014 Kartonger á 50 filmdrasjerte tabletter i PA/ALL/PVC / aluminium blister
EU/1/09/568/015 Kartonger á 56 filmdrasjerte tabletter i PA/ALL/PVC / aluminium blister
EU/1/09/568/016 Kartonger á 84 filmdrasjerte tabletter i PA/ALL/PVC / aluminium blister
EU/1/09/568/017 Kartonger á 90 filmdrasjerte tabletter i PA/ALL/PVC / aluminium blister
EU/1/09/568/018 Kartonger á 100 filmdrasjerte tabletter i PA/ALL/PVC / aluminium blister
EU/1/09/568/019 Kartonger á 30 x 1 filmdrasjerte tabletter i PVC/PE/PVDC/aluminium blister
EU/1/09/568/020 Kartonger á 50 x 1 filmdrasjerte tabletter i PVC/PE/PVDC/aluminium blister

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 16.10.2009

Dato for siste fornyelse: 18.09.2014

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu> og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

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 tilvirkere ansvarlig for batch release

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion
15351 Pallini Attiki
Hellas

Pharmathen International S.A
Industrial Park Sapes
Rodopi Prefecture, Block No 5
Rodopi 69300
Hellas

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 MARKEDSFØRINGSTILTAK

- **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 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

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE FOR PVC/PE/PVDC/ALUMINIUM BLISTER****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Clopidogrel Viatris 75 mg filmdrasjerte tabletter
klopidogrel

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjert tablett inneholder 75 mg klopidogrel (som besilat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også laktose. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

7 tabletter, filmdrasjerte
14 tabletter, filmdrasjerte
28 tabletter, filmdrasjerte
30 tabletter, filmdrasjerte
50 tabletter, filmdrasjerte
56 tabletter, filmdrasjerte
84 tabletter, filmdrasjerte
90 tabletter, filmdrasjerte
100 tabletter, filmdrasjerte
30 x 1 tablett, filmdrasjert
50 x 1 tablett, filmdrasjert

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(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

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C

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

Viartis Limited,
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN,
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/568/001-009
EU/1/09/568/019-020

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

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

Clopidogrel Viartis 75 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

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

PC {nummer}

SN {nummer}

NN {nummer}

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE FOR PA/ALL/PVC/ALUMINIUM BLISTER****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Clopidogrel Viatris 75 mg filmdrasjerte tabletter
klopidogrel

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjert tablett inneholder 75 mg klopidogrel (som besilat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også laktose. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

7 tabletter, filmdrasjerte
14 tabletter, filmdrasjerte
28 tabletter, filmdrasjerte
30 tabletter, filmdrasjerte
50 tabletter, filmdrasjerte
56 tabletter, filmdrasjerte
84 tabletter, filmdrasjerte
90 tabletter, filmdrasjerte
100 tabletter, filmdrasjerte

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(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**

EXP

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

Viartis Limited,
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN,
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/568/010-018

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Clopidogrel Viartis 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
BLISTERPAKNINGER**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Clopidogrel Viatris 75 mg filmdrasjerte tabletter
klopidogrel

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Viatris Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

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

1. Hva Clopidogrel Viatris er og hva det brukes mot

Clopidogrel Viatris inneholder klopidogrel og tilhører en gruppe legemidler som kalles platehemmere. Blodplater er svært små strukturer i blodet som klumper seg sammen når blodet leverer seg. Ved å hindre denne sammenklumpingen, nedsetter platehemmende legemidler muligheten for at blodpropper dannes (en prosess som kalles trombose).

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

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

- Du har åreforkalkning (også kalt aterosklerose), og
- Du har tidligere hatt hjerteinfarkt, slag eller en tilstand kjent som perifer arteriell sykdom, 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 iskemisk slag som gikk over i løpet av kort tid (også kjent som forbigående iskemisk anfall) eller et 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 Viatris pluss acetylsalisylsyre mot denne sykdommen. Legen kan ha forskrevet Clopidogrel Viatris 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 Viatris

Bruk ikke Clopidogrel Viatris

- dersom du er allergisk overfor klopidogrel eller noen av de andre innholdstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du har en medisinsk tilstand som for tiden forårsaker blødning, for eksempel magesår eller blødning i hjernen;
- dersom du lider av alvorlig leversykdom.

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

Advarsler og forsiktighetsregler

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

- hvis du har risiko for blødning, for eksempel
 - en medisinsk tilstand som gir risiko for indre blødninger (for eksempel magesår).
 - en blodsykdom som gjør deg tilbøyelig til å få 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 (gjelder også tannoperasjoner) som skal skje 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 nyre- 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.

Når du tar Clopidogrel Viatris:

- må du fortelle legen om planlagte operasjoner (gjelder også tannoperasjoner).
- du må også fortelle legen straks hvis du utvikler en medisinsk tilstand (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").
- hvis du skjærer deg eller skades, kan det ta lenger tid enn vanlig før du 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 skader deg under barbering er det vanligvis ingen fare. Dersom du er bekymret over blødningen din, bør du umiddelbart snakke med legen (se pkt. 4 "Mulige bivirkninger").
- Legen kan ta blodtester.

Barn og ungdom

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

Andre legemidler og Clopidogrel Viatris

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

Visse andre legemidler kan innvirke på effekten av Clopidogrel Viatris 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 et ikke-steroid antiinflammatorisk middel, vanligvis brukt for å behandle smertefulle og/eller betennelsestilstander i muskler eller ledd,
 - o heparin eller noen andre legemidler til injeksjon som brukes for å forhindre blodpropper,
 - o tiklopidin, en annen platehemmer

- en selektiv serotoninreopptakshemmer (inkludert, men ikke begrenset til fluoksetin eller fluvoksamin), legemidler som vanligvis brukes mot depresjon,
- 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 brystmerter (ustabil angina eller hjerteinfarkt), forbigående iskemisk anfall eller iskemisk slag med mild alvorlighetsgrad, kan du få foreskrevet Clopidogrel Viatris i kombinasjon med acetylsalisylsyre, et stoff som finnes i mange smertestillende og febernedssettende 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 Viatris sammen med mat og drikke

Clopidogrel Viatris 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. Hvis du blir gravid mens du bruker Clopidogrel Viatris, ta umiddelbart kontakt med legen, siden det ikke er anbefalt å ta klopidogrel når du er gravid.

Du bør ikke amme når du tar Clopidogrel Viatris

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 medisiner.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er usannsynlig at Clopidogrel Viatris vil påvirke evnen din til å kjøre bil og bruke maskiner.

Clopidogrel Viatris inneholder laktose

Dersom legen har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper (f.eks. laktose), bør du kontakte legen før du tar dette legemidlet.

3. Hvordan du bruker Clopidogrel Viatris

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

Den anbefalte dosen, inkludert for pasienter med en tilstand som kalles «atrieflimmer» (uregelmessig hjerterytme), er én 75 mg tablett Clopidogrel Viatris en gang daglig, som skal tas gjennom munnen med eller uten mat, og til samme tid hver dag.

Hvis du har hatt sterke brystmerter (ustabil angina eller hjerteinfarkt), kan legen starte behandlingen med å gi deg 300 mg eller 600 mg Clopidogrel Viatris (4 eller 8 tabletter á 75 mg) en gang. Deretter er den anbefalte dosen én 75 mg tablett Clopidogrel Viatris en gang daglig, som beskrevet ovenfor.

Dersom du har hatt symptomer på slag som går over i løpet av kort tid (også kalt forbigående iskemisk anfall) eller et iskemisk slag med mild alvorlighetsgrad, kan legen din gi deg 300 mg Clopidogrel Viatris (4 tabletter à 75 mg) én gang ved starten av behandlingen. Deretter er den anbefalte dosen én 75 mg tablett Clopidogrel Viatris per dag som beskrevet ovenfor med acetylsalisylsyre i 3 uker. Deretter forskriver legen enten Clopidogrel Viatris alene eller acetylsalisylsyre alene.

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

Dersom du tar for mye av Clopidogrel Viatris

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

Dersom du har glemt å ta Clopidogrel Viatris

Hvis du glemmer å ta en dose med Clopidogrel Viatris, men husker det innen 12 timer etter det vanlige tidspunktet, tar du tablett straks og så tar du neste tablett til vanlig tid.

Hvis du glemmer det i mer enn 12 timer, tar du neste tablett til vanlig tid. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt tablett.

Dersom du avbryter behandling med Clopidogrel Viatris

Du må ta Clopidogrel Viatris så lenge legen foreskriver det.

Ikke avbryt behandlingen uten å ha diskutert dette med legen først.

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 infeksjon, ekstrem tretthet. Dette kan skyldes sjeldne tilfeller av minsket antall av noen blodlegemer.
- tegn på leverproblemer som gulfarging av hud og/eller øynene (gulsott), med eller uten samtidig blødning under huden som viser seg som små røde prikker og/eller forvirring (se pkt. 2 "Advarsler og forsiktighetsregler").
- hevelse i munnen eller hudlidelser som utslett, kløe og blemmer i huden. Dette kan være tegn på en allergisk reaksjon.

Den vanligst rapporterte bivirkningen med Clopidogrel Viatris er blødninger. Blødninger kan være i form av mage- eller tarmlblødninger, blåmerker, hematomer (uvanlig blødning eller blåmerker under huden), neseblod, blod i urinen. Et fåtall tilfeller av blødninger inne i øyet, hodet, lunger eller ledd er også rapportert.

Hvis du får langvarig blødning mens du bruker Clopidogrel Viatris

Hvis du skjærer eller skader deg, kan det ta lengre tid enn vanlig før blødningen stopper. Dette er knyttet til måten legemidlet virker på, siden det reduserer blodets evne til å levre seg. Ved mindre kutt og skader, for eksempel hvis du skjærer deg ved barbering, er dette vanligvis ikke noe å bekymre seg for. Hvis du imidlertid er bekymret over blødningen, bør du kontakte legen din straks (se pkt. 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, alvorlige magesmerter med eller uten smerter i ryggen, pustevansker av og til med hoste, generelle allergiske reaksjoner (f. eks. generell følelse av varme med plutselig generell uvelhet inntil besvimelse), hevelser 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 Viatris

Oppbevar dette legemidlet utilgjengelig for barn.

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

Oppbevaringsbetingelsene er angitt på esken.

Hvis Clopidogrel Viatris leveres i PVC/PE/PVDC/aluminium blister så skal den oppbevares ved høyst 25 °C.

Hvis Clopidogrel Viatris leveres i aluminiumsblister så krever dette legemidlet 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 Viatris

Virkestoff er klopidogrel. Hver tablett inneholder 75 mg klopidogrel (som besilat).

Andre innholdsstoffer er (se avsnitt 2 "Clopidogrel Viatris inneholder laktose"):

- Tablettkjerne: hydroksypropylcellulose (E463), mannitol (E421), krysspovidon (type A), sitronsyremonohydrat, mikrokrySTALLinsk cellulose, makrogol 6000, stearinsyre, talkum.
- Tablett drasjering: laktosemonohydrat (melkesukker), hypromellose (E464), triacetin (E1518), rødt jernoksid (E172) og titandioksid (E171).

Hvordan Clopidogrel Viatris ser ut og innholdet i pakningen

Clopidogrel Viatris filmdrasjerte tabletter er rosa, runde og bikonvekse.

De leveres i:

- PVC/PE/PVDC/Alu-blisterpakninger pakket i esker som inneholder 7, 14, 28, 30, 30x1 (enkeltdose) 50, 50x1 (enkeltdose), 56, 84, 90 eller 100 filmdrasjerte tabletter, eller
- PA/ALL/PVC Alu-blisterpakninger pakket i esker som inneholder 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90 eller 100 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirkere

Innehaver av markedsføringstillatelsen:

Viatris Limited,
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN,
Irland

Tilvirkere:

Pharmathen S.A.,
6 Dervenakion
15351 Pallini Attiki
Hellas

Pharmathen International S.A
Industrial Park Sapes
Rodopi Prefecture, Block No 5
Rodopi 69300
Hellas

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viатris CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel: + 36 1 465 2100

Danmark

Viатris ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viатris Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

Mylan BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 993 6410

España

Viatriis Pharmaceuticals, S.L.U.
Tel: + 34 900 102 712

France

Viatriis Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Mylan Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Mylan Italia S.r.l.
Tel: + 39 02 612 46921

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: +357 2220 7700

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

Norge

Viatriis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

Polska

Mylan Healthcare Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 21 412 72 56

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Mylan Healthcare d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatriis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatriis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viatriis AB
Tel: + 46 (0)8 630 19 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency.): <http://www.ema.europa.eu/> og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.