

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Clopidogrel Zentiva 75 mg filmdragerade tabletter
Clopidogrel Zentiva 300 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Clopidogrel Zentiva 75 mg filmdragerade tabletter

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

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje filmdragerad tablett innehåller 3 mg laktos och 3,3 mg hydrerad ricinolja .

Clopidogrel Zentiva 300 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 300 mg klopidogrel (som vätesulfat).

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje filmdragerad tablett innehåller 12 mg laktos och 13,2 mg hydrerad ricinolja .

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Clopidogrel Zentiva 75 mg filmdragerade tabletter

Rosa, runda, bikonvexa, märkta med "75" på den ena sidan och med "1171" på den andra sidan.

Clopidogrel Zentiva 300 mg filmdragerade tabletter

Rosa, oval, märkt med "300" på den ena sidan och med "1332" på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Sekundärprevention av aterotrombotiska händelser

Klopidogrel 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.

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.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

- Vuxna och äldre

Clopidogrel Zentiva 75 mg filmdragerade tabletter

Klopidogrel skall ges en gång dagligen i dosen 75 mg.

Clopidogrel Zentiva 300 mg filmdragerade tabletter

Denna tablett med 300 mg klopidogrel är avsedd för användning som en laddningsdos.

Hos patienter med akuta koronara syndrom:

- Akuta koronara syndrom utan ST-höjning (instabil angina eller icke-Q-vågsinfarkt): behandlingen med klopidogrel skall inledas med en 300 mg laddningsdos och sedan 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: klopidogrel skall ges som en 75 mg daglig engångsdos inledd med en 300 mg laddningsdos i kombination med ASA, med eller utan trombolytika. För patienter över 75 år skall klopidogrelbehandling inledas utan en laddningsdos. Kombinerad behandling skall påbörjas så snart symtomen uppträder och fortsätta i minst fyra veckor. Fördelen med kombinationen klopidogrel och ASA längre än fyra veckor har inte studerats för denna typ av patienter (se avsnitt 5.1).

Hos patienter med förmaksflimmer skall klopidogrel 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**
Klopidogrel 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.

Clopidogrel Zentiva kan ges med eller utan föda.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 2 eller avsnitt 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 trombocythämmande läkemedel bör klopidogrel 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 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 klopidogrel och orala trombocythämmande läkemedel (se avsnitt 4.5).

Hos patienter som skall genomgå elektiva kirurgiska ingrepp och där inverkan på trombocytaggregation för tillfället inte är önskvärd, bör behandling med klopidogrel sättas ut 7 dagar före operation. Patienter bör informera läkare och tandläkare om att de använder klopidogrel före planering av kirurgiska ingrepp och innan nya läkemedel tas i användning. Klopidogrel 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 klopidogrel (enbart eller i kombination med ASA), och att de bör informera sin egen läkare om varje ovanlig blödning (lokalisering eller varaktighet).

Trombotisk Trombocytopen Purpura (TTP)

I mycket sällsynta fall har Trombotisk Trombocytopen Purpura (TTP) rapporterats vid behandling med klopidogrel, 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

Med hänsyn till avsaknaden av data, kan klopidogrel inte rekommenderas under de första 7 dagarna efter akut ischemisk stroke.

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 klopidogrel metaboliseras till sin aktiva metabolit delvis av CYP2C19, kan läkemedel som hämmar aktiviteten hos detta enzym förväntas resultera i minskade läkemedelsnivåer av klopidogrels 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).

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 klopidogrel är begränsad för patienter med nedsatt njurfunktion. Klopidogrel 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. Klopidogrel bör därför användas med försiktighet till denna grupp av patienter (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion

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

Detta läkemedel innehåller hydrerad ricinolja som kan ge magbesvär och diarré.

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 klopidogrel 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: Klopidogrel bör användas med försiktighet hos patienter som samtidigt behandlas med glykoprotein IIb/IIIa-hämmare (se avsnitt 4.4).

Acetylsalicylsyra (ASA): ASA påverkade inte på klopidogrelmedierad hämning av ADP-inducerad trombocyttaggregation, men klopidogrel 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 klopidogrel. En farmakodynamisk interaktion mellan klopidogrel och acetylsalicylsyra är möjlig, med ökad blödningsrisk som följd. Försiktighet bör därför iakttagas vid samtidig behandling (se avsnitt 4.4). Klopidogrel och ASA har dock administrerats samtidigt i upp till ett år (se avsnitt 5.1).

Heparin: I en klinisk prövning på friska försökspersoner medförde klopidogrel 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 klopidogrel. En

farmakodynamisk interaktion mellan klopidogrel och heparin är möjlig, med ökad blödningsrisk som följd. Försiktighet bör därför iakttas vid samtidig behandling (se avsnitt 4.4).

Trombolytika: Säkerheten vid samtidig administrering av klopidogrel, 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).

NSAID: I en klinisk prövning på friska försökspersoner ökade ockult gastrointestinal blodförlust vid samtidig administrering av klopidogrel 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 klopidogrel 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: Eftersom klopidogrel metaboliseras till sin aktiva metabolit delvis av CYP2C19 kan läkemedel som hämmar aktiviteten hos detta enzym förväntas leda till minskade läkemedelsnivåer av klopidogrels 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 trombocyttaggregationshämning. 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 trombocyttaggregationshämningen 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 H₂-blockerare eller antacida skulle interferera med klopidogrels trombocyttaggregationshämmande aktivitet.

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

En signifikant minskad trombocytinhibering 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 trombocytinhibering kan minska vid samtidig användning av klopidogrel och ritonavir. Därför bör samtidig användning av klopidogrel med förstärkt förstärkt antiretroviral terapi avrådas.

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

Farmakokinetiken hos digoxin eller teofyllin ändrades inte vid samtidig tillförsel av klopidogrel. Antacida påverkade inte absorptionen av klopidogrel.

Data från CAPRIE-studien visar att fenytoin och tolbutamid som metaboliseras av CYP2C9 kan ges tillsammans med klopidogrel 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 klopidogrel och en del läkemedel som vanligen ges till patienter med aterotrombotisk sjukdom. Patienterna som ingick i kliniska studier med klopidogrel 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.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Eftersom data saknas från behandling under graviditet, bör man som en försiktighetsåtgärd undvika att använda klopidogrel 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 klopidogrel utsöndras i human bröstmjolk. Djurstudier har visat utsöndring av klopidogrel i bröstmjolk. Som en försiktighetsåtgärd bör inte amning fortsätta under behandling med Clopidogrel Zentiva.

Fertilitet

Klopidogrel påverkade inte fertiliteten i djurstudier.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Klopidogrel har utvärderats säkerhetsmässigt på över 44000 patienter som deltagit i kliniska studier, inklusive över 12000 patienter som har behandlats 1 år eller längre. Klopidogrel 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 klopidogrel eller ASA i CAPRIE var den totala incidensen av blödning 9,3%. Incidensen av allvarliga fall var liknande för klopidogrel och ASA.

I CURE förekom det ingen ökning av större blödningar för klopidogrel 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 klopidogrel plus ASA och 6,3% för placebo plus ASA.

I CLARITY noterades en ökning av blödningar generellt i gruppen klopidogrel 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 klopidogrel + 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 klopidogrel + 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.

Organsystem	Vanlig	Mindre vanlig	Sällsynt	Mycket sällsynt eller ingen känd frekvens*
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*

Organsystem	Vanlig	Mindre vanlig	Sällsynt	Mycket sällsynt eller ingen känd frekvens*
Immunsystemet				Serumsjuka, anafylaktoida reaktioner, korsreaktiv läkemedelsöverkänslighet hos tienopyridiner (såsom tiklopidin, prasugrel) (se avsnitt 4.4) *, insulin autoimmunt syndrom, vilket kan leda till svår hypoglykemi, särskilt hos patienter med HLA DRA4-subtyp (vanligare i den japanska befolkningen)*
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			Allvarig blödning, blödning i operationssår, vaskulit, hypotension
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Epistaxis			Blödning i luftvägarna (blodiga upphostningar, blödning i lungan), bronkospasm, interstitiell pneumonit, eosinofil pneumonit
Magtarmkanalen	Gastrointestinal 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

Organsystem	Vanlig	Mindre vanlig	Sällsynt	Mycket sällsynt eller ingen känd frekvens*
Hud och subkutan vävnad	Blåmärken	Hudutslag, klåda, hudblödning (purpura)		Bullös dermatit (toxisk epidermal nekrolys, Stevens Johnsons syndrom, erythema multiforme), akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), angioödem, läkemedelsinducerat överkänslighetssyndrom, läkemedelsutslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), erytematösa eller exfoliativa utslag, urtikaria, eksem, lichen planus
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Gynekomasti	
Muskuloskeletala systemet och bindväv				Muskuloskeletal blödning (hemartros), artrit, atralgi, myalgi
Njurar och urinvägar		Hematuri		Glomerulonefrit, ökning av blodkreatinin
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	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 klopidogrel kan leda till förlängd blödningstid och efterföljande blödningsskomplikationer. Lämplig behandling bör övervägas om blödningar observeras. Ingen antidot till klopidogrel är känd. Om snabb korrigerig av den förlängda blödningstiden krävs, kan trombocytttransfusion motverka effekterna av klopidogrel.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Trombocyttaggregationshämmande medel exklusive heparin,

ATC-kod: B01AC04.

Verkningsmekanism

Klopidogrel är en prodrug, och en av dess metaboliter är en trombocytaggregationshämmare. Klopidogrel måste metaboliseras av CYP450-enzymerna för att bilda den aktiva metaboliten som hämmar trombocytaggregation. Klopidogrels aktiva metabolit hämmar selektivt bindningen av adenosindifosfat (ADP) till dess trombocyt-P2Y₁₂-receptor och efterföljande ADP-medierad aktivering av glykoprotein GPIIb/IIIa-komplex, och hämmar därigenom trombocytaggregation. 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. Trombocytaggregation som inducerats av andra agonister än ADP hämmas också genom blockering av amplifieringen av trombocytaggregation 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 trombocytaggregationshämmning.

Farmakodynamisk effekt

Upprepade doser om 75 mg per dag resulterade i en väsentlig hämning av ADP-inducerad trombocytaggregation 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 klopidogrel har utvärderats i fem dubbelblinda studier med över 88000 patienter: CAPRIE-studien, en jämförelse mellan klopidogrel och ASA, och CURE-, CLARITY-, COMMIT- och ACTIVE-A-studierna, där man jämförde klopidogrel 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 ateroskleros 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 klopidogrel 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.

Klopidogrel reducerade signifikant frekvensen av nya ischemiska händelser (kombinerad slutmätpunkt: hjärtinfarkt, ischemisk stroke och vaskulär död) jämfört med ASA. Vid "intention-to-treat"-analys observerades 939 fall i klopidogrelgruppen 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 klopidogrel (5,8%) och ASA (6,0%).

I en subgruppsanalys med avseende på bakomliggande orsak (hjärtinfarkt, ischemisk stroke och PAD) tycktes fördelen med klopidogrel 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 klopidogrel 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 klopidogrel till patienter över 75 år var mindre än den som observerades hos patienter ≤ 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 12562 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 hjärtenzymer eller troponin I eller T som var minst två gånger högre än den övre gränsen för normalt värde. Patienterna randomiserades till klopidogrel (300 mg laddningsdos följt av 75 mg/dag, N=6259) eller placebo (N=6303), 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 klopidogrel och placebo påverkades inte signifikant av samtidig heparinbehandling.

Antalet patienter med primär endpoint [kardiovaskulär död, hjärtinfarkt, eller stroke] var 582 (9,3%) i den klopidogrelbehandlade gruppen och 719 (11,4%) i den placebobehandlade gruppen, en 20%-ig relativ riskreduktion (95% CI av 10%-28%; $p=0,00009$) för den klopidogrelbehandlade 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 klopidogrel + ASA gruppen, däremot kvarstod risken för blödning (se avsnitt 4.4).

Användningen av klopidogrel 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 1035 (16,5%) i den klopidogrelbehandlade gruppen och 1187 (18,8%) i den placebobehandlade gruppen, en 14% relativ riskreduktion (95% CI av 6%-21%, $p=0,00005$) för den klopidogrelbehandlade gruppen. Denna fördel kan huvudsakligen tillskrivas den statistiskt signifikanta reduktionen av förekomsten av hjärtinfarkt [287 (4,6%) i den klopidogrelbehandlade 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, låg- till högrisknivåer, diabetes, revaskulariseringsbehov, ålder, kön, etc.) stämde överens med resultaten från den primära analysen. I en post-hoc analys hos 2172 patienter (17% av den totala CURE-populationen) som stentbehandlades (Stent-CURE), fann man att klopidogrel jämfört med placebo uppvisade en signifikant relativ riskreduktion på 26,2% till förmån för klopidogrel 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 klopidogrel i denna subgrupp av patienter några särskilda risker. Resultaten från denna subgruppsanalys är därför i linje med de allmänna studieresultaten.

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

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

CLARITY-studien inkluderade 3491 patienter som kom in inom 12 timmar efter att hjärtinfarkt med ST-höjning började och som planerades att få trombolytisk behandling. Patienterna fick klopidogrel (300 mg laddningsdos, följt av 75 mg/dag, $n=1752$) eller placebo ($n=1739$) 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 coronarangiografi. 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 ≥ 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 klopidogrelgruppen och 21,7% i placebogrupperna nådde primär endpoint, vilket motsvarade en absolut reduktion på 6,7% och 36% relativ reduktion till fördel för klopidogrel (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 45852 patienter som kom in inom 24 timmar efter att symtom för misstänkt hjärtinfarkt uppträtt med överensstämmande EKG-avvikelse (t.e.x. ST-höjning, ST-sänkning eller vänster grenblock). Patienter fick klopidogrel (75 mg/dag, $n=22961$) eller placebo ($n=22891$) 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 ≥ 60 år (26% ≥ 70 år) och 54,5% patienter som fick fibrinolytika.

Klopidogrel 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 P2Y₁₂-hämmare vid akuta koronara syndrom

Byte från en mer potent P2Y₁₂-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.

Den kliniska fördelen som observerades av den mer potenta P2Y₁₂-hämmaren, ticagrelor och prasugrel, vid deras pivotala studier relaterat till en signifikant reduktion i återkommande ischemiska händelser (inklusive akut och subakut stenttrombos, hjärtinfarkt och akut revaskulering). Även om den ischemiska fördelen var konsekvent under det första året, observerades större minskning av ischemisk återkomst efter akuta koronara syndrom under de första dagarna efter start av behandlingen. Som kontrast, visade *post-hoc* analyser statistiskt signifikant ökning av blödningsrisken med den mer potenta P2Y₁₂-hämmaren, detta inträffade främst under underhållsfasen, efter den första månaden efter akuta koronara syndrom. TOPIC och TROPICAL-ACS var utformade för att studera hur man mildrar blödningshändelserna samtidigt som effekten upprätthålls.

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

Denna prävarinitierade, 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).

Totalt analyserades 645 av 646 patienter med STEMI eller NSTEMI eller instabil angina (reducerad dubbel trombocythämning ($n=322$), oförändrad dubbel trombocythämning ($n=323$)). Uppföljning efter ett år utfördes för 316 patienter (98,1%) i gruppen med reducerad dubbel trombocythämning och 318 patienter (98,5%) i gruppen med oförändrad dubbel trombocythämning. Medianuppföljning för båda grupperna var 359 dagar. Egenskaperna hos den studerade kohorten var likartade i de två grupperna.

Primär endpoint, en kombination av kardiovaskulär död, stroke, akut revaskulering och BARC (Bleeding Academic Research Consortium) blödning ≥ 2 år vid ett år efter akuta koronara syndrom, inträffade hos 43 patienter (13,4%) i gruppen med reducerad dubbel trombocythämning och hos 85 patienter (26,3%) i gruppen med oförändrad dubbel trombocythämning ($p < 0,01$). Den statistiskt signifikanta skillnaden berodde främst på färre blödningshändelser, där ingen skillnad rapporterades för ischemiska endpoints ($p=0,36$), medans BARC blödning ≥ 2 år inträffade mindre frekvent i gruppen med reducerad dubbel trombocythämning (4,0%) jämfört med 14,9% i gruppen med oförändrad dubbel trombocythämning ($p < 0,01$). Blödningshändelser definierade som alla BARC inträffade hos 30

patienter (9,3%) i gruppen med reducerad dubbel trombocythämning och hos 76 patienter (23,5%) i gruppen med oförändrad dubbel trombocythämning ($p < 0,01$).

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

Denna randomiserade, öppna studie inkluderade 2610 biomarkörpositiva patienter med akuta koronara syndrom efter framgångsrik PCI. Patienterna randomiserades att erhålla antingen prasugrel 5 eller 10 mg/dag (dag 0-14) ($n=1309$) eller prasugrel 5 eller 10 mg/dag (dag 0-7) sedan nedtrappning till klopidogrel 75 mg/dag (dag 8-14) ($n=1309$), i kombination med ASA (< 100 mg/dag). Vid dag 14 utfördes testning av trombocytfunktionen). Patienterna med endast prasugrel fortsatte med prasugrel i 11,5 månader.

Nedtrappningspatienterna genomgick HPR-testning (high platelet reactivity). Om $HPR \geq 46$ enheter bytte patienterna tillbaka till prasugrel 5 eller 10 mg/dag i 11,5 månader, om $HPR < 46$ enheter fortsatte patienterna med klopidogrel 75 mg/dag i 11,5 månader. Den styrda nedtrappningsarmen hade därför patienter med antingen prasugrel (40%) eller klopidogrel (60%). Alla patienter fortsatte med aspirin och följdes under ett år.

Primär endpoint (en kombination av kardiovaskulär död, hjärtinfarkt, stroke och BARC blödningsgrad ≥ 2 vid 12 månader) uppnåddes och visade non-inferiority. 95 patienter (7%) i den styrda nedtrappningsgruppen och 118 patienter (9%) i kontrollgruppen (p non-inferiority=0,0004) hade en händelse. Den styrda nedtrappningen resulterade inte i ökad kombinerad risk för ischemiska händelser (2,5% i nedtrappningsgruppen jämfört med 3,2% i kontrollgruppen; p non-inferiority=0,0115), eller i den viktigaste sekundära endpointen för BARC blödning ≥ 2 (5%) i nedtrappningsgruppen jämfört med 6% i kontrollgruppen ($p=0,23$). Den kumulativa incidensen av alla blödningshändelser (BARC klass 1-5) var 9% (114 händelser) i den styrda nedtrappningsgruppen jämfört med 11% (137 händelser) i kontrollgruppen ($p=0,14$).

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, placebo kontrollerad 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 ≥ 75 år eller ålder 55-74 år och antingen diabetes mellitus som kräver läkemedelsbehandling, eller dokumenterad tidigare hjärtinfarkt eller dokumenterad kranskärslssjukdom; 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 CHADS₂ 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.

Sjuttiofre 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 ≥ 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 μ M ADP-inducerad trombocyttaggregation) vilket var jämförbart med den då vuxna tar Clopidogrel Zentiva 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 klopidogrel 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 klopidogrelgruppen och 90 [20.5%] för placebogruppen) (se avsnitt 4.2). Blödning var den mest frekvent rapporterade biverkningen i både klopidogrel- och placebogrupperna, 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 klopidogrel 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 klopidogrel. I en studie av relativ biotillgänglighet hos vuxna, uppvisade den konstituerade lösningen av klopidogrel 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 klopidogrel snabbt. Maximala plasmakoncentrationer av oförändrat klopidogrel (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 klopidogrelmetaboliter.

Distribution

Klopidogrel 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

Klopidogrel metaboliseras extensivt i levern. *In vivo* och *in vitro* metaboliseras klopidogrel 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. Klopidogrel metaboliseras först till en 2-oxo-klopidogrel intermediärmetabolit. Efterföljande metabolism av 2-oxo-klopidogrel intermediärmetaboliten resulterar i bildning av den aktiva metaboliten; ett thiol-derivat av klopidogrel. 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 trombocytaggregation.

C_{max} för den aktiva metaboliten är dubbelt så hög efter en singeldos 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 klopidogrel 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 klopidogrel en halveringstid på ca 6 timmar. Halveringstiden för elimination av den cirkulerande (inaktiva) huvudmetaboliten var 8 timmar efter enstaka doser och upprepad tillförsel.

Farmakogenetik

CYP2C19 är involverat i bildningen av både den aktiva metaboliten och 2-oxo-klopidogrel intermediärmetaboliten. Farmakokinetik och trombocythämmande effekt hos den aktiva metaboliten av klopidogrel, mätt genom *ex vivo* trombocytaggregationstester, 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, och *8. 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 trombocytaggregationshämmning 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 trombocytaggregationshämmning (5 μ M ADP) på 24 % (24 timmar) och 37% (Dag 5) jämfört med medelvärde för trombocytaggregationshämmning 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 trombocytaggregationshämmning 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 trombocytaggregationshämmning (5 μ 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=2721), CHARISMA (n=2428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1477), 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 klopidogrel per dag hos försökspersoner med svår njursjukdom (kreatininclearance från 5-15 ml/min) var hämning av ADP-inducerad trombocyttaggregation lägre (25%) än den som observerades hos friska försökspersoner, ökning av blödningstiden var dock densamma som den som observerats hos friska försökspersoner som fick 75 mg klopidogrel/dag. Dessutom var den kliniska toleransen god hos samtliga patienter.

Nedsatt leverfunktion

Efter upprepade doser av 75 mg klopidogrel 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. Klopidogrel i terapeutisk dos gav ingen effekt på levermetaboliserande enzym.

Mycket höga doser av klopidogrel 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 klopidogrel 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).

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

Klopidogrel 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 klopidogrel administrerats till lakterande råttor. Specifika farmakokinetiska studier som utförts med radioaktivt märkt klopidogrel har visat att moderssubstansen 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:

Mannitol (E421)

Makrogol 6000

Mikrokristallin cellulosa

Hydrerad ricinolja

Hydroxipropylcellulosa, lågsubstituerad

Skal:

Hypromellos (E464)

Laktos monohydrat

Triacetin (E1518)

Titandioxid (E171)

Röd järnoxid (E172)

Polermedel:

Karnaubavax

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Blisterkartor av PVC/PVDC/aluminium: Förvaras vid högst 30°C.

Blisterkartor av enbart aluminium: Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Clopidogrel Zentiva 75 mg filmdragerade tabletter

Blister av PVC/PVDC/aluminium eller enbart aluminium i askar innehållande 7, 14, 28, 30, 50, 84, 90 och 100 filmdragerade tabletter.

Perforerade endosblister av PVC/PVDC/aluminium eller enbart aluminium i askar innehållande 50x1 filmdragerade tabletter.

Clopidogrel Zentiva 300 mg filmdragerade tabletter

Endosblister av aluminium i askar innehållande 4x1, 10x1, 30x1 och 100x1 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Prag 10
Tjeckien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Clopidogrel Zentiva 75 mg filmdragerade tabletter

EU/1/08/465/001 - Askar med 14 filmdragerade tabletter i blisterkartor av PVC/PVDC/aluminium
EU/1/08/465/002 - Askar med 14 filmdragerade tabletter i blisterkartor av aluminium
EU/1/08/465/003 - Askar med 28 filmdragerade tabletter i blisterkartor av PVC/PVDC/aluminium
EU/1/08/465/004 - Askar med 28 filmdragerade tabletter i blisterkartor av aluminium
EU/1/08/465/005 - Askar med 30 filmdragerade tabletter i blisterkartor av PVC/PVDC/aluminium
EU/1/08/465/006 - Askar med 30 filmdragerade tabletter i blisterkartor av aluminium
EU/1/08/465/007 - Askar med 50x1 filmdragerade tabletter i blisterkartor av PVC/PVDC/aluminium
EU/1/08/465/008 - Askar med 50x1 filmdragerade tabletter i blisterkartor av aluminium
EU/1/08/465/009 - Askar med 84 filmdragerade tabletter i blisterkartor av PVC/PVDC/aluminium
EU/1/08/465/010 - Askar med 84 filmdragerade tabletter i blisterkartor av aluminium
EU/1/08/465/011 - Askar med 90 filmdragerade tabletter i blisterkartor av PVC/PVDC/aluminium
EU/1/08/465/012 - Askar med 90 filmdragerade tabletter i blisterkartor av aluminium
EU/1/08/465/013 - Askar med 100 filmdragerade tabletter i blisterkartor av PVC/PVDC/aluminium
EU/1/08/465/014 - Askar med 100 filmdragerade tabletter i blisterkartor av aluminium
EU/1/08/465/018 - Askar med 7 filmdragerade tabletter i blisterkartor av PVC/PVDC/aluminium
EU/1/08/465/019 - Askar med 7 filmdragerade tabletter i blisterkartor av aluminium
EU/1/08/465/021 - Askar med 50 filmdragerade tabletter i blisterkartor av PVC/PVDC/aluminium

Clopidogrel Zentiva 300 mg filmdragerade tabletter

EU/1/08/465/015- Askar med 4x1 filmdragerade tabletter i perforerade endosblister av aluminium
EU/1/08/465/016- Askar med 30x1 filmdragerade tabletter i perforerade endosblister av aluminium
EU/1/08/465/017- Askar med 100x1 filmdragerade tabletter i perforerade endosblister av aluminium
EU/1/08/465/020- Askar med 10x1 filmdragerade tabletter i perforerade endosblister av aluminium

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 16 juli 2008

Datum för senaste förnyat godkännande: 17 december 2012

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

<DD månad ÅÅÅÅ>

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 FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET 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 till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

- Clopidogrel Zentiva 75 mg filmdragerade tabletter

Sanofi Winthrop Industrie
1, Rue de la Vierge
Ambarès & Lagrave
F-33565 Carbon Blanc cedex
Frankrike

Sanofi Synthelabo Limited
Edgefield Avenue
Fawdon
Newcastle upon Tyne NE3 3TT
Storbritannien

Delpharm Dijon
6, Boulevard de l'Europe
F-21800 Quétigny
Frankrike

S.C. Zentiva S.A.
B-dul Theodor Pallady nr. 50, sector 3
032266 Bukarest
Rumänien

Zentiva Pharma UK Limited
Office 136 – 152, Austen House,
Station View, Units A-J,
GU1 4AR Guildford
Storbritannien

- Clopidogrel Zentiva 300 mg filmdragerade tabletter

Sanofi Winthrop Industrie
1, Rue de la Vierge
Ambarès & Lagrave
F-33565 Carbon Blanc cedex
Frankrike

I läkemedlets tryckta bipacksedel skall namn på och adress till innehavaren av tillverkningsstillståndet som ansvarar för frisläppandet av den relevanta satsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET 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 SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTRE KARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Clopidogrel Zentiva 75 mg filmdragerad tablett
klopidogrel

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

Varje tablett innehåller 75 mg klopidogrel (som vätesulfat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även hydrerad ricinolja och laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

14 filmdragerade tablett
28 filmdragerade tablett
30 filmdragerade tablett
50x1 filmdragerade tablett
84 filmdragerade tablett
90 filmdragerade tablett
100 filmdragerade tablett
7 filmdragerade tablett
50 filmdragerade tablett

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL 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 {MM/ÅÅÅÅ}

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C. (för blisterkartor av PVC/PVDC/aluminium)

Eller Inga särskilda förvaringsanvisningar. (för blisterkartor av enbart aluminium)

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

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

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Prag 10
Tjeckien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/08/465/001 14 tabletter
EU/1/08/465/002 14 tabletter
EU/1/08/465/003 28 tabletter
EU/1/08/465/004 28 tabletter
EU/1/08/465/005 30 tabletter
EU/1/08/465/006 30 tabletter
EU/1/08/465/007 50x1 tabletter
EU/1/08/465/008 50x1 tabletter
EU/1/08/465/009 84 tabletter
EU/1/08/465/010 84 tabletter
EU/1/08/465/011 90 tabletter
EU/1/08/465/012 90 tabletter
EU/1/08/465/013 100 tabletter
EU/1/08/465/014 100 tabletter
EU/1/08/465/018 7 tabletter
EU/1/08/465/019 7 tabletter
EU/1/08/465/021 50 tabletter

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Clopidogrel Zentiva 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: {nummer}

SN: {nummer}

NN:

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER
(BLISTER/ 7, 14, 28 eller 84 tabletter)**

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Clopidogrel Zentiva 75 mg tabletter
klopidogrel

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Zentiva k.s.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. ÖVRIGT

Kalenderdagar

Må
Ti
On
To
Fr
Lö
Sö

Vecka 1

Vecka 2 Endast för förpackningar med 14, 28, 84 tabletter

Vecka 3 Endast för förpackningar med 28, 84 tabletter

Vecka 4 Endast för förpackningar med 28, 84 tabletter

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER/ 30, 50, 50x1, 90 eller 100 tablett(er)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Clopidogrel Zentiva 75 mg tablett(er)
klopidogrel

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Zentiva k.s.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Clopidogrel Zentiva 300 mg filmdragerade tabletter
klopidogrel

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

Varje tablett innehåller 300 mg klopidogrel (som vätesulfat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även hydrerad ricinolja och laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

4x1 filmdragerade tabletter
30x1 filmdragerade tabletter
100x1 filmdragerade tabletter
10x1 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral 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)**

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Prag 10
Tjeckien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/08/465/015 4x1 filmdragerade tabletter
EU/1/08/465/016 30x1 filmdragerade tabletter
EU/1/08/465/017 100x1 filmdragerade tabletter
EU/1/08/465/020 10x1 filmdragerade tabletter

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

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

Clopidogrel Zentiva 300 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC: {nummer}
SN: {nummer}
NN:

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER 4x1, 10x1, 30x1 eller 100x1 tabletter

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Clopidogrel Zentiva 300 mg tabletter
klopidogrel

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Zentiva k.s.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Clopidogrel Zentiva 75 mg filmdragerade tabletter klopidogrel

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

1. Vad Clopidogrel Zentiva är och vad det används för

Clopidogrel Zentiva innehåller klopidogrel 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 Zentiva 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 Zentiva för att förhindra bildning av blodproppar och för att minska risken för dessa allvarliga händelser på grund av att:

- Du lider av åderförkalkning (även känt som 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 ska 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 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 fått reda på att blodförtunnande läkemedel som tas oralt är mer effektiva än acetylsalicylsyra eller kombinationen Clopidogrel Zentiva och acetylsalicylsyra för denna sjukdom. Din läkare ska ha givit dig Clopidogrel Zentiva 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 Zentiva

Ta inte Clopidogrel Zentiva:

- om du är allergisk (överkänslig) mot klopidogrel 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 Zentiva.

Varningar och försiktighet

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

- om du har risk för blödning somt.ex.:
 - 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 inom den senaste veckan
- om du lider av njur- eller leversjukdom
- om du har haft en allergi eller reaktion mot andra läkemedel för behandling av din sjukdom

Medan du tar Clopidogrel Zentiva:

- 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 knapptålsstora prickar, med eller utan oförklarad svår kraftlöshet, förvirring, guldfärgning av huden eller ögonen (gulst) (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 Zentiva

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 Zentiva 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
 - o icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID), vilka vanligtvis används vid behandling av smärtsamma och/eller inflammatoriska tillstånd i muskler och leder
 - o heparin eller något annat läkemedel som injiceras för att minska bildning av blodproppar
 - o tiklopidin, ett annat trombocythämmande medel
 - o selektiva serotoninåterupptagshämmare (inklusive men inte begränsat till fluoxetin eller fluvoxamin), läkemedel som vanligtvis används för att behandla depression

- omeprazol eller esomeprazol, läkemedel för behandling av magbesvär
- flukonazol eller vorikonazol, läkemedel som används för att behandla svampinfektioner
- efavirenz eller andra antiretrovirala läkemedel (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.

Om du har haft svår bröstsmärta (instabil angina eller hjärtattack) kan du ordineras Clopidogrel Zentiva 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 1000 mg under 24 timmar) anses inte generellt utgöra något problem, men långvarig användning under andra förhållanden ska diskuteras med din läkare.

Clopidogrel Zentiva med mat och dryck

Clopidogrel Zentiva 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 Zentiva. Om du blir gravid under tiden du använder Clopidogrel Zentiva 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 apotek innan du tar något läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

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

Clopidogrel Zentiva innehåller laktos

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

Clopidogrel Zentiva innehåller hydrerad ricinolja

Detta kan ge magbesvär eller diarré.

3. Hur du tar Clopidogrel Zentiva

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

Rekommenderad dos, inklusive för patienter med ett tillstånd kallat förmaksflimmer (oregelbunden hjärtrytm), är en tablett på 75 mg Clopidogrel Zentiva per dag som tas via munnen, med eller utan mat och vid samma tidpunkt varje dag.

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

Du bör ta klopidogrel så länge din läkare ordinerar det.

Om du har tagit för stor mängd av Clopidogrel Zentiva

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

Om du har glömt att ta Clopidogrel Zentiva

Om du glömmet att ta en dos klopidogrel, och upptäcker det inom 12 timmar, ta tablettens 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 för glömd tablett.

För förpackningsstorlekarna 7, 14, 28 och 84 tabletter kan du kontrollera vilken dag du senast tog en tablett Clopidogrel Zentiva genom att titta på kalendern som är tryckt på tryckförpackningen.

Om du slutar att ta Clopidogrel Zentiva

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 guldfärgning av huden och/eller ögonen (gulst), 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 biverkningen som rapporterats vid användning av klopidogrel 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 Zentiva

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 personer):
Diarré, buksmärtor, matsmältningsbesvär eller halsbränna.

Mindre vanliga biverkningar (kan påverka upp till 1 av 100 personer):
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 personer):
Yrsel, förstorade bröst hos män.

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

Gulsot, svår buksmärtor med eller utan ryggsmärtor, 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, 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 bröstsmärtor eller buksmärtor, tecken på ihållande 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 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 Zentiva ska förvaras

Förvara detta läkemedel 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 30°C om Clopidogrel Zentiva säljs i blister av PVC/PVDC/aluminium.
Inga särskilda förvaringsanvisningar om Clopidogrel Zentiva 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 klopidogrel. Varje tablett innehåller 75 mg klopidogrel (som vätesulfat).

Övriga innehållsämnen är (se avsnitt 2 "Clopidogrel Zentiva innehåller laktos" och "Clopidogrel Zentiva innehåller hydrerad ricinolja"):

- Tablettkärna: mannitol (E421), hydrerad ricinolja, mikrokristallin cellulosa, makrogol 6000 och lågs substituerad hydroxipropylcellulosa
- Tablettdragring: laktosmonohydrat (mjölksocker), hypromellos (E464), triacetin (E1518), röd järnoxid (E172) och titandioxid (E171)
- Poleringsmedel: karnaubavax.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Clopidogrel Zentiva 75 mg filmdragerade tabletter är runda, bikonvexa, rosa och märkta med nummer "75" på den ena sidan och med nummer "1171" på den andra sidan. Clopidogrel Zentiva säljs i förpackningar (pappaskar) som innehåller:

- 7, 14, 28, 30, 50, 84, 90 och 100 tabletter i blister av PVC/PVDC/aluminium eller bara aluminium
- 50x1 tabletter i perforerade endosblister av PVC/PVDC/aluminium eller bara aluminium.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning:

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Prag 10
Tjeckien

Tillverkare:

Sanofi Winthrop Industrie
1, Rue de la Vierge, Ambarès & Lagrave, F-33565 Carbon Blanc cedex, Frankrike
eller
Sanofi-Synthelabo Limited,
Edgefield Avenue, Fawdon
Newcastle Upon Tyne, Tyne & Wear NE3 3TT, Storbritannien
eller
Delpharm Dijon
6, Boulevard de l'Europe, F-21800 Quétigny, Frankrike
eller
S.C. Zentiva S.A.
B-dul Theodor Pallady nr. 50, sector 3,
032266 Bukarest
Rumänien
eller
Zentiva Pharma UK Limited
Office 136 – 152, Austen House,
Station View, Units A-J,
GU1 4AR Guildford
Storbritannien

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

België/Belgique/Belgien

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +32 280 86 420
PV-Belgium@zentiva.com

България

Zentiva, k.s.
Тел: + 359 2 805 72 08
PV-Bulgaria@zentiva.com

Česká republika

Zentiva, k.s.
Tel: +420 267 241 111
PV-Czech-Republic@zentiva.com

Danmark

Zentiva, k.s.
Tlf: +45 787 68 400
PV-Denmark@zentiva.com

Deutschland

Zentiva Pharma GmbH
Tel: +49 (0) 800 53 53 010
PV-Germany@zentiva.com

Lietuva

Zentiva, k.s.
Tel: +370 52152025
PV-Lithuania@zentiva.com

Luxembourg/Luxemburg

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +352 208 82330
PV-Luxembourg@zentiva.com

Magyarország

Zentiva, k.s.
Tel.: +36 165 55 722
PV-Hungary@zentiva.com

Malta

Zentiva, k.s.
Tel: +356 277 82 052
PV-Malta@zentiva.com

Nederland

Zentiva, k.s.
Tel: +31 202 253 638
PV-Netherlands@zentiva.com

Eesti

Zentiva, k.s.
Tel: +372 52 70308
PV-Estonia@zentiva.com

Ελλάδα

Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Greece@zentiva.com

España

Zentiva, k.s.
Tel: +34 931 815 250
PV-Spain@zentiva.com

France

Zentiva France
Tél: +33 (0) 800 089 219
PV-France@zentiva.com

Hrvatska

Zentiva, k.s.
Tel: +385 155 17 772
PV-Croatia@zentiva.com

Ireland

Zentiva, k.s.
Tel: +353 766 803 944
PV-Ireland@zentiva.com

Ísland

Zentiva, k.s.
Sími: +354 539 0650
PV-Iceland@zentiva.com

Italia

Zentiva Italia S.r.l.
+39-02-38598801
PV-Italy@zentiva.com

Κύπρος

Zentiva, k.s.
Τηλ: +357 240 30 144
PV-Cyprus@zentiva.com

Latvija

Zentiva, k.s.
Tel: +371 67893939
PV-Latvia@zentiva.com

Norge

Zentiva, k.s.
Tlf: +47 219 66 203
PV-Norway@zentiva.com

Österreich

Zentiva, k.s.
Tel: +43 720 778 877
PV-Austria@zentiva.com

Polska

Zentiva Polska Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 375 92 00
PV-Poland@zentiva.com

Portugal

Zentiva Portugal, Lda
Tel: +351210601360
PV-Portugal@zentiva.com

România

ZENTIVA S.A.
Tel: +40 021.304.7597
zentivaRO@zentiva.com

Slovenija

Zentiva, k.s.
Tel: +386 360 00 408
PV-Slovenia@zentiva.com

Slovenská republika

Zentiva, a.s.
Tel: +421 2 3918 3010
PV-Slovakia@zentiva.com

Suomi/Finland

Zentiva, k.s.
Puh/Tel: +358 942 598 648
PV-Finland@zentiva.com

Sverige

Zentiva, k.s.
Tel: +46 840 838 822
PV-Sweden@zentiva.com

United Kingdom

Zentiva Pharma UK Limited
Tel: +44 (0) 845 372 7101
PV-United-Kingdom@zentiva.com

Denna bipacksedel ändrades senast <månad ÅÅÅÅ>.

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

Bipacksedel: Information till användaren

Clopidogrel Zentiva 300 mg filmdragerade tabletter klopidogrel

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

1. Vad Clopidogrel Zentiva är och vad det används för

Clopidogrel Zentiva innehåller klopidogrel 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 Zentiva 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 Zentiva för att förhindra bildning av blodproppar och för att minska risken för dessa allvarliga händelser på grund av att:

- Du lider av åderförkalkning (även känt som 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 ska 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 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 fått reda på att blodförtunnande läkemedel som tas oralt är mer effektiva än acetylsalicylsyra eller kombinationen Clopidogrel Zentiva och acetylsalicylsyra för denna sjukdom. Din läkare ska ha givit dig Clopidogrel Zentiva 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 Zentiva

Ta inte Clopidogrel Zentiva:

- om du är allergisk (överkänslig) mot klopidogrel eller något av övriga innehållsämnen i detta läkemedel (anges i avsnitt 6.1);
- 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 Zentiva.

Varningar och försiktighet

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

- om du har risk för blödning somt.ex.:
 - 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 inom den senaste veckan
- om du lider av njur- eller leversjukdom
- om du har haft en allergi eller reaktion mot andra läkemedel för behandling av din sjukdom

Medan du tar Clopidogrel Zentiva:

- 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 knappålsstora prickar, med eller utan oförklarad svår kraftlöshet, förvirring, guldfärgning av huden eller ögonen (gulshot) (se ”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 ”Eventuella biverkningar”).
- Din läkare kan beställa blodtester.

Barn och ungdomar

Ge inte detta läkemedel till barn, eftersom det inte hjälper.

Andra läkemedel och Clopidogrel Zentiva

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 Zentiva 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
 - o icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID), vilka vanligtvis används vid behandling av smärtsamma och/eller inflammatoriska tillstånd i muskler och leder
 - o heparin eller något annat läkemedel som injiceras för att minska bildning av blodproppar
 - o tiklopidin, ett annat trombocythämmande medel

- selektiva serotoninåterupptagshämmare (inklusive men inte begränsat till fluoxetin eller fluvoxamin), läkemedel som vanligtvis används för att behandla depression
- omeprazol eller esomeprazol, läkemedel för behandling av magbesvär
- flukonazol eller vorikonazol, läkemedel som används för att behandla svampinfektioner
- efavirenz eller andra antiretrovirala läkemedel (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.

Om du har haft svår bröstsmärta (instabil angina eller hjärtattack) kan du ordineras Clopidogrel Zentiva 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 1000 mg under 24 timmar) anses inte generellt utgöra något problem, men långvarig användning under andra förhållanden ska diskuteras med din läkare.

Clopidogrel Zentiva med mat och dryck

Mat/måltider har ingen påverkan. Clopidogrel Zentiva 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 Zentiva. Om du blir gravid under tiden du använder Clopidogrel Zentiva 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 apotek innan du tar något läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

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

Clopidogrel Zentiva innehåller laktos

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

Clopidogrel Zentiva innehåller hydrerad ricinolja

Detta kan ge magbesvär eller diarré.

3. Hur du tar Clopidogrel Zentiva

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

Rekommenderad dos, inklusive för patienter med ett tillstånd kallat förmaksflimmer (oregelbunden hjärtrytm), är en tablett på 75 mg Clopidogrel Zentiva per dag som tas via munnen, med eller utan mat och vid samma tidpunkt varje dag.

Om du har haft svår bröstsmärta (instabil angina eller hjärtattack) kan din läkare dessutom ge dig Clopidogrel Zentiva 300 mg (en tablett på 300 mg eller 4 tabletter på 75 mg) för att inleda behandlingen. Efter detta tas den rekommenderade dosen om 75 mg Clopidogrel Zentiva per dag som beskrivet ovan.

Du bör ta klopidogrel så länge din läkare ordinerar det.

Om du har tagit för stor mängd av Clopidogrel Zentiva:

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

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

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan Clopidogrel Zentiva 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 (gulst), med eller utan samtidiga små punktförmiga 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 biverkningen som rapporterats vid användning av klopidogrel 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 Zentiva

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 personer):
Diarré, buksmärta, matsmältningsbesvär eller halsbränna.

Mindre vanliga biverkningar (kan påverka upp till 1 av 100 personer):
Huvudvärk, magsår, kräkningar, illamående, förstoppning, ökad gasbildning i magen eller tarmarna, utslag, klåda, svindel, onormal känselförnimmelse.

Sällsynta biverkningar (kan påverka upp till 1 av 1 000 personer):
Yrsel, förstorade bröst hos män.

Mycket sällsynta biverkningar (kan påverka upp till 1 av 10 000 personer):
Gulst, svår buksmärta 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, ont i munnen (stomatit), minskning av blodtryck, förvirring, hallucinationer, smärtor i leder, muskelsmärta, smakförändringar, smakförlust.

Biverkningar som har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare):
Överkänslighetsreaktioner med bröstsmärta eller buksmärta, tecken på ihållande 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 biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella

rapporteringsystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Clopidogrel Zentiva ska förvaras

Förvara detta läkemedel 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.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

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 klopidogrel. Varje tablett innehåller 300 mg klopidogrel (som vätesulfat).

Övriga innehållsämnen är (se avsnitt 2 "Clopidogrel Zentiva innehåller laktos" och "Clopidogrel Zentiva innehåller hydrerad ricinolja"):

- Tablettkärna: mannitol (E421), hydrerad ricinolja, mikrokristallin cellulosa, makrogol 6000 och lågsubstituerad hydroxipropylcellulosa
- Tabletdragering: laktosmonohydrat (mjölksocker), hypromellos (E464), triacetin (E1518), röd järnoxid (E172) och titandioxid (E171)
- Poleringsmedel: karnaubavax.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Clopidogrel Zentiva 300 mg filmdragerade tabletter är ovala, rosa och märkta med nummer "300" på den ena sidan och med nummer "1332" på den andra sidan. De säljs i förpackningar (pappaskar) som innehåller 4x1, 10x1, 30x1 och 100x1 tabletter i perforerade endosblister av aluminium. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning:

Zentiva k.s.

U kabelovny 130

102 37 Prag 10

Tjeckien

Tillverkare:

Sanofi Winthrop Industrie

1, Rue de la Vierge, Ambarès & Lagrave, F-33565 Carbon Blanc cedex, Frankrike

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

België/Belgique/Belgien

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +32 280 86 420
PV-Belgium@zentiva.com

България

Zentiva, k.s.
Тел: + 359 2 805 72 08
PV-Bulgaria@zentiva.com

Česká republika

Zentiva, k.s.
Tel: +420 267 241 111
PV-Czech-Republic@zentiva.com

Danmark

Zentiva, k.s.
Tlf: +45 787 68 400
PV-Denmark@zentiva.com

Deutschland

Zentiva Pharma GmbH
Tel: +49 (0) 800 53 53 010
PV-Germany@zentiva.com

Eesti

Zentiva, k.s.
Tel: +372 52 70308
PV-Estonia@zentiva.com

Ελλάδα

Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Greece@zentiva.com

España

Zentiva, k.s.
Tel: +34 931 815 250
PV-Spain@zentiva.com

France

Zentiva France
Tél: +33 (0) 800 089 219
PV-France@zentiva.com

Lietuva

Zentiva, k.s.
Tel: +370 52152025
PV-Lithuania@zentiva.com

Luxembourg/Luxemburg

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +352 208 82330
PV-Luxembourg@zentiva.com

Magyarország

Zentiva, k.s.
Tel.: +36 165 55 722
PV-Hungary@zentiva.com

Malta

Zentiva, k.s.
Tel: +356 277 82 052
PV-Malta@zentiva.com

Nederland

Zentiva, k.s.
Tel: +31 202 253 638
PV-Netherlands@zentiva.com

Norge

Zentiva, k.s.
Tlf: +47 219 66 203
PV-Norway@zentiva.com

Österreich

Zentiva, k.s.
Tel: +43 720 778 877
PV-Austria@zentiva.com

Polska

Zentiva Polska Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 375 92 00
PV-Poland@zentiva.com

Portugal

Zentiva Portugal, Lda
Tel: +351210601360
PV-Portugal@zentiva.com

Hrvatska

Zentiva, k.s.
Tel: +385 155 17 772
PV-Croatia@zentiva.com

Ireland

Zentiva, k.s.
Tel: +353 766 803 944
PV-Ireland@zentiva.com

Ísland

Zentiva, k.s.
Sími: +354 539 0650
PV-Iceland@zentiva.com

Italia

Zentiva Italia S.r.l.
+39-02-38598801
PV-Italy@zentiva.com

Κύπρος

Zentiva, k.s.
Τηλ: +357 240 30 144
PV-Cyprus@zentiva.com

Latvija

Zentiva, k.s.
Tel: +371 67893939
PV-Latvia@zentiva.com

România

ZENTIVA S.A.
Tel: +40 021.304.7597
zentivaRO@zentiva.com

Slovenija

Zentiva, k.s.
Tel: +386 360 00 408
PV-Slovenia@zentiva.com

Slovenská republika

Zentiva, a.s.
Tel: +421 2 3918 3010
PV-Slovakia@zentiva.com

Suomi/Finland

Zentiva, k.s.
Puh/Tel: +358 942 598 648
PV-Finland@zentiva.com

Sverige

Zentiva, k.s.
Tel: +46 840 838 822
PV-Sweden@zentiva.com

United Kingdom

Zentiva Pharma UK Limited
Tel: +44 (0) 845 372 7101
PV-United-Kingdom@zentiva.com

Denna bipacksedel ändrades senast <månad ÅÅÅÅ>.

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