

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Clopidogrel Viatrix 75 mg filmdragerade tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 75 mg klopidogrel (som besilat).

### Hjälpämnen med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 2,5 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Rosa, runda, bikonvexa, filmdragerade tabletter.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

#### *Sekundärprevention av aterotrombotiska händelser*

Clopidogrel är indicerad hos:

- Vuxna patienter med hjärtinfarkt (från några få dagar till mindre än 35 dagar), ischemisk stroke (från 7 dagar till mindre än 6 månader) eller etablerad perifer arteriell sjukdom.
- Vuxna patienter med akuta koronara syndrom:
  - Akuta koronara syndrom utan ST-höjning (instabil angina eller icke-Q-vågsinfarkt), inklusive patienter som genomgår stentbehandling efter koronarangioplastik (PCI), i kombination med acetylsalicylsyra (ASA).
  - Akut hjärtinfarkt med ST-höjning, i kombination med ASA hos medicinskt behandlade patienter lämpliga för trombolytisk behandling.

#### *Hos patienter med medelhög till högrisk transitorisk ischemisk attack (TIA) eller lindrig ischemisk stroke*

Klopidogrel i kombination med ASA är indicerat till:

- Vuxna patienter med medelhög till högrisk-TIA (ABCD<sup>2</sup><sup>1</sup>-poäng  $\geq 4$ ) eller lindrig ischemisk stroke (NIHSS<sup>2</sup>  $\leq 3$ ) inom 24 timmar efter inträffad TIA eller ischemisk stroke.

#### *Prevention av aterotrombotiska och tromboemboliska händelser vid förmaksflimmer*

- Hos vuxna patienter med förmaksflimmer som har minst en riskfaktor för vaskulära händelser, som inte är lämpliga för behandling med vitamin K-antagonist och som har låg blödningsrisk är klopidogrel indicerad i kombination med ASA för prevention av aterotrombotiska och tromboemboliska händelser, inklusive stroke.

För ytterligare information hänvisas till avsnitt 5.1.

---

<sup>1</sup> Ålder, blodtryck, kliniska fynd, duration och diagnosticerad diabetes mellitus

<sup>2</sup> National Institutes of Health Stroke Scale

## 4.2 Dosering och administreringsätt

### Dosering

- Vuxna och äldre

Clopidogrel ska ges en gång dagligen i dosen 75 mg.

Hos patienter med akuta koronara syndrom:

- Akuta koronara syndrom utan ST-höjning (instabil angina eller icke-Q-vågsinfarkt): behandlingen med clopidogrel skall inledas med en 300 mg eller 600 mg laddningsdos. En 600 mg laddningsdos kan övervägas hos patienter < 75 år när koronarangioplastik planeras (se avsnitt 4.4). Behandling med clopidogrel skall fortsätta med 75 mg en gång dagligen (tillsammans med acetylsalicylsyra (ASA) 75 mg-325 mg dagligen). Eftersom högre doser med ASA associerades med större blödningsrisk, rekommenderas att dosen ASA inte överstiger 100 mg. Den optimala behandlingstiden har inte fastställts slutgiltigt. Data från kliniska prövningar stödjer användning upp till 12 månader och den maximala fördelen sågs vid 3 månader (se avsnitt 5.1).
- Akut hjärtinfarkt med ST-höjning: clopidogrel skall ges som en 75 mg daglig engångsdos inledd med en 300 mg laddningsdos i kombination med ASA, med eller utan trombolytika. För medicinskt behandlade patienter över 75 år skall clopidogrelbehandling inledas utan en laddningsdos. Kombinerad behandling skall påbörjas så snart symtomen uppträder och fortsätta i minst fyra veckor. Fördelen med kombinationen clopidogrel och ASA längre än fyra veckor har inte studerats för denna typ av patienter (se avsnitt 5.1).

Vuxna patienter med medelhög till högrisk-TIA eller lindrig ischemisk stroke:

Vuxna patienter med medelhög till högrisk-TIA (ABCD2-poäng  $\geq 4$ ) eller lindrig ischemisk stroke (NIHSS  $\leq 3$ ) skall ges en laddningsdos med klopidogrel 300 mg, följt av klopidogrel 75 mg en gång dagligen och ASA (75 mg – 100 mg en gång dagligen). Behandling med klopidogrel och ASA skall påbörjas inom 24 timmar från att händelsen inträffat och fortsätta under 21 dagar följt av monoterapi med en trombocytagerationshämmare.

Hos patienter med förmaksflimmer skall clopidogrel ges som en 75 mg daglig engångsdos. ASA (75-100 mg dagligen) skall initieras och fortsättas ges i kombination med klopidogrel (se avsnitt 5.1).

Om en dos glöms bort:

- Inom mindre än 12 timmar efter ordinarie doseringstillfälle: patienterna skall ta dosen omedelbart och sedan ta nästa dos på ordinarie doseringstillfälle.
- Mer än 12 timmar: patienterna skall ta nästa dos vid ordinarie doseringstillfälle och skall inte dubblera dosen.

- **Pediatrik population**  
Clopidogrel ska inte användas av barn på grund av effektmässiga skäl (se avsnitt 5.1).
- **Nedsatt njurfunktion**  
Behandlingserfarenheten är begränsad för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4).
- **Nedsatt leverfunktion**  
Behandlingserfarenheten är begränsad för patienter med måttlig leversjukdom som kan ha ökad blödningsbenägenhet (se avsnitt 4.4).

### Administreringsätt

Oral användning.

Det kan ges med eller utan föda.

### 4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 2 eller 6.1.
- Allvarlig nedsättning av leverfunktionen.
- Aktiv patologisk blödning som t ex peptiskt ulcus eller intrakraniell blödning.

### 4.4 Varningar och försiktighet

#### *Blödningar och hematologiska störningar*

På grund av risken för blödningar och hematologiska biverkningar, bör bestämning av antalet blodkroppar och/eller annan lämplig undersökning övervägas omedelbart när kliniska symtom som tyder på blödning uppkommer under behandlingen (se avsnitt 4.8). I likhet med andra antikoagulantia bör clopidogrel användas med försiktighet hos patienter som kan ha ökad blödningsrisk i samband med trauma, kirurgiska ingrepp eller andra sjukliga tillstånd och för patienter som behandlas med ASA, heparin, glykoprotein IIb/IIIa-hämmare eller icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) inklusive COX-2-hämmare eller selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), eller kraftiga inducerare av CYP2C19 eller andra läkemedel associerade med blödningsrisk såsom pentoxifyllin (se avsnitt 4.5). Patienterna bör noggrant följas med avseende på tecken på blödning inkluderat ockult blödning, särskilt under de första behandlingsveckorna. På grund av risken för ökad blödning, rekommenderas inte samtidig behandling med clopidogrel och orala trombocythämmande läkemedel antikoagulantia (se avsnitt 4.5).

Hos patienter som ska genomgå elektiva kirurgiska ingrepp och där inverkan på trombocyttaggregation för tillfället inte är önskvärd, bör behandling med clopidogrel sättas ut 7 dagar före operation. Patienter bör informera läkare och tandläkare om att de använder clopidogrel före planering av kirurgiska ingrepp och innan nya läkemedel tas i användning. Clopidogrel förlänger blödningstiden och bör användas med försiktighet till patienter som har tillstånd med blödningsbenägenhet (särskilt gastrointestinala och intraokulära).

Patienterna bör informeras att det kan ta längre tid än normalt att stoppa blödning när de använder clopidogrel (enbart eller i kombination med ASA), och att de bör informera sin egen läkare om varje ovanlig blödning (lokalisering eller varaktighet).

Användning av 600 mg laddningsdos av clopidogrel rekommenderas inte till patienter med akuta koronara syndrom utan ST-höjning som är  $\geq 75$  år, på grund av ökad blödningsrisk hos denna population.

#### *Trombotisk Trombocytopen Purpura (TTP)*

I mycket sällsynta fall har Trombotisk Trombocytopen Purpura (TTP) rapporterats vid behandling med clopidogrel, ibland kort efter läkemedlets insättande. TTP karakteriseras av trombocytopeni och mikroangiopatisk hemolytisk anemi associerad antingen med neurologiska fynd, njursvikt eller feber. TTP är ett potentiellt dödligt tillstånd som kräver snabbt insättande av behandling inklusive plasmaferes.

#### *Förvärvad hemofili*

Förvärvad hemofili har rapporterats efter användning av klopidogrel. I fall av bekräftad isolerad förlängning av aktiverad partiell tromboplastintid (APTT) med eller utan blödning, bör förvärvad hemofili övervägas. Patienter med en bekräftad diagnos av förvärvad hemofili ska handläggas av specialist, och klopidogrelbehandlingen bör avbrytas.

#### *Nyligen genomgången ischemisk stroke*

- *Behandlingsstart*
  - Till patienter med akut lindrig ischemisk stroke eller medelhög till högrisk-TIA ska dubbelbehandling med trombocyttaggregationshämmare (klopidogrel och ASA) sättas in senast 24 timmar från att händelsen inträffat.

- Data saknas angående nytta-risk vid korttids-dubbelbehandling med trombocyttaggregationshämmare till patienter med akut lindrig ischemisk stroke eller medelhög till högrisk-TIA, som har intrakraniell blödning (icke-traumatisk) i anamnesen.
- Hos patienter med icke-lindrig ischemisk stroke, ska klopidogrel ges som monoterapi först efter 7 dagar från inträffad händelse.
- *Icke-lindrig ischemisk stroke (NIHSS > 4)*  
På grund av brist på data rekommenderas inte dubbelbehandling med trombocyttaggregationshämmare (se avsnitt 4.1).
- *Nyligen genomgången lindrig ischemisk stroke eller medelhög till högrisk-TIA hos patienter där ingrepp är indicerat eller planeras*

Det saknas data som stödjer dubbelbehandling med trombocyttaggregationshämmare hos patienter där behandling med karotis-endarterektomi eller intravaskulär trombektomi är indicerat, eller hos patienter som planeras för trombolys- eller antikoagulantibehandling. Dubbelbehandling med trombocyttaggregationshämmare rekommenderas inte i dessa fall.

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

Farmakogenetik: Hos långsamma CYP2C19-metaboliserare bildar klopidogrel, vid rekommenderade doser, mindre av den aktiva metaboliten av klopidogrel och har mindre effekt på trombocytfunktion. Det finns tester som identifierar patienters CYP2C19-genotyp.

Eftersom clopidogrel metaboliseras till sin aktiva metabolit delvis av CYP2C19, kan läkemedel som hämmar aktiviteten hos detta enzym förväntas resultera i minskade läkemedelsnivåer av clopidogrels aktiva metabolit. Den kliniska relevansen för denna interaktion är oklar. Som en försiktighetsåtgärd bör man avråda från samtidig användning av kraftiga eller måttliga hämmare av CYP2C19 (se avsnitt 4.5 för en lista på CYP2C19-hämmare, se även avsnitt 5.2).

Användning av läkemedel som inducerar aktiviteten av CYP2C19 förväntas leda till ökade läkemedelsnivåer av den aktiva metaboliten av klopidogrel och kan förstärka blödningsrisken. Som en försiktighetsåtgärd bör samtidig användning av kraftiga inducerare av CYP2C19 avrådas (se avsnitt 4.5).

#### *CYP2C8-substrat*

Försiktighet krävs hos patienter som samtidigt behandlas med klopidogrel och läkemedel som är CYP2C8-substrat (se avsnitt 4.5).

#### *Korsreaktion hos tienopyridiner*

Patienter bör utredas angående tidigare överkänslighet mot tienopyridiner (såsom klopidogrel, tiklopidin, prasugrel) eftersom korsreaktion hos tienopyridiner har rapporterats (se avsnitt 4.8). Tienopyridiner kan orsaka milda till allvarliga allergiska reaktioner såsom utslag, angioödem eller hematologiska korsreaktioner såsom trombocytopeni och neutropeni. Patienter som tidigare har utvecklat en allergisk reaktion och/eller hematologisk reaktion mot en tienopyridin kan ha en ökad risk att utveckla samma eller annan reaktion mot en annan tienopyridin. Det rekommenderas att följa symtom på överkänslighet hos patienter med känd allergi mot tienopyridiner.

#### *Nedsatt njurfunktion*

Klinisk erfarenhet av clopidogrel är begränsad för patienter med nedsatt njurfunktion. Clopidogrel bör därför användas med försiktighet till denna grupp av patienter (se avsnitt 4.2).

#### *Nedsatt leverfunktion*

Erfarenheten är begränsad för patienter med måttlig leversjukdom som kan ha ökad blödningsbenägenhet. Clopidogrel bör därför användas med försiktighet till denna grupp av patienter (se avsnitt 4.2).

#### *Hjälpämnen*

Clopidogrel Viartis innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

## 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

*Läkemedel associerade med blödningsrisk:* Det finns en ökad risk för blödning på grund av potentiell additiv effekt. Samtidig administrering av läkemedel associerade med blödningsrisk bör genomföras med försiktighet (se avsnitt 4.4).

*Orala trombocythämmande läkemedel:* På grund av risken för ökad blödning, rekommenderas inte samtidig behandling med clopidogrel och orala trombocythämmande läkemedel (se avsnitt 4.4). Även om administrering av klopidogrel 75 mg/dag inte ändrade S-warfarins farmakokinetik eller INR (International Normalised Ratio) hos patienter som erhöll långtidsbehandling med warfarin, ökar samtidig administrering av klopidogrel och warfarin blödningsrisken på grund av oberoende effekter på hemostasen.

*Glykoprotein IIb/IIIa-hämmare:* Clopidogrel bör användas med försiktighet hos patienter som kan ha ökad blödningsrisk i samband med trauma, kirurgiska ingrepp eller andra sjukliga tillstånd och som samtidigt behandlas med glykoprotein IIb/IIIa-hämmare (se avsnitt 4.4).

*Acetylsalicylsyra (ASA):* ASA påverkade inte på clopidogrelmedierad hämning av ADP-inducerad trombocyttaggregation, men clopidogrel förstärkte effekten av ASA på kollageninducerad trombocyttaggregation. Samtidig administrering av 500 mg ASA 2 gånger dagligen under en dag ökade dock inte signifikant den förlängning av blödningstiden som inducerades av clopidogrel. En farmakodynamisk interaktion mellan clopidogrel och acetylsalicylsyra är möjlig, med ökad blödningsrisk som följd. Försiktighet bör därför iakttagas vid samtidig behandling (se avsnitt 4.4). Clopidogrel och ASA har dock administrerats samtidigt i upp till ett år (se avsnitt 5.1).

*Heparin:* I en klinisk prövning på friska försökspersoner medförde clopidogrel inte att heparindosen behövde ändras eller att effekten av heparin på koagulationen påverkades. Samtidig administrering av heparin hade ingen effekt på hämning av trombocyttaggregation inducerad av clopidogrel. En farmakodynamisk interaktion mellan clopidogrel och heparin är möjlig, med ökad blödningsrisk som följd. Försiktighet bör därför iakttagas vid samtidig behandling (se avsnitt 4.4).

*Trombolytika:* Säkerheten vid samtidig administrering av clopidogrel, fibrin eller icke-fibrin specifika trombolytiska medel och hepariner undersöktes hos patienter med akut hjärtinfarkt. Frekvensen av kliniskt signifikant blödning var jämförbar med vad som ses när trombolytiska medel och heparin ges samtidigt med ASA (se avsnitt 4.8).

*Icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID):* I en klinisk prövning på friska försökspersoner ökade ockult gastrointestinal blodförlust vid samtidig administrering av clopidogrel och naproxen. Avsaknad av interaktionsstudier med andra NSAID-preparat gör det emellertid för närvarande oklart om det föreligger ökad risk för gastrointestinal blödning med alla NSAID-preparat. Samtidigt intag av NSAID inklusive COX-2-hämmare och clopidogrel bör därför ske med försiktighet (se avsnitt 4.4).

*SSRI:* Eftersom SSRI påverkar trombocytaktivering och ökar risken för blödning, så bör samtidigt intag av SSRI och klopidogrel därför ske med försiktighet.

*Annan samtidig behandling:*

**Inducerare av CYP2C19**

Eftersom klopidogrel metaboliseras till sin aktiva metabolit delvis av CYP2C19, kan läkemedel som inducerar aktiviteten hos detta enzym förväntas resultera i ökade läkemedelsnivåer av klopidogrels aktiva metabolit.

Rifampicin inducerar kraftigt CYP2C19, vilket leder till både ökade läkemedelsnivåer av klopidogrels aktiva metabolit och trombocytinhibering och kan speciellt förstärka blödningsrisken. Som en försiktighetsåtgärd bör samtidig användning av kraftiga inducerare av CYP2C19 avrådas (se avsnitt 4.4).

### Hämmare av CYP2C19

Eftersom clopidogrel metaboliseras till sin aktiva metabolit delvis av CYP2C19 kan läkemedel som hämmar aktiviteten hos detta enzym förväntas leda till minskade läkemedelsnivåer av clopidogrels aktiva metabolit. Den kliniska relevansen för denna interaktion är oklar. Som en försiktighetsåtgärd bör man avråda från samtidig användning av kraftiga eller måttliga hämmare av CYP2C19 (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Läkemedel som är starka eller moderata CYP2C19-hämmare innefattar t.ex. omeprazol och esomeprazol, fluvoxamin, fluoxetin, moklobemid, vorikonazol, flukonazol, tiklopidin, karbamazepin och efavirenz.

### Protonpumpshämmare:

Omeprazol 80 mg en gång dagligen administrerat antingen samtidigt med klopidogrel eller med 12 timmars mellanrum minskade exponeringen av aktiv metabolit med 45 % (laddningsdos) och 40 % (underhållsdos). Minskningen var kopplad till 39 % (laddningsdos) och 21 % (underhållsdos) minskning i trombocyttaggregationshämmning. Esomeprazol förväntas ge en liknande interaktion med klopidogrel.

Motsägelsefulla data angående den kliniska relevansen av denna farmakodynamiska och farmakokinetiska interaktion när det gäller större kardiovaskulära händelser har rapporterats både från observations och kliniska studier. Som en försiktighetsåtgärd bör man avråda från samtidig användning av omeprazol eller esomeprazol (se avsnitt 4.4).

Mindre uttalad minskning i metabolitexponering har observerats med pantoprazol eller lansoprazol. Plasmakoncentrationen av aktiv metabolit minskade med 20 % (laddningsdos) och 14 % (underhållsdos) vid samtidig behandling med pantoprazol 80 mg en gång dagligen. Detta var kopplat till en minskning av den genomsnittliga trombocyttaggregationshämmningen med 15 % respektive 11 %. Dessa resultat tyder på att klopidogrel kan administreras med pantoprazol.

Det finns ingen evidens för att andra läkemedel som minskar magsyra såsom H<sub>2</sub>-blockerare eller antacida skulle interferera med clopidogrels trombocyttaggregationshämmande aktivitet.

Förstärkt antiretroviral terapi (ART): HIV-patienter som behandlas med förstärkt antiretroviral terapi har hög risk för vaskulära händelser.

En signifikant minskad trombocytinhivering har observerats hos HIV-patienter behandlade med ritonavir- eller kobicistatförstärkt antiretroviral terapi. Även om den kliniska relevansen av dessa fynd är osäker, har det förekommit spontana rapporter om HIV-infekterade patienter behandlade med ritonavirförstärkt antiretroviral terapi, som har drabbats av re-ocklusiva händelser efter de-obstruktion eller trombotiska händelser under behandling med klopidogrel (laddningsdos). Generell trombocytinhivering kan minska vid samtidig användning av klopidogrel och ritonavir. Därför bör samtidig användning av klopidogrel med förstärkt antiretroviral terapi avrådas.

Andra läkemedel: Ett antal andra kliniska prövningar har genomförts med clopidogrel och andra läkemedel givna samtidigt för att undersöka risken för farmakodynamiska och farmakokinetiska interaktioner. Inga kliniskt signifikanta farmakodynamiska interaktioner observerades när clopidogrel användes samtidigt med atenolol, nifedipin eller både atenolol och nifedipin. Dessutom påverkades inte den farmakodynamiska aktiviteten av clopidogrel vid samtidigt intag av fenobarbital, cimetidin eller östrogen.

Farmakokinetiken hos digoxin eller teofyllin ändrades inte vid samtidig tillförelse av clopidogrel. Antacida påverkade inte absorptionen av clopidogrel.

Data från CAPRIE-studien visar att fenytoin och tolbutamid som metaboliseras av CYP2C9 kan ges tillsammans med clopidogrel utan säkerhetsproblem.

Läkemedel som är CYP2C8-substrat: Klopido­grel har visats öka exponeringen av repaglinid hos friska frivilliga. In vitro-studier har visat att den ökade exponeringen av repaglinid beror på hämning av CYP2C8 genom klopido­grels glukuronidmetabolit. På grund av risken för ökade plasmakoncentrationer bör samtidig behandling av klopido­grel och läkemedel som huvudsakligen metaboliseras av CYP2C8 (t.ex. repaglinid, paklitaxel) ske med försiktighet (se avsnitt 4.4)

Förutom den specifika informationen om läkemedelsinteraktioner beskrivna ovan, har interaktionsstudier inte utförts med clopidogrel och en del läkemedel som vanligen ges till patienter med aterotrombotisk sjukdom. Patienterna som ingick i kliniska prövningar med clopidogrel fick emellertid en mängd olika läkemedel samtidigt inkluderat diuretika, betablockerare, ACE-hämmare, kalciumantagonister, kolesterolsänkare, kranskärlsutvidgande läkemedel, antidiabetika (inkluderat insulin), antiepileptika och GPIIb/IIIa-hämmare utan några tecken på kliniskt signifikanta ogynnsamma interaktioner.

Som med andra orala P2Y<sub>12</sub>-hämmare, har samtidig användning av opioidagonister potential att fördröja och minska absorptionen av klopido­grel, troligen på grund av långsammare tömning av magsäcken. Den kliniska relevansen är inte känd. Överväg användning av parenterala trombocythämmande läkemedel hos patienter med akuta koronara syndrom som kräver samtidig administrering av morfin eller andra opioidagonister.

Rosuvastatin: Klopido­grel har visats öka rosuvastatinexponeringen hos patienter 2-faldigt (AUC) och 1,3-faldigt (C<sub>max</sub>) efter administrering av en dos på 300 mg klopido­grel och 1,4-faldigt (AUC) utan effekt på C<sub>max</sub> efter upprepad administrering av en dos på 75 mg klopido­grel.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

##### *Graviditet*

Eftersom data saknas från behandling under graviditet, bör man som en försiktighetsåtgärd undvika att använda clopidogrel under graviditet.

Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel (se avsnitt 5.3).

##### *Amning*

Det är inte känt huruvida clopidogrel utsöndras i human bröstmjolk. Djurstudier har visat utsöndring av clopidogrel i bröstmjolk. Som en försiktighetsåtgärd bör inte amning fortsätta under behandling med Clopidogrel Viatrix.

##### *Fertilitet*

Klopido­grel påverkade inte fertiliteten i djurstudier.

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Clopidogrel har inga eller obetydliga effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

#### **4.8 Biverkningar**

##### *Sammanfattning av säkerhetsprofilen*

Clopidogrel har utvärderats säkerhetsmässigt på över 44000 patienter som deltagit i kliniska studier, inklusive över 12000 patienter som har behandlats 1 år eller längre. Clopidogrel 75 mg/dag var jämförbart med ASA 325 mg/dag i CAPRIE oberoende av ålder, kön och ras. De kliniskt relevanta biverkningarna som observerats i CAPRIE-, CURE-, CLARITY-, COMMIT- och ACTIVE-A-studierna presenteras nedan. Utöver erfarenhet från kliniska studier så har biverkningar även spontanrapporterats.

Blödning är den vanligaste biverkningen som rapporterats både i kliniska studier och i klinisk praxis där det främst har rapporterats under den första behandlingsmånaden.



Hos patienter som behandlades med antingen clopidogrel eller ASA i CAPRIE var den totala incidensen av blödning 9,3 %. Incidensen av allvarliga fall var liknande för clopidogrel och ASA.

I CURE förekom det ingen ökning av större blödningar för clopidogrel plus ASA inom 7 dagar efter bypassoperation i hjärtats kranskärl hos patienter som avslutade behandlingen mer än fem dagar före det kirurgiska ingreppet. Blödningsfrekvensen för patienter som stod kvar på behandlingen under fem dagar före bypassoperationen var 9,6 % för clopidogrel plus ASA och 6,3 % för placebo plus ASA.

I CLARITY noterades en ökning av blödningar generellt i gruppen clopidogrel plus ASA jämfört med gruppen placebo plus ASA. Ökningen av allvarliga blödningar var liknande mellan grupperna. Detta var konsekvent mellan subgrupper av patienter definierade utifrån baslinjedata, typ av fibrinolytika eller heparinbehandling.

I COMMIT var den totala frekvensen av större icke-cerebrala blödningar eller cerebrala blödningar låg och lika i båda grupperna.

I ACTIVE-A var frekvensen av större blödningar större i gruppen clopidogrel + ASA jämfört med gruppen placebo + ASA (6,7 % mot 4,3 %). Större blödningar var mestadels av extrakraniellt ursprung i båda grupperna (5,3 % i gruppen klopidogrel + ASA, 3,5 % i gruppen placebo + ASA), mestadels från magtarmkanalen (3,5 % mot 1,8 %). Det förekom mer intrakraniella blödningar i gruppen clopidogrel + ASA jämfört med gruppen placebo + ASA (1,4 % mot 0,8 %). Det var ingen statistiskt signifikant skillnad i frekvens av dödlig blödning (1,1 % i gruppen klopidogrel + ASA och 0,7 % i gruppen placebo + ASA) och blödande stroke (0,8 % mot 0,6 %) mellan grupperna.

#### *Lista med biverkningar i tabellform*

Biverkningar som inträffade antingen under kliniska prövningar eller som rapporterades spontant redovisas i tabell nedan. Frekvensen definieras enligt följande: vanlig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanlig ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynt ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynt ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje organsystem efter fallande allvarlighetsgrad.

<b>Organsystem</b>	<b>Vanlig</b>	<b>Mindre vanlig</b>	<b>Sällsynt</b>	<b>Mycket sällsynt eller ingen känd frekvens*</b>
Blodet och lymfsystemet		Trombocytopeni, leukopeni, eosinofili	Neutropeni, inklusive allvarlig neutropeni	Trombotisk Trombocytopen Purpura (TTP) (se avsnitt 4.4), aplastisk anemi, pancytopeni, agranulocytos, allvarlig trombocytopeni, förvärvad hemofili A, granulocytopeni, anemi
Hjärtat				Kounis syndrom (vasoplastisk allergisk angina/allergisk hjärtinfarkt) i samband med överkänslighetsreaktion på grund av klopidogrel*
Immunsystemet				Serumsjuka, anafylaktoida reaktioner, korsreaktiv läkemedelsöverkänslighet hos tienopyridiner (såsom tiklopidin, prasugrel) (se avsnitt 4.4)*, insulin-autoimmunt syndrom som kan leda till allvarlig hypoglykemi, särskilt i patienter med HLA DRA4-subtypen (mer frekvent hos den japanska populationen)
Psykiska störningar				Hallucinationer, konfusion
Centrala och perifera nervsystemet		Intrakraniell blödning (vissa fall rapporterades med dödlig utgång), huvudvärk, parestesier, svindel		Smakförändringar, smakförlust (ageusi)
Ögon		Ögonblödning (konjunktival, okulär, retinal)		
Öron och balansorgan			Vertigo	
Blodkärl	Hematom			Allvarlig blödning, blödning i operationssår, vaskulit, hypotension
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Epistaxis			Blödning i luftvägarna (blodiga upphostningar, blödning i lungan), bronkospasm, interstitiell pneumonit, eosinofil pneumonit

Organsystem	Vanlig	Mindre vanlig	Sällsynt	Mycket sällsynt eller ingen känd frekvens*
Magtarm- kanalen	Gastro-intestinal blödning, diarré, buksmärta, dyspepsi	Ventrikel- och duodenalsår, gastrit, kräkning, illamående, förstoppning, flatulens	Retroperitoneal blödning	Gastrointestinal och retroperitoneal blödning med dödlig utgång, pankreatit, kolit (inklusive ulcerös eller lymfocytär kolit), stomatit
Lever och gallvägar				Akut leversvikt, hepatit, onormala leverfunktionsvärden
Hud och subkutan vävnad	Blåmärken	Hudutslag, klåda, hudblödning (purpura)		Bullös dermatit (toxisk epidermal nekrolys, Stevens Johnsons syndrom, erythema multiforme, akut generaliserad exantemös pustulos (AGEP)), angioödem, läkemedelsinducerat överkänslighetssyndrom, läkemedelsutslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), erytematösa eller exfoliativa utslag, urtikaria, eksem, lichen planus
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Gynekomasti	
Muskuloskeletal systemet och bindväv				Muskuloskeletal blödning (hemartros), artrit, atralgi, myalgi
Njurar och urinvägar		Hematuri		Glomerulonefrit, ökning av blodkreatinin
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings stället	Blödning vid punktionsstället			Feber
Undersökningar		Ökad blödningstid, minskning av neutrofiler, minskning av blodplättar		

\* Information relaterad för klopidogrel med ingen känd frekvens.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

## 4.9 Överdoser

Överdoser efter administrering av clopidogrel kan leda till förlängd blödningstid och efterföljande blödningskomplikationer. Lämplig behandling bör övervägas om blödningar observeras.

Ingen antidot till clopidogrel är känd. Om snabb korrigerig av den förlängda blödningstiden krävs, kan trombocytttransfusion motverka effekterna av clopidogrel.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: trombocyttaggregationshämmande medel exklusive heparin, ATC-kod: B01AC-04.

#### *Verkningsmekanism*

Clopidogrel är en prodrug, och en av dess metaboliter är en trombocyttaggregationshämmare. Clopidogrel måste metaboliseras av CYP450-enzymerna för att bilda den aktiva metaboliten som hämmar trombocyttaggregation. Clopidogrels aktiva metabolit hämmar selektivt bindningen av adenosindifosfat (ADP) till dess trombocyt-P2Y<sub>12</sub>-receptor och efterföljande ADP-medierad aktivering av glykoprotein GPIIb/IIIa-komplex, och hämmar därigenom trombocyttaggregation. Eftersom bindningen är irreversibel påverkas exponerade trombocyter för resten av sin livslängd (ungefär 7-10 dagar) och återhämtning av normal trombocytfunktion sker med en hastighet som motsvarar trombocytomsättningen. Trombocyttaggregation som inducerats av andra agonister än ADP hämmas också genom blockering av amplifieringen av trombocyttaggregering av frisatt ADP.

Eftersom den aktiva metaboliten bildas av CYP450-enzymerna, av vilka några är polymorfa eller hämmas av andra läkemedel, kommer inte alla patienter att erhålla adekvat trombocyttaggregationshämning.

#### *Farmakodynamisk effekt*

Upprepade doser om 75 mg per dag resulterade i en väsentlig hämning av ADP-inducerad trombocyttaggregation från första dagen: denna ökade progressivt och steady-state uppnåddes mellan dag 3 och dag 7. Vid steady state var den observerade graden av hämning med en dos om 75 mg per dag mellan 40 % och 60 %. Trombocyttaggregation och blödningstid återvände gradvis till utgångsvärdena, vanligtvis inom 5 dagar efter utsättande av behandlingen.

#### *Klinisk effekt och säkerhet*

Säkerhet och effekt av clopidogrel har utvärderats i 7 dubbelblinda studier med över 100 000 patienter: CAPRIE-studien, en jämförelse mellan clopidogrel och ASA, och CURE-, CLARITY-, COMMIT-, CHANCE-, POINT- och ACTIVE-A-studierna, där man jämförde clopidogrel mot placebo, båda läkemedlen givna i kombination med ASA och övrig standardbehandling.

#### *Nyligen genomgången hjärtinfarkt, nyligen genomgången ischemisk stroke eller etablerad perifer arteriell sjukdom*

I CAPRIE-studien inkluderades 19185 patienter med aterotrombos i anamnesen i form av nyligen genomgången hjärtinfarkt (<35 dagar), nyligen genomgången ischemisk stroke (mellan 7 dagar och 6 månader) eller etablerad perifer arteriell sjukdom (PAD). Patienterna randomiserades till clopidogrel 75 mg/dag eller ASA 325 mg/dag, och följdes under 1 till 3 år. I subgruppen med hjärtinfarkt, fick de flesta patienterna ASA under de första dagarna efter den akuta hjärtinfarkten.

Clopidogrel reducerade signifikant frekvensen av nya ischemiska händelser (kombinerad slutmättningspunkt: hjärtinfarkt, ischemisk stroke och vaskulär död) jämfört med ASA. Vid "intention-to-treat"-analys observerades 939 fall i clopidogrelgruppen och 1020 fall med ASA (relativ riskreduktion (RRR) 8,7 % (95 % CI: 0,2 till 16,4 %) p=0,045), vilket motsvarar, för varje 1000 patienter behandlade i 2 år, 10 ytterligare patienter (CI: 0 till 20), som skyddas från att uppleva en ny ischemisk attack. Analys av total mortalitet som en sekundär «end-point» visade ingen signifikant skillnad mellan clopidogrel (5,8 %) och ASA (6,0 %).

I en subgruppsanalys med avseende på bakomliggande orsak (hjärtinfarkt, ischemisk stroke och PAD) tycktes fördelen med clopidogrel störst (motsvarande statistisk signifikans vid  $p=0,003$ ) hos patienter rekryterade på grund av PAD (speciellt de som också uppvisade hjärtinfarkt i anamnesen) (RRR=23,7 %; CI : 8,9 till 36,2) och svagare (ej signifikant skilt från ASA) hos strokepatienter (RRR=7,3 % ; CI : -5,7 till 18,7 [ $p=0,258$ ]). Hos patienter som rekryterades i prövningen enbart på grund av nyligen genomgången hjärtinfarkt, var clopidogrel numeriskt sämre, men inte statistiskt skilt från ASA (RRR= -4,0 % ; CI: -22,5 till 11,7 [ $p=0,639$ ]). Dessutom antydde en subgruppsanalys att fördelen av clopidogrel till patienter över 75 år var mindre än den som observerades hos patienter  $\leq 75$  år.

Då CAPRIE-studien inte var planerad för att utvärdera effekten i individuella subgrupper, är det inte klart om skillnaden i relativ riskreduktion i förhållande till underliggande orsak är verklig, eller beroende på slumpen.

### *Akuta koronara syndrom*

I CURE-studien inkluderades 12 562 patienter med akuta koronara syndrom utan ST-höjning (instabil angina eller icke-Q-vågsinfarkt), och som kom in inom 24 timmar efter den allra senaste episoden av bröstsmärta eller symtom förenliga med ischemi. Det krävdes att patienterna antingen hade EKG förändringar förenliga med nyligen uppkommen ischemi eller förhöjda nivåer av hjärtzymer eller troponin I eller T som var minst två gånger högre än den övre gränsen för normalt värde. Patienterna randomiserades till clopidogrel (300 mg laddningsdos följt av 75 mg/dag, N=6 259) eller placebo (N=6 303), båda gavs i kombination med ASA (75-325 mg en gång dagligen) och annan standardbehandling. Patienterna behandlades i upp till ett år. I CURE fick 823 (6,6 %) patienter samtidig behandling med GPIIb/IIIa receptorhämmare. Heparin administrerades till mer än 90 % av patienterna och den relativa frekvensen blödningar mellan clopidogrel och placebo påverkades inte signifikant av samtidig heparinbehandling.

Antalet patienter med primär endpoint [kardiovaskulär död, hjärtinfarkt, eller stroke] var 582 (9,3 %) i den clopidogrelbehandlade gruppen och 719 (11,4 %) i den placebobehandlade gruppen, en 20 %-ig relativ riskreduktion (95 % CI av 10 %-28 %;  $p=0,00009$ ) för den clopidogrelbehandlade gruppen (17 % relativ riskreduktion när patienterna behandlades konservativt, 29 % när de genomgick perkutan transluminal koronar angioplastik (PTCA) med eller utan stent och 10 % när de genomgick koronar bypass kirurgi (CABG)). Nya kardiovaskulära händelser (primär endpoint) förhindrades, med en relativ riskreduktion 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) och 14 % (CI: -31,6, 44,2) under studiens intervall på respektive 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 och 9-12 månader. Efter 3 månaders behandling blev den observerade fördelen således inte ytterligare förbättrad i clopidogrel + ASA gruppen, däremot kvarstod risken för blödning (se avsnitt 4.4).

Användningen av clopidogrel i CURE associerades med en minskning av behovet av trombolytisk behandling (RRR=43,3 %; CI: 24,3 %, 57,5 %) och GPIIb/IIIa hämmare (RRR=18,2 %; CI: 6,5 %, 28,3 %).

Antalet patienter med co-primär endpoint (kardiovaskulär död, hjärtinfarkt, stroke eller refraktär ischemi) var 1 035 (16,5 %) i den clopidogrelbehandlade gruppen och 1 187 (18,8 %) i den placebobehandlade gruppen, en 14 % relativ riskreduktion (95 % CI av 6 %-21 %,  $p=0,00005$ ) för den clopidogrelbehandlade gruppen. Denna fördel kan huvudsakligen tillskrivas den statistiskt signifikanta reduktionen av förekomsten av hjärtinfarkt [287 (4,6 %) i den clopidogrelbehandlade gruppen och 363 (5,8 %) i den placebobehandlade gruppen]. Den sågs ingen effekt på förekomsten av återinläggning på sjukhus pga. instabil angina.

Resultaten från populationer med olika karakteristika (t ex instabil angina eller icke-Q-vågsinfarkt, lågt till högrisknivåer, diabetes, revaskulariseringsbehov, ålder, kön etc.) stämde överens med resultaten från den primära analysen. I en post-hoc analys hos 2 172 patienter (17 % av den totala CURE-populationen) som stentbehandlades (Stent-CURE), fann man att clopidogrel jämfört med placebo uppvisade en signifikant relativ riskreduktion på 26,2 % till förmån för clopidogrel för co- primär endpoint (kardiovaskulär död, hjärtinfarkt, stroke) och också en signifikant relativ riskreduktion på 23,9 % för andra co-primära endpoint (kardiovaskulär död, hjärtinfarkt, stroke eller refraktär ischemi). Dessutom

påvisade inte säkerhetsprofilen för clopidogrel i denna subgrupp av patienter några särskilda risker. Resultaten från denna subgruppsanalys är därför i linje med de allmänna studieresultaten.

Observerade fördelar med clopidogrel var oberoende av andra akuta till långvariga kardiovaskulära behandlingar (sådana som heparin/LMWH, GPIIb/IIIa hämmare, lipidsänkande läkemedel, betablockerare och ACE-hämmare). Effekten av clopidogrel var oberoende av dosen på ASA (75-325 mg en gång dagligen).

Säkerhet och effekt av clopidogrel hos patienter med akut hjärtinfarkt med ST-höjning har utvärderats i två randomiserade, placebokontrollerade, dubbelblinda studier, CLARITY och COMMIT.

CLARITY-studien inkluderade 3 491 patienter som kom in inom 12 timmar efter att hjärtinfarkt med ST-höjning började och som planerades att få trombolytisk behandling. Patienterna fick clopidogrel (300 mg laddningsdos, följt av 75 mg/dag, n=1 752) eller placebo (n=1 739) båda i kombination med ASA (150-325 mg laddningsdos, följt av 75-162 mg/dag), ett fibrinolytiskt medel och heparin om nödvändigt. Patienterna följdes i 30 dagar. Primär endpoint var en sammansatt endpoint av förekomst av en ockluderad infarktrelaterad artär på angiogrammet före utskrivning eller död eller förnyad hjärtinfarkt före koronarangiografi. För patienter som inte genomgick angiografi var primär endpoint död eller återkommande hjärtinfarkt före dag 8 eller före utskrivning från sjukhus. Patientpopulationen inkluderade 19,7 % kvinnor och 29,2 % patienter  $\geq 65$  år. Totalt 99,7 % av patienterna fick fibrinolytika (fibrin specifika: 68,7 %, icke-fibrin specifika: 31,1 %), 89,5 % heparin, 78,7 % beta-blockerare, 54,7 % ACE-hämmare och 63 % statiner.

Femton procent (15,0 %) av patienterna i clopidogrelgruppen och 21,7 % i placebogruppen nådde primär endpoint, vilket motsvarade en absolut reduktion på 6,7 % och 36 % relativ reduktion till fördel för clopidogrel (95 % CI: 24, 47 %,  $p < 0,001$ ), huvudsakligen relaterat till en minskning av ockluderade infarktrelaterade artärer. Denna fördel var konsekvent mellan alla fördefinierade subgrupper inkluderande patientålder och kön, infarktens läge och typ av fibrinolytika som använts eller om heparin använts.

COMMIT-studien, med 2x2-faktoriell design, inkluderade 45 852 patienter som kom in inom 24 timmar efter att symtom för misstänkt hjärtinfarkt uppträtt med överensstämmande EKG- avvikelser (t ex ST-höjning, ST-sänkning eller vänster grenblock). Patienter fick clopidogrel (75 mg/dag, n=22 961) eller placebo (n=22 891) i kombination med ASA (162 mg/dag) i 28 dagar eller tills utskrivning från sjukhus. Primära endpoints var död oavsett orsak och det första uppträdandet av ny hjärtinfarkt, stroke eller död. Populationen inkluderade 27,8 % kvinnor, 58,4 % patienter  $\geq 60$  år (26 %  $\geq 70$  år) och 54,5 % patienter som fick fibrinolytika.

Clopidogrel reducerade signifikant den relativa risken för död oavsett orsak med 7 % ( $p=0,029$ ) och den relativa risken för kombinationen re-infarkt, stroke eller död med 9 % ( $p=0,002$ ), motsvarande en absolut riskreduktion på 0,5 % respektive 0,9 %. Denna fördel var konsekvent oavsett ålder, kön, med eller utan fibrinolytika och observerades så tidigt som efter 24 timmar.

Nedtrappning av P2Y<sub>12</sub>-hämmare vid akuta koronara syndrom

Byte från en mer potent P2Y<sub>12</sub>-receptorhämmare till klopidogrel i kombination med aspirin efter akut fas av akuta koronara syndrom har utvärderats i två randomiserade prävarinitierade studier (IST) – TOPIC och TROPICAL-ACS – med data för kliniskt utfall.

De pivotala studierna för de potentare P2Y<sub>12</sub>-receptorhämmarna ticagrelor och prasugrel visade att den kliniska fördelen är förknippad med en signifikant reduktion av återkommande ischemiska händelser (inklusive akut och subakut stenttrombos, hjärtinfarkt och akut revaskularisering). Medan den ischemiska fördelen var konsekvent under hela det första året sågs en kraftigare reduktion av ischemiskt återfall efter AKS under de närmast påföljande dagarna efter behandlingens insättning. I kontrast till detta uppvisade post-hoc analyser statistiskt signifikanta öknings av blödningsrisken hos de potentare P2Y<sub>12</sub>-hämmarna, som främst förekom under underhållsfasen, efter den första månaden efter AKS. TOPIC och TROPICAL-ACS var utformade för att studera hur man skulle kunna reducera antalet

blödningshändelser med bibehållen effekt.

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

Denna prövarinitierade, randomiserad, öppna studie inkluderade patienter med akuta koronara syndrom som krävde koronarangioplastik (PCI). Patienter behandlade med aspirin och en mer potent P2Y12 – hämmare och var utan biverkningar efter en månad, tilldelades byte till fast dos av aspirin plus klopidogrel (dubbel trombocythämning) eller fortsättning av nuvarande behandling (oförändrad dubbel trombocythämning).

Sammanlagt analyserades 645 av 646 patienter med STEMI eller NSTEMI eller instabil angina (nedtrappad DAPT [n=322], oförändrad DAPT [n=323]). Efter ett år följdes 316 patienter (98,1 %) i den nedtrappade DAPT-gruppen och 318 patienter (98,5 %) i den oförändrade DAPT-gruppen upp. Medianuppföljningen för båda grupperna var 359 dagar. Den studerade kohortens karakteristika var likartade i de två grupperna.

Det primära utfallet var en sammansättning av kardiovaskulär död, stroke, akut revaskularisering och BARC-blödning (Bleeding Academic Research Consortium [Akademiskt konsortium för forskning om blödningar]  $\geq 2$  vid 1 år efter AKS, och förekom hos 43 patienter (13,4 %) i den nedtrappade DAPT-gruppen och hos 85 patienter (26,3 %) i den oförändrade DAPT-gruppen ( $p < 0,01$ ). Denna statistiskt signifikanta skillnad kan huvudsakligen tillskrivas färre blödningstillfällen, utan någon skillnad i antalet rapporterade ischemiska endpoints ( $p = 0,36$ ), medan BARC-blödning  $\geq 2$  var mindre vanligt förekommande i den nedtrappade DAPT-gruppen (4,0 %) jämfört med 14,9 % i den oförändrade DAPT-gruppen ( $p < 0,01$ ). Blödningshändelser definierade som uteslutande BARC förekom hos 30 patienter (9,3 %) i den nedtrappade DAPT-gruppen och hos 76 patienter (23,5 %) i den oförändrade DAPT-gruppen ( $p < 0,01$ ).

### **TROPICAL-ACS** (Testing Responsiveness to Platelet Inhibition on Chronic Antiplatelet Treatment for Acute Coronary Syndromes [Test av behandlingssvar på hämmande av blodplättar vid kronisk trombocyttaggregationshämmande behandling för akuta koronara syndrom])

Denna randomiserade, öppna studie innefattade 2 610 AKS-patienter med positiva biologiska markörer efter framgångsrik ballongvidgning. Patienterna randomiserades till antingen prasugrel 5 mg eller 10 mg/dag (dag 0-14) (n=1306), eller prasugrel 5 eller 10 mg/dag (dag 0-7) och trappades sedan ned till clopidogrel 75 mg/dag (dag 8-14) (n=1304), i kombination med ASA ( $< 100$  mg/dag). Vid dag 14 utfördes trombocytfunktionstest (PFT). Patienterna på endast prasugrel kvarstod på prasugrel i 11,5 månader.

Patienterna som nedtrappats testades för hög trombocytreaktivitet (HPR). Vid  $HPR \geq 46$  enheter trappades patienterna upp igen till 5 mg eller 10 mg prasugrel/dag i 11,5 månader. Vid  $HPR < 46$  fortsatte patienterna med clopidogrel 75 mg/dag i 11,5 månader. Följaktligen fick patienterna i den handledda nedtrappningsgruppen antingen prasugrel (40 %) eller clopidogrel (60 %). Alla patienter fortsatte med ASA och följdes upp under ett år.

Primär endpoint (kombinerad förekomst av kardiovaskulär död, hjärtinfarkt, stroke, och BARC-blödning  $\geq 2$  vid 12 månader) uppnåddes och icke-inferioritet påvisades. Nittiofem patienter (7 %) i den handledda nedtrappningsgruppen och 118 patienter (9 %) i kontrollgruppen ( $p$  icke-inferioritet=0,0004) erfor en händelse. Den handledda nedtrappningen medförde inte en ökad sammanlagd risk för ischemiska händelser (2,5 % i nedtrappningsgruppen jämfört med 3,2 % i kontrollgruppen,  $p$  icke-inferioritet=0,0115), inte heller avseende central sekundär endpoint, BARC-blödning  $\geq 2$  (5 %) i nedtrappningsgruppen jämfört med 6 % i kontrollgruppen ( $p = 0,23$ ). Den kumulativa förekomsten för samtliga blödningshändelser (BARC-klass 1 till 5) var 9 % (114 händelser) i den handledda nedtrappningsgruppen jämfört med 11 % (137 händelser) i kontrollgruppen ( $p = 0,14$ ).

### Dubbelbehandling med trombocyttaggregationshämmare (DAPT) vid akut lindrig ischemisk stroke eller medelhög till högrisk-TIA

DAPT med kombinationen klopido­grel och ASA som behandling att förhindra stroke efter en akut lindrig ischemisk stroke eller medelhög till högrisk-TIA, har utvärderats i två randomiserade prövsponsrade studier (ISS) – CHANCE och POINT – med kliniska säkerhets- och effektresultat.

**CHANCE** (*klopido­grel till högriskpatienter med akuta cerebrovaskulära händelser utan funktionsnedsättning*)

Denna randomiserade, dubbelblinda, multicenter-, placebokontrollerade kliniska prövningen inkluderade 5170 kinesiska patienter med akut TIA (ABCD2-poäng  $\geq 4$ ) eller akut lindrig stroke (NIHSS  $\leq 3$ ). Patienterna från båda grupperna fick ASA (öppen studie) dag 1 (med doser från 75 mg till 300 mg, utifrån behandlande läkarens bedömning). Patienterna som randomiserats till klopido­grel+ASA, fick en laddningsdos på 300 mg klopido­grel dag 1, följt av en dos på 75 mg klopido­grel dagligen från dag 2 till 90, samt ASA 75 mg dagligen från dag 2 till 21. Patienterna som randomiserats till enbart ASA, fick en placebovariant av klopido­grel dag 1 till 90 och ASA 75 mg dagligen från dag 2 till 90.

Det primära effektmåttet var varje händelse av en ny stroke (ischemisk och blödning) under de första 90 dagarna efter en akut lindrig ischemisk stroke eller högrisk-TIA. Detta inträffade hos 212 patienter (8,2 %) i klopido­grel+ASA-gruppen jämfört med 303 patienter (11,7 %) i ASA-gruppen (hazardkvot [HR] 0,68; 95 % konfidensintervall [KI], 0,57 till 0,81;  $P < 0,001$ ). Ischemisk stroke inträffade hos 204 patienter (7,9 %) i klopido­grel+ASA-gruppen jämfört med 295 (11,4 %) i ASA-gruppen (HR, 0,67; 95 % KI, 0,56 till 0,81;  $P < 0,001$ ). Hemorragisk stroke inträffade hos 8 patienter i respektive grupp (0,3 % i varje grupp). Måttlig eller allvarlig blödning inträffade hos sju patienter (0,3 %) i klopido­grel+ASA-gruppen och hos åtta patienter (0,3 %) i ASA-gruppen ( $P = 0,73$ ). Någon form av blödningshändelse inträffade hos 2,3 % i klopido­grel+ASA-gruppen jämfört med 1,6 % i ASA-gruppen (HR, 1,41; 95 % KI, 0,95 till 2,10;  $P = 0,09$ ).

**POINT** (*trombocytorienterad hämning i ny TIA och lindrig ischemisk stroke*)

Denna randomiserade, dubbelblinda, multicenter-, placebokontrollerade kliniska prövningen inkluderade 4881 internationellt utvalda patienter med akut TIA (ABCD2-poäng  $\geq 4$ ) eller lindrig stroke (NIHSS  $\leq 3$ ). Alla patienter i båda grupperna fick ASA (öppen studie) dag 1 till 90 (50 mg-325 mg utifrån behandlande läkarens bedömning). Patienterna som randomiserats till klopido­grel-gruppen fick en laddningsdos på 600 mg klopido­grel dag 1, följt av 75 mg klopido­grel dagligen från dag 2 till 90. Patienterna som randomiserats till placebo­gruppen fick klopido­grel-placebo dag 1 till 90.

Det primära effektmåttet var ett sammansatt mått inkluderande allvarliga ischemiska händelser (ischemisk stroke, hjärtinfarkt eller död på grund av en vaskulär ischemisk händelse) dag 90. Detta inträffade hos 121 patienter (5,0 %) som fick klopido­grel och ASA jämfört med 160 patienter (6,5 %) som enbart fick ASA (HR, 0,75; 95 % KI, 0,59 till 0,95;  $P = 0,02$ ). Det sekundära effektmåttet ischemisk stroke inträffade hos 112 patienter (4,6 %) som fick klopido­grel och ASA jämfört med 155 patienter (6,3 %) som enbart fick ASA (HR, 0,72; 95 % KI, 0,56 till 0,92;  $P = 0,01$ ). Det primära säkerhetsmåttet allvarlig blödning inträffade hos 23 av 2432 patienter (0,9 %) som fick klopido­grel och ASA och hos 10 av 2449 patienter (0,4 %) som enbart fick ASA (HR, 2,32; 95 % KI, 1,10 till 4,87;  $P = 0,02$ ). Mindre blödning inträffade hos 40 patienter (1,6 %) som fick klopido­grel och ASA och hos 13 patienter (0,5 %) som enbart fick ASA (HR, 3,12; 95 % KI, 1,67 till 5,83;  $P < 0,001$ ).

**CHANCE och POINT tidsförloppsanalys**

Det fanns utifrån effekt ingen nytta med att fortsätta DAPT efter 21 dagar. En fördelning av tidsförloppet för allvarliga ischemiska händelser och allvarliga blödningar från de tilldelade behandlingarna gjordes för att utvärdera effekterna från DAPT's korttidsstudie.

**Tabell 1- Tidfördelning av allvarliga ischemiska händelser och allvarliga blödningar från tilldelad behandling i CHANCE och POINT**

		Antal inträffade händelser			
Effektmått i CHANCE och POINT	Tilldelad behandling	Totalt	1:a veckan	2:a veckan	3:e veckan



Allvarliga ischemiska händelser	ASA (n=5035)	458	330	36	21
	Klopidogrel+ASA (n=5016)	328	217	30	14
Allvarlig blödning	Skillnad	130	113	6	7
	ASA (n=5035)	18	4	2	1
	Klopidogrel+ASA (n=5016)	30	10	4	2
	Skillnad	-12	-6	-2	-1

### *Förmaksflimmer*

ACTIVE-W- och ACTIVE-A-studierna, separata prövningar i ACTIVE-programmet, inkluderade patienter med förmaksflimmer som hade minst en riskfaktor för vaskulära händelser. Baserat på inklusionskriterier, inkluderade läkarna patienter i ACTIVE-W om de var kandidater för vitamin K-antagonistbehandling (såsom warfarin). ACTIVE-A-studien inkluderade patienter som inte kunde behandlas med vitamin K-antagonister på grund av att de inte kunde eller inte ville få behandlingen.

ACTIVE-W-studien visade att behandling med vitamin K-antagonister var mer effektiv än med klopidogrel och ASA.

ACTIVE-A-studien (n=7554) var en multicenter, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie som jämförde klopidogrel 75 mg/dag + ASA (n=3772) med placebo + ASA (n=3782). Den rekommenderade dosen för ASA var 75-100 mg/dag. Patienterna behandlades upp till 5 år.

Patienter som randomiserade i ACTIVE-programmet hade dokumenterat förmaksflimmer, dvs antingen permanent förmaksflimmer eller minst 2 episoder av förmaksflimmer de senaste 6 månaderna och hade minst en av följande riskfaktorer: ålder  $\geq 75$  år eller ålder 55-74 år och antingen diabetes mellitus som kräver läkemedelsbehandling, eller dokumenterad tidigare hjärtinfarkt eller dokumenterad kranskärslsjukdom; behandling för systemisk hypertension; tidigare stroke, transitorisk ischemisk attack (TIA), eller icke-CNS systemisk propp; vänsterkammardysfunktion med vänsterkammarejektionsfraktion  $< 45$  %; eller dokumenterad perifer vaskulär sjukdom. Medel CHADS<sub>2</sub> poäng var 2,0 (räckvidd 0-6).

De största exklusionskriterierna för patienter var dokumenterat peptiskt ulcus inom de senaste 6 månaderna, tidigare intracerebral blödning, signifikant trombocytopeni (minskning av blodplättar  $< 50 \times 10^9/l$ ), behov av klopidogrel eller orala trombocythämmande läkemedel eller överkänslighet mot något av de två substanserna.

Sjuttiofyra procent (73 %) av patienterna som inkluderades i ACTIVE-A-studien kunde inte ta vitamin K-antagonister baserat på läkares bedömning, oförmåga att hantera Waran-monitorering, benägenhet för fall eller huvudtrauma eller specifik risk för blödning. För 26 % av patienterna var läkares beslut baserat på patientens ovilja att ta vitamin K-antagonister.

Patientpopulationen inkluderade 41,8 % kvinnor. Medelåldern var 71 år, 41,6 % av patienterna var  $\geq 75$  år. Totalt 23 % av patienterna fick antiarytmika, 52,1 % betablockerare, 54,6 % ACE-hämmare och 25,4 % statiner.

Antalet patienter som nådde primär endpoint (tid till första förekomst av stroke, hjärtinfarkt, icke-CNS systemisk propp eller vaskulär död) var 832 (22,1 %) i gruppen behandlade med klopidogrel + ASA och 924 (24,4 %) i gruppen placebo + ASA (RRR 11,1 %, 95 % CI av 2,4 %-19,1 %,  $p=0,013$ ), primärt beroende på stor minskning av förekomst av stroke. Stroke inträffade hos 296 (7,8 %) patienter som fick klopidogrel + ASA och hos 408 (10,8 %) patienter som fick placebo + ASA (RRR 28,4 %, 95 % CI, 16,8 %-38,3 %,  $p=0,00001$ ).

### *Pediatrisk population*

I en dosupptrappingsstudie med 86 nyfödda eller spädbarn upp till 24 månaders ålder i riskzonen för trombos (PICOLO), utvärderades klopidogrel vid konsekutiva doser om 0,01, 0,1 och 0,2 mg/kg hos nyfödda och 0,15 mg/kg endast hos nyfödda. Dosen på 0,2 mg/kg uppnådde en hämning på i medel 49,3 % (5  $\mu$ M ADP-inducerad trombocyttaggregation) vilket var jämförbart med den då vuxna tar clopidogrel

75 mg/dag.

I en randomiserad, dubbelblind, parallellgrupps-studie (CLARINET), randomiserades 906 pediatrika patienter (nyfödda och spädbarn) med cyanotisk kongenital hjärtsjukdom lindrade med en systemisk-till-pulmonell shunt att få clopidogrel 0,2 mg/kg (n=467) eller placebo (n=439) tillsammans med samtidig bakgrundsbehandling fram till tiden för kirurgi i andra stadiet. Medeltiden mellan shunt-lindring och första administrering av studieläkemedel var 20 dagar. Ungefär 88 % av patienterna erhöll samtidigt ASA (från 1 till 23 mg/kg/dag). Det var ingen signifikant skillnad mellan grupperna i den första sammansatta endpointen död, shunt-trombos eller hjärtrelaterad intervention innan 120 dagars ålder efter en händelse ansedd som trombotisk (89 [19,1 %] för clopidogrelgruppen och 90 [20,5 %] för placebogruppen) (se avsnitt 4.2). Blödning var den mest frekvent rapporterade biverkningen i både clopidogrel- och placebogruppen, det var emellertid ingen signifikant skillnad i blödningshastighet mellan grupperna. I långtidsuppföljningen av säkerhet av den här studien fick 26 patienter som fortfarande hade shunten kvar vid ett års ålder clopidogrel upp till 18 månaders ålder. Inga nya säkerhetsaspekter noterades under den här långtidsuppföljningen.

CLARINET- och PICOLO-prövningarna utfördes med användande av en konstituerad lösning av clopidogrel. I en studie av relativ biotillgänglighet hos vuxna, uppvisade den konstituerade lösningen av clopidogrel en liknande absorptionsomfattning och något högre absorptionshastighet av den cirkulerande (inaktiva) huvudmetaboliten jämfört med den godkända tabletten.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### *Absorption*

Efter enkel och upprepad oral dosering om 75 mg/dag absorberas clopidogrel snabbt. Maximala plasmakoncentrationer av oförändrat clopidogrel (ungefär 2,2-2,5 ng/ml efter en enkel 75 mg oral dos) inträffade i medeltal ungefär 45 minuter efter dosering. Absorptionen är minst 50 %, baserad på i urinen utsöndrade clopidogrel metaboliter.

### *Distribution*

Clopidogrel och den cirkulerande (inaktiva) huvudmetaboliten binds reversibelt *in vitro* till humana plasmaproteiner (98 % respektive 94 %). Bindningen är ej mättnadsbar *in vitro* inom ett brett koncentrationsområde.

### *Metabolism*

Clopidogrel metaboliseras extensivt i levern. *In vivo* och *in vitro* metaboliseras clopidogrel enligt två metabola huvudvägar: en medierad av esteraser vilken leder till hydrolys till dess inaktivakarboxylsyrederivat (85 % av cirkulerande metaboliter), och en medierad av multipla cytokrom P450. Clopidogrel metaboliseras först till en 2-oxo-clopidogrel intermediärmetabolit. Efterföljande metabolism av 2-oxo-clopidogrel intermediärmetaboliten resulterar i bildning av den aktiva metaboliten; ett thiol-derivat av clopidogrel. Den aktiva metaboliten bildas huvudsakligen av CYP2C19 med bidrag från flera andra CYP-enzym, inklusive CYP1A2 CYP2B6 och CYP3A4. Den aktiva thiol-metaboliten som har isolerats *in vitro*, binder snabbt och irreversibelt till trombocytreceptorer, därigenom hämmande trombocyttaggregation.

$C_{max}$  för den aktiva metaboliten är dubbelt så hög efter en dos på 300 mg klopidogrel (laddningsdos) som efter fyra dagar av 75 mg som underhållsdos.  $C_{max}$  inträffar ca 30 till 60 minuter efter dosering.

### *Elimination*

Efter en oral dos av  $^{14}C$ -märkt clopidogrel till människa utsöndrades ungefär 50 % i urinen och ungefär 46 % i faeces under loppet av ett 120-timmars intervall efter intag. Efter en enkel oraldos på 75 mg har clopidogrel en halveringstid på ca 6 timmar. Halveringstiden för elimination av den cirkulerande (inaktiva) huvudmetaboliten var 8 timmar efter enstaka doser och upprepad tillförel.

### *Farmakogenetik*

CYP2C19 är involverat i bildningen av både den aktiva metaboliten och 2-oxo-clopidogrel intermediärmetaboliten. Farmakokinetik och trombocytthämmande effekt hos den aktiva metaboliten av

clopidogrel, mätt genom *ex vivo* trombocytaggregationsstester, skiljer sig med avseende på CYP2C19-genotyp.

CYP2C19\*1-allelen korresponderar med fullt funktionell metabolism medan CYP2C19\*2- och CYP2C19\*3-allelerna korresponderar med icke-funktionell metabolism. CYP2C19\*2- och CYP2C19\*3-allelerna svarar för majoriteten av alleler kopplade till reducerad funktion hos kaukasiska (85 %) och asiatiska (99 %) långsamma metaboliserare. Andra alleler förknippade med frånvaro av eller minskad metabolism är mindre frekventa och inkluderar CYP2C19\*4, \*5, \*6, \*7. En person som är en långsam metaboliserare har två alleler som ger avsaknad av funktion som definierat ovan. Publicerade frekvenser för genotyperna långsamma CYP2C19-metaboliserare är ungefär 2 % hos kaukasier, 4 % hos svarta och 14 % hos kineser. Tester finns tillgängliga för bestämning av en patients CYP2C19-genotyp.

En cross-over studie med 40 friska individer, 10 av varje av de fyra CYP2C19-metabolismgrupperna (ultrarapida, extensiva, intermediära och långsamma), utvärderade farmakokinetik och trombocythämmande svar vid användning av 300 mg följt av 75 mg/dag och 600 mg följt av 150 mg/dag, alla i totalt 5 dagar (steady-state). Ingen påtaglig skillnad i exponering av aktiv metabolit och medelvärde för trombocyttaggregationshämmning observerades mellan ultrarapida, extensiva och intermediära metaboliserare. Hos långsamma metaboliserare minskade exponeringen för aktiv metabolit med 63-71 % jämfört med extensiva metaboliserare. Efter 300 mg/75 mg dosregimen minskade trombocythämmande svaret hos långsamma metaboliserare med medelvärde för trombocyttaggregationshämmning (5  $\mu$ M ADP) på 24 % (24 timmar) och 37 % (dag 5) jämfört med medelvärde för trombocyttaggregationshämmning på 39 % (24 timmar) och 58 % (dag 5) hos extensiva metaboliserare och 37 % (24 timmar) och 60 % (dag 5) hos intermediära metaboliserare. När långsamma metaboliserare fick 600 mg/150 mg regimen var exponeringen för aktiv metabolit större än med 300 mg/75 mg regimen. Medelvärde för trombocyttaggregationshämmning var dessutom 32 % (24 timmar) och 58 % (dag 5), vilket var större än hos långsamma metaboliserare som fick 300 mg/75 mg regimen och var liknande övriga CYP2C19-metabolismgrupper som fick 300 mg/75 mg regimen. En lämplig dosregim för denna patientpopulation har inte fastställts i kliniska studier.

I linje med ovan resultat har metaanalyser av 6 studier med 335 klopidogrelbehandlade individer vid steady-state visat att exponering för aktiv metabolit minskade med 28 % för intermediära metaboliserare och 72 % för långsamma metaboliserare medan trombocyttaggregationshämmning (5  $\mu$ M ADP) minskade med skillnader i medelvärde för trombocyttaggregationshämmning på 5,9 % respektive 21,4 % jämfört med extensiva metaboliserare.

Den kliniska betydelsen av CYP2C19 genotyp hos patienter som behandlas med klopidogrel har inte utvärderats i prospektiva, randomiserade, kontrollerade prövningar. Det har gjorts flertalet retrospektiva analyser, dock på att utvärdera denna effekt i patienter behandlade med klopidogrel för vilka det finns genotypningsresultat: CURE (n=2 721), CHARISMA (n=2 428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1 477), ACTIVE-A (n=601) samt ett antal publicerade kohortstudier.

I TRITON-TIMI 38 och 3 av kohortstudierna (Collet, Sibbing, Giusti) hade den sammanlagda gruppen av patienter med antingen intermediär eller långsam metabolismstatus en högre frekvens av kardiovaskulära händelser (död, hjärtinfarkt och stroke) eller stent-trombos jämfört med extensiva metaboliserare.

I CHARISMA och en kohortstudie (Simon) observerades en ökad händelsefrekvens endast hos långsamma metaboliserare jämfört med extensiva metaboliserare.

I CURE, CLARITY, ACTIVE-A och en kohortstudie (Trenk) observerades ingen ökning i händelsefrekvens baserat på metabolismstatus.

Ingen av dess analyser var av en tillräcklig storlek för att upptäcka skillnader i utfall hos långsamma metaboliserare.

#### Särskilda patientgrupper

Farmakokinetiken hos klopidogrels aktiva metabolit är inte känd i dessa särskilda patientgrupper.

### *Nedsatt njurfunktion*

Efter upprepade doser av 75 mg clopidogrel per dag, hos försökspersoner med svår njursjukdom (kreatininclearance från– 5-15 ml/min) var hämning av ADP-inducerad trombocyttaggregation var lägre (25 %) än den som observerades hos friska försökspersoner var ökning av blödningstiden var dock densamma som den som observerats hos friska försökspersoner som fick 75 mg clopidogrel /dag. Dessutom var den kliniska toleransen god hos samtliga patienter.

### *Nedsatt leverfunktion*

Efter upprepade doser av 75 mg clopidogrel per dag i 10 dagar hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion, var hämningen av ADP-inducerad trombocyttaggregation liknande som den som observerats hos friska individer. Medelförlängningen av blödningstid var också likartad i de två grupperna.

### *Ras*

Prevalensen av CYP2C19 alleler som resulterar i intermediär och långsam metabolism skiljer sig beroende på ras/etnicitet (se Farmakogenetik). Från litteraturen finns begränsade data hos asiatiska populationer tillgängliga för att utvärdera den kliniska betydelsen av genotypning av denna CYP för utfall av kliniska händelser.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

I icke-kliniska studier på råttor och babian sågs främst leverförändringar. Dessa effekter noterades vid doser motsvarande minst 25 gånger exponeringen hos människa vid den kliniska doseringen 75 mg/dag och var en följd av påverkan på levermetaboliserande enzymer. Clopidogrel i terapeutisk dos gav ingen effekt på levermetaboliserande enzym.

Mycket höga doser av clopidogrel orsakade även en uttalad försämring av gastrointestinal tolerans (gastrit, frätskador och/eller kräkningar) hos råttor och babian.

Inga tecken på carcinogen effekt rapporterades vid administrering av clopidogrel under 78 veckor till möss och 104 veckor till råttor i doser upp till 77 mg/kg per dag (motsvarande åtminstone 25 gånger den exponering som ses hos människa vid den kliniska dosen 75 mg/dag).

Clopidogrel har undersökts i en rad genotoxiska studier *in vitro* och *in vivo*, och inte uppvisat någon genotoxisk aktivitet.

Clopidogrel hade inte någon inverkan på fertiliteten hos han- eller honråttor och var inte teratogent i råttor eller kaniner. En viss fördröjning i utvecklingen av avkomman sågs i studier där clopidogrel administrerats till lakterande råttor. Specifika farmakokinetiska studier som utförts med radioaktivt märkt clopidogrel har visat att modersubstansen eller dess metaboliter utsöndras i modersmjölk. Som en följd av detta, kan en direkt effekt (viss toxicitet), eller en indirekt effekt (mindre välsmakande) inte uteslutas.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

*Kärna:* Hydroxipropylcellulosa (E463)  
Mannitol (E421)  
Krospovidon, typ A  
Citronsyramonohydrat  
Makrogol 6000  
Mikrokristallin cellulosa  
Stearinsyra  
Talk

Skal:

Film:

Hypromellos (E464)  
Laktosmonohydrat  
Triacetin (E1518)  
Titandioxid (E171)  
Röd järnoxid (E172)

## 6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

## 6.3 Hållbarhet

3 år.

## 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Blisterkartor av PVC/PE/PVDC/aluminium: Förvaras vid högst 25 °C.

Blisterkartor av enbart aluminium: Inga särskilda förvaringsanvisningar.

## 6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisters av vit PVC/PE/PVDC-aluminiumfolie eller PA/ALL/PVC-aluminiumfolie.

Förpackningar om 7, 14, 28, 30, 30 x 1 (endosblister), 50, 50 x 1 (endosblister), 56, 84, 90 eller 100 filmdragerade tabletter.

Blisters av PA/ALL/PVC-aluminiumfolie.

Förpackningar om 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90 eller 100 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

## 7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

## 8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/09/568/001 Kartonger med 7 filmdragerade tabletter i blisterkartor av PVC/PE/PVDC/aluminium  
EU/1/09/568/002 Kartonger med 14 filmdragerade tabletter i blisterkartor av PVC/PE/PVDC/aluminium  
EU/1/09/568/003 Kartonger med 28 filmdragerade tabletter i blisterkartor av PVC/PE/PVDC/aluminium  
EU/1/09/568/004 Kartonger med 30 filmdragerade tabletter i blisterkartor av PVC/PE/PVDC/aluminium  
EU/1/09/568/005 Kartonger med 50 filmdragerade tabletter i blisterkartor av PVC/PE/PVDC/aluminium  
EU/1/09/568/006 Kartonger med 56 filmdragerade tabletter i blisterkartor av PVC/PE/PVDC/aluminium  
EU/1/09/568/007 Kartonger med 84 filmdragerade tabletter i blisterkartor av PVC/PE/PVDC/aluminium  
EU/1/09/568/008 Kartonger med 90 filmdragerade tabletter i blisterkartor av PVC/PE/PVDC/aluminium

EU/1/09/568/009 Kartonger med 100 filmdragerade tabletter i blisterkartor av PVC/PE/PVDC/aluminium  
EU/1/09/568/010 Kartonger med 7 filmdragerade tabletter i blisterkartor av PA/ALL/PVC/aluminium  
EU/1/09/568/011 Kartonger med 14 filmdragerade tabletter i blisterkartor av PA/ALL/PVC/aluminium  
EU/1/09/568/012 Kartonger med 28 filmdragerade tabletter i blisterkartor av PA/ALL/PVC/aluminium  
EU/1/09/568/013 Kartonger med 30 filmdragerade tabletter i blisterkartor av PA/ALL/PVC/aluminium  
EU/1/09/568/014 Kartonger med 50 filmdragerade tabletter i blisterkartor av PA/ALL/PVC/aluminium  
EU/1/09/568/015 Kartonger med 56 filmdragerade tabletter i blisterkartor av PA/ALL/PVC/aluminium  
EU/1/09/568/016 Kartonger med 84 filmdragerade tabletter i blisterkartor av PA/ALL/PVC/aluminium  
EU/1/09/568/017 Kartonger med 90 filmdragerade tabletter i blisterkartor av PA/ALL/PVC/aluminium  
EU/1/09/568/018 Kartonger med 100 filmdragerade tabletter i blisterkartor av PA/ALL/PVC/aluminium  
EU/1/09/568/019 Kartonger med 30 x 1 filmdragerad tablett i blisterkartor av PVC/PE/PVDC/aluminium  
EU/1/09/568/020 Kartonger med 50 x 1 filmdragerad tablett i blisterkartor av PVC/PE/PVDC/aluminium

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för första godkännandet: 16.10.2009

Datum för senaste förnyat godkännande: 18.09.2014

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

## **A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress på tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel skall namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverknings satsen anges.

## **B. VILLKOR FÖR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Receptbelagt läkemedel.

## **C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel i enlighet med de krav som anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

## **D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

- **Riskhanteringsplan**

Ej relevant.



**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

## **UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**Kartong för blisterkartor av PVC/PE/PVDC/aluminium**

### **1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Clopidogrel Viartis 75 mg filmdragerad tablett  
clopidogrel

### **2. DEKLARATION AV AKTIVT(A) INNEHÅLLSÄMNE(N)**

Varje filmdragerad tablett innehåller 75 mg clopidogrel (som besilat).

### **3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller även laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

### **4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

7 filmdragerade tabletter  
14 filmdragerade tabletter  
28 filmdragerade tabletter  
30 filmdragerade tabletter  
50 filmdragerade tabletter  
56 filmdragerade tabletter  
84 filmdragerade tabletter  
90 filmdragerade tabletter  
100 filmdragerade tabletter  
30 x 1 filmdragerad tablett  
50 x 1 filmdragerad tablett

### **5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Oral användning.  
Läs bipacksedeln före användning.

### **6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

### **7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 25 °C.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. BATCHNUMMER**

Lot:

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Clopidogrel Viartis 75 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN****KARTONG för blisterkartor av PA/ALL/PVC /aluminium****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Clopidogrel Viartis 75 mg filmdragerade tabletter  
clopidogrel

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje filmdragerad tablett innehåller 75 mg clopidogrel (som besilat).

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller även laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

7 filmdragerade tabletter  
14 filmdragerade tabletter  
28 filmdragerade tabletter  
30 filmdragerade tabletter  
50 filmdragerade tabletter  
56 filmdragerade tabletter  
84 filmdragerade tabletter  
90 filmdragerade tabletter  
100 filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Oral användning.  
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT****8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/09/568/010-018

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Clopidogrel Viartis 75 mg

**17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Clopidogrel Viatriis 75 mg filmdragerade tabletter  
clopidogrel

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Viatriis Limited

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot:

**5. ÖVRIGT**



## **B. BIPACKSEDEL**

## **Bipacksedel: Information till användaren**

### **Clopidogrel Viatris 75 mg filmdragerade tabletter** clopidogrel

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Clopidogrel Viatris är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Clopidogrel Viatris
3. Hur du tar Clopidogrel Viatris
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Clopidogrel Viatris ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Clopidogrel Viatris är och vad det används för**

Clopidogrel Viatris innehåller clopidogrel och tillhör en grupp av läkemedel som kallas trombocythämmande medel. Trombocyter är mycket små celler i blodet som bildar koagel (klumpar) vid koagulation av blodet (blodets levring). Genom att hindra denna bildning av koagel minskar trombocythämmande medel riskerna för att blodkoagel bildas (en process som kallas trombos eller bildning av blodproppar).

Clopidogrel Viatris används av vuxna för att förhindra bildning av blodproppar (tromboser) i åderförkalkade blodkärl (artärer), ett förlopp som kallas aterotrombos, som kan leda till aterotrombotiska händelser (såsom slaganfall (stroke), hjärtattack eller död).

Du har fått Clopidogrel Viatris för att förhindra bildning av blodproppar och för att minska risken för dessa allvarliga händelser på grund av att:

- Du lider av åderförkalkning (även kallat ateroskleros) och
- Du har tidigare haft en hjärtattack, slaganfall eller lider av något som kallas perifer arteriell sjukdom, eller
- Du har haft en allvarlig kärlkrampssjukdom (instabil angina) eller hjärtinfarkt (hjärtattack). Som behandling av detta tillstånd kan din läkare ha placerat en stent i det blockerade eller trånga blodkärlet för att återställa effektivt blodflöde. Du kan även få acetylsalicylsyra (en substans som finns i många läkemedel som används för att lindra smärta och sänka feber och dessutom för att förhindra bildning av blodproppar) av din läkare.
- Du har haft tecken på stroke som försvinner inom en kortare tidsperiod (kallas även transitorisk ischemisk attack, TIA-attack/mini-stroke) eller en lindrig ischemisk stroke. Du kan också få acetylsalicylsyra av din läkare inom de första 24 timmarna.
- Du har oregelbunden hjärtrytm, något som kallas förmaksflimmer och du kan inte ta blodförtunnande läkemedel som tas oralt (vitamin K-antagonister) som förhindrar nya blodproppar att bildas och förhindrar existerande blodproppar att växa. Du ska ha fått reda på att blodförtunnande läkemedel som tas oralt är mer effektiva än acetylsalicylsyra eller kombinationen Clopidogrel Viatris och acetylsalicylsyra för denna sjukdom. Din läkare ska ha givit dig Clopidogrel Viatris och acetylsalicylsyra om du inte kan ta blodförtunnande läkemedel som tas oralt och du inte har risk för stor blödning.

## 2. Vad du behöver veta innan du tar Clopidogrel Viatris

### Ta inte Clopidogrel Viatris

- Om du är allergisk (överkänslig) mot clopidogrel eller något av övriga innehållsämnen i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- Om du lider av någon sjukdom som gör att du har en aktiv blödning, som t ex magsår eller blödning i hjärnan.
- Om du lider av allvarlig leversjukdom.

Om du tror att några av dessa passar in på dig, eller om du har några tveksamheter, så rådgör med din läkare innan du börjar med Clopidogrel Viatris.

### Varningar och försiktighet

Om någon av nedan nämnda situationer passar in på dig bör du informera din läkare innan du tar Clopidogrel Viatris:

- om du har risk för blödning, t ex på grund av
  - en sjukdom som gör att du riskerar inre blödning (som t ex magsår).
  - en blodsjukdom som gör att du riskerar inre blödning (i kroppens vävnader organ eller leder).
  - en nyligen inträffad allvarlig skada.
  - en nyligen genomgången operation (inklusive tandoperationer).
  - en planerad operation (inklusive tandoperationer) inom den närmaste veckan.
- om du har haft en propp i en artär i din hjärna (ischemisk stroke) som inträffade den senaste veckan.
- om du har en njur- eller leversjukdom.
- om du har haft en allergi eller reaktion mot andra läkemedel för behandling av din sjukdom.
- om du tidigare har haft icke-traumatisk hjärnblödning (dvs inte orsakad av yttre påverkan som t.ex. kraftigt våld mot huvudet).

Medan du tar Clopidogrel Viatris:

- Du bör informera din läkare om en operation (inklusive tandoperation) är planerad.
- Du bör även informera din läkare omedelbart om du utvecklar ett medicinskt tillstånd (även känt som Trombotisk Trombocytopen Purpura eller TTP) som inkluderar feber och blåmärken under huden som kan uppstå som röda knappnålsstora prickar, med eller utan oförklarad svår kraftlöshet, förvirring, gulfärgning av huden eller ögonen (gulsot) (se avsnitt 4 ”Eventuella biverkningar”).
- Om du skär eller skadar dig själv kan det ta längre tid än vanligt för blödningen att sluta. Detta är kopplat till hur din medicin fungerar eftersom den förhindrar bildningen av blodproppar. Detta har normalt ingen betydelse vid mindre skärsår och skador som t ex om du skär dig själv vid rakning. Om du är orolig för din blödning kontakta dock din läkare omedelbart (se avsnitt 4 ”Eventuella biverkningar”).
- Din läkare kan beställa blodtester.

### Barn och ungdomar

Ge inte detta läkemedel till barn eftersom det inte hjälper.

### Andra läkemedel och Clopidogrel Viatris

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, även receptfria sådana.

Vissa andra läkemedel kan påverka användningen av Clopidogrel Viatris eller vice versa.

Det är speciellt viktigt att du talar om för din läkare om du tar

- läkemedel som kan öka din blödningsrisk såsom:
  - o blodförtunnande läkemedel som tas oralt, läkemedel som används för att minska bildning

- av blodproppar
- icke-steroida anti-inflammatoriska läkemedel (NSAID), vilka vanligtvis används vid behandling av smärtsamma och/eller inflammatoriska tillstånd i muskler och leder
- heparin eller något annat läkemedel som injiceras för att minska bildning av blodproppar
- tiklopidin, ett annat trombocythämmande medel
- selektiva serotoninåterupptagshämmare (inklusive men inte begränsat till fluoxetin eller fluvoxamin), läkemedel som vanligtvis används för att behandla depression
- rifampicin (används för att behandla svåra infektioner)
- omeprazol eller esomeprazol, läkemedel för behandling av magbesvär
- flukonazol eller vorikonazol, läkemedel som används för att behandla svampinfektioner
- efavirenz, eller andra antiretrovirala läkemedel som (används för att behandla HIV (humant immunbristvirus) infektioner)
- karbamazepin, läkemedel som används för att behandla olika former av epilepsi
- moklobemid, läkemedel som används för att behandla depression.
- repaglinid, läkemedel som används för att behandla diabetes
- paklitaxel, läkemedel som används för att behandla cancer.
- opioider: när du behandlas med klopidogrel, bör du informera läkare innan du får behandling med opioider (används för att behandla svår smärta)
- rosuvastatin (används för att sänka din kolesterolnivå).

Om du har haft svår bröstsmärta (instabil angina eller hjärtattack), transitorisk ischemisk attack (TIA-attack/mini-stroke) eller lindrig ischemisk stroke, kan du ordineras Clopidogrel Viatris i kombination med acetylsalicylsyra, en substans som förekommer i många läkemedel som används för att lindra smärta och sänka feber. Tillfällig användning av acetylsalicylsyra (inte mer än 1 000 mg under 24 timmar) anses inte generellt utgöra något problem, men långvarig användning under andra förhållanden ska diskuteras med din läkare.

#### **Clopidogrel Viatris med mat och dryck**

Clopidogrel Viatris kan tas med eller utan mat.

#### **Graviditet och amning**

Detta läkemedel ska helst inte tas under graviditet.

Om du är gravid eller misstänker att du är gravid bör du tala om det för läkare eller apotekspersonal innan du börjar använda Clopidogrel Viatris. Om du blir gravid under tiden du använder Clopidogrel Viatris ska du omedelbart ta kontakt med din läkare eftersom det inte är rekommenderat att ta klopidogrel under graviditet.

Du bör inte amma när du tar detta läkemedel.

Om du ammar eller planerar att amma tala med din läkare innan du tar detta läkemedel.

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel.

#### **Körförmåga och användning av maskiner**

Det är osannolikt att Clopidogrel Viatris påverkar din förmåga att köra bil eller använda maskiner.

#### **Clopidogrel Viatris innehåller laktos**

Om du inte tål vissa sockerarter (t ex laktos), bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

### **3. Hur du tar Clopidogrel Viatris**

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Den rekommenderade dosen, även för patienter med förmaksflimmer (ett slags oregelbunden hjärtrytm), är 75 mg Clopidogrel Viatris per dag som bör sväljas, med eller utan föda, och vid samma tidpunkt varje dag.

Om du har haft svår bröstsmärta (instabil angina eller hjärtattack) kan din läkare ge dig Clopidogrel Viatris 300 mg eller 600 mg (4 eller 8 tabletter på 75 mg) för att inleda behandlingen. Efter detta tas den rekommenderade dosen om 75 mg Clopidogrel Viatris per dag enligt ovan.

Om du haft tecken på stroke som försvinner inom en kortare tidsperiod (kallas även transitorisk ischemisk attack, TIA-attack/mini-stroke) eller en lindrig ischemisk stroke, kan din läkare ge dig Clopidogrel Viatris 300 mg (4 tabletter à 75 mg) som en startdos. Därefter är rekommenderad dos en tablett Clopidogrel Viatris 75 mg dagligen tillsammans med acetylsalicylsyra under 3 veckor, som beskrivet ovan. Efter det kan läkaren ordinera antingen enbart Clopidogrel Viatris eller enbart acetylsalicylsyra. Du bör ta Clopidogrel Viatris så länge din läkare ordinerar det.

#### **Om du har tagit för stor mängd av Clopidogrel Viatris**

Kontakta din läkare eller närmaste sjukhusakutavdelning p g a den ökade risken för blödning.

#### **Om du har glömt att ta Clopidogrel Viatris**

Om du glömmet att ta en dos Clopidogrel Viatris och upptäcker det inom 12 timmar, ta tabletten så fort du upptäcker det och ta nästa tablett vid den vanliga tidpunkten.

Om det hinner gå mer än 12 timmar innan du upptäcker det, tar du helt enkelt bara nästa dagliga dos vid vanlig tid. Ta inte dubbel dos för att kompensera glömd tablett.

#### **Om du slutar att ta Clopidogrel Viatris:**

**Avbryt inte behandlingen om inte din läkare ber dig göra detta.** Kontakta läkare eller apotekspersonal innan du avbryter behandlingen.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

## **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

#### **Kontakta din läkare omedelbart om du har:**

- feber, tecken på infektion eller svår kraftlöshet. Detta kan bero på sällsynt minskning av vissa blodkroppar.
- tecken på leverproblem såsom gulfärgning av huden och/eller ögonen (gulsot), med eller utan samtidiga små punktformiga blödningar under huden (syns som röda prickar) och/eller förvirring (se avsnitt 2 "Varningar och försiktighet").
- svullnad i munnen eller hudbesvär såsom utslag och klåda, blåsor på huden. Detta kan vara tecken på en allergisk reaktion.

#### **Den vanligaste biverkning som rapporterats vid användning av Clopidogrel Viatris t är blödning.**

Blödning kan uppträda som blödning i mage eller tarm, blåmärken, hematom (ovanlig blödning eller blåmärken under huden), näsblödning, blod i urinen. I ett fåtal fall har även blödningar i ögat, inre blödningar i huvudet, lungorna eller lederna rapporterats.

#### **Om du får förlängd blödning när du tar Clopidogrel Viatris**

Om du skär eller skadar dig kan det ta längre tid än vanligt för blödningen att sluta. Detta är kopplat till hur din medicin fungerar eftersom den förhindrar bildningen av blodproppar. Detta har normalt ingen betydelse vid mindre skärsår och skador som t ex om du skär dig själv vid rakning. Om du är orolig för din blödning kontakta dock din läkare omedelbart (se avsnitt 2 "Varningar och försiktighet").

**Andra biverkningar inkluderar:**

Vanliga biverkningar (kan påverka upp till 1 av 10 patienter):

Diarré, buksmärtor, matsmältningsbesvär eller halsbränna.

Mindre vanliga biverkningar (kan påverka upp till 1 av 100 patienter):

Huvudvärk, magsår, kräkningar, illamående, förstoppning, ökad gasbildning i magen eller tarmarna, utslag, klåda, svindel, känsla av stickningar och domnad.

Sällsynta biverkningar (kan påverka upp till 1 av 1 000 patienter):

Yrsel, förstorade bröst hos män.

Mycket sällsynta biverkningar (kan påverka upp till 1 av 10 000 patienter):

Gulsot, svår buksmärtor med eller utan ryggsmärta, feber, svårigheter att andas ibland samtidigt med hosta, generaliserade (spridda) allergiska reaktioner (t ex en känsla av värme med plötslig obehagskänsla tills svimning), svullnad i munnen, blåsor på huden, hudallergi, inflammation i munslemhinnan, ont i munnen, (stomatit), minskning av blodtryck, förvirring, hallucinationer, smärtor i leder, muskelsmärtor, smakförändringar, smakförlust.

Biverkningar som har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare):

Överkänslighetsreaktioner med bröstsmärta eller buksmärtor, ihållande symtom på lågt blodsocker.

Dessutom kan din läkare upptäcka förändringar i dina blod- eller urintester.

**Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

**5. Hur Clopidogrel Viatris ska förvaras**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och på blisterförpackningen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Se förvaringsanvisningar på kartongen.

Förvaras vid högst 25 °C om Clopidogrel Viatris säljs i blister av PVC/PE/PVDC/aluminium. Inga särskilda förvaringsanvisningar om Clopidogrel Viatris säljs i blister av bara aluminium.

Använd inte detta läkemedel om du upptäcker några synliga tecken på försämring.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

**6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar****Innehållsdeklaration**

Den aktiva substansen är clopidogrel. Varje tablett innehåller 75 mg clopidogrel (som besilat).

Övriga innehållsämnen är (avsnitt 2 ”Clopidogrel Viatris innehåller laktos”):

- Tablettkärna: hydroxietylcellulosa (E463), mannitol (E421), krospovidon (typ A), citronsyramonohydrat, mikrokristallin cellulosa, makrogol 6000, stearinsyra, talk.
- Tablettdragring: laktosmonohydrat (mjölksocker), hypromellos (E464), triacetin (E1518), järnoxid, röd (E172), titandioxid (E171)

## Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Clopidogrel Viatriis filmdragerade tabletter är runda, rosa och bikonvexa.

De tillhandahålls i:

- PVC/PE/PVDC/aluminiumblister förpackade i kartonger innehållande 7, 14, 28, 30, 30 x 1 (endosblister), 50, 50 x 1 (endosblister), 56, 84, 90 eller 100 filmdragerade tabletter, eller
- PA/ALL/PVC-aluminiumblister förpackade i kartonger innehållande 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90 eller 100 filmdragerade tabletter, eller

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning:

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

Tillverkare:  
Pharmathen S.A.,  
6 Dervenakion  
15351 Pallini Attiki  
Grekland

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **България**

Майлан ЕООД  
Тел: +359 2 44 55 400

### **Česká republika**

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

### **Danmark**

Viatriis ApS  
Tlf +45 28 11 69 32

### **Lietuva**

Mylan Healthcare UAB  
Tel: +370 5 205 1288

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Magyarország**

Mylan EPD Kft  
Tel: + 36 1 465 2100

### **Malta**

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

**Deutschland**

Viatriis Healthcare GmbH  
Tel: +49 800 0700 800

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

Generics Pharma Hellas EΠE  
Τηλ: +30 210 993 6410

**España**

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

**France**

Viatriis Santé  
Téel: +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

**Nederland**

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

**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

**Denna bipacksedel ändrades senast {MM/YYYY}.**

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida  
<http://www.ema.europa.eu/>.