

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Grepid 75 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 75 mg klopidogrel (som besilat)

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 2,47 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Rosa, runde, bikonvekse, filmdrasjerte tabletter.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Sekundærprofylakse av aterotrombotiske hendelser:

Klopidogrel er indisert hos

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

Forebyggende behandling av aterotrombotiske og tromboemboliske hendelser ved atrieflimmer:

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

Se pkt. 5.1 for mer informasjon.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

- Voksne og eldre

75 mg klopidogrel gis én gang daglig.

Hos pasienter med akutt koronarsyndrom:

- Akutt koronarsyndrom uten ST-segment elevasjon (ustabil angina eller hjerteinfarkt uten Q-takk): klopidogrelbehandling skal innledes med en 300 mg startdose og deretter fortsettes med 75 mg én gang daglig (sammen med acetylsalisylsyre (ASA) 75-325 mg daglig). Ettersom høyere doser med ASA er assosiert med større blødningsrisiko, anbefales ikke ASA-doser som overstiger 100 mg. Den optimale behandlingstiden er ikke endelig fastsatt. Data fra kliniske studier støtter bruk opp til 12 måneder, og den maksimale nytten ble sett ved 3 måneder (se pkt. 5.1).
- Akutt hjerteinfarkt med ST-segment elevasjon: klopidogrel bør gis som en daglig enkeltdose på 75 mg og innledes med en 300 mg startdose i kombinasjon med ASA samt med eller uten trombolytika. For pasienter som er eldre enn 75 år bør klopidogrelbehandling innledes uten startdose. Kombinasjonsterapi bør begynne så tidlig som mulig etter symptomstart og fortsette i minst 4 uker. Fordelen med kombinasjonen klopidogrel og ASA utover 4 uker er ikke undersøkt her (se pkt. 5.1).

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

Hvis en dose glemmes:

- Innenfor 12 timer etter normalt doseringstidspunkt: pasienten bør ta dosen straks og så ta neste dose til vanlig tid
- Mer enn 12 timer etter normalt doseringstidspunkt: pasienten bør ta neste dose til vanlig tid og skal ikke ta dobbel dose.

- **Pediatrik populasjon**

Klopidogrel bør ikke brukes hos barn pga. usikker effekt (se pkt. 5.1).

- **Nedsatt nyrefunksjon**

Det er begrenset klinisk erfaring hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4).

- **Nedsatt leverfunksjon**

Det er begrenset klinisk erfaring hos pasienter med moderat leversykdom. Disse pasientene kan ha blødningstendens (se pkt. 4.4).

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

Kan tas med eller uten mat.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noenav hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon.
- Aktiv patologisk blødning, for eksempel peptisk ulcus eller intrakraniell blødning.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Blødning og hematologiske forstyrrelser

På grunn av risikoen for blødning og hematologiske bivirkninger bør bestemmelse av antall blodceller og/eller andre passende tester umiddelbart vurderes hvis kliniske symptomer som tyder på blødning opptrer under behandlingen (se pkt. 4.8). I likhet med andre platehemmere skal klopidogrel brukes med varsomhet hos pasienter som kan ha økt blødningsrisiko på grunn av traume, kirurgiske inngrep eller andre patologiske tilstander, og hos pasienter som behandles med ASA, heparin, glykoprotein IIb/IIIa-hemmere eller ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAIDs) inkludert COX-2-hemmere, eller selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI), eller andre legemidler som medfører økt risiko for blødning som f. eks. pentoksifyllin (se pkt. 4.5). Pasienter skal følges opp nøye for eventuelle tegn på blødning, inkludert okkult blødning, spesielt i løpet av de første ukene av behandlingen og/eller etter invasive hjerteprosedyrer eller kirurgi. Samtidig administrasjon av klopidogrel og perorale antikoagulantia anbefales ikke, siden det kan øke intensiteten av blødninger (se pkt. 4.5).

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

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

Trombotisk trombocytopen purpura (TTP)

Trombotisk trombocytopen purpura (TTP) er blitt rapportert svært sjelden etter bruk av klopidogrel, av og til etter en kort eksponering. Den er karakterisert ved trombocytopeni og mikroangiopatisk hemolytisk anemi assosiert med enten nevrologiske funn, nyresvikt eller feber. TTP er en potensielt dødelig tilstand som krever umiddelbar behandling inkludert plasmaferese.

Ervervet hemofili

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

Nylig gjennomgått hjerneinfarkt

På grunn av manglende data kan ikke klopidogrel anbefales de første 7 dagene etter akutt iskemisk slag.

Cytokrom P450 2C19 (CYP2C19)

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

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

CYP2C8-substrater

Forsiktighet kreves ved samtidig behandling med klopidogrel og legemidler som er CYP2C8-substrater (se pkt. 4.5).

Kryssreaksjoner blant tienopyridiner

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

Nedsatt nyrefunksjon

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

Nedsatt leverfunksjon

Det er begrenset klinisk erfaring hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Disse pasientene kan ha blødningstendens og klopido­grel bør derfor brukes med forsiktighet i denne pasientgruppen (se pkt. 4.2).

Hjelpestoffer

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Legemidler forbundet med blødningsrisiko: Det er økt risiko for blødning på grunn av potensiell additiv effekt. Samtidig behandling med legemidler forbundet med blødningsrisiko bør gjennomføres med forsiktighet (se pkt. 4.4).

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

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

Acetylsalisylsyre (ASA): ASA modifiserte ikke den klopido­grelmedierte hemmingen av ADP-indusert blodplateaggregasjon, men klopido­grel forsterket effekten av ASA på kollagenindusert blodplateaggregasjon. Imidlertid førte ikke samtidig administrasjon av 500 mg ASA to ganger daglig i én dag til noen signifikant økning av forlengelsen av blødningstiden ved klopido­grelbehandling. En farmakodynamisk interaksjon mellom klopido­grel og acetylsalisylsyre er mulig og fører til økt risiko for blødning. Forsiktighet skal derfor utvises ved samtidig bruk (se pkt. 4.4). Klopido­grel og ASA har imidlertid blitt administrert samtidig i opptil ett år (se pkt. 5.1).

Heparin: I en klinisk studie som ble utført hos friske forsøkspersoner, medførte ikke klopido­grel at heparindosen måtte justeres eller at effekten av heparin på koagulasjonen ble påvirket. Samtidig administrering av heparin hadde ingen effekt på hemmingen av blodplateaggregasjonen som ble indusert av klopido­grel. En farmakodynamisk interaksjon mellom klopido­grel og heparin er mulig og kan føre til økt risiko for blødning. Forsiktighet skal derfor utvises ved samtidig bruk (se pkt. 4.4).

Trombolytiske midler: Sikkerheten ved samtidig administrering av klopido­grel, fibrin- eller ikke-fibrinspesifikke trombolytiske midler og hepariner ble undersøkt hos pasienter med akutt hjerteinfarkt. Hyppigheten av klinisk signifikant blødning var sammenlignbar med den som sees når trombolytiske midler og heparin blir administrert samtidig med ASA (se pkt. 4.8).

NSAIDs: I en klinisk studie som ble utført hos friske frivillige, førte samtidig administrasjon av klopido­grel og naproksen til økt okkult gastrointestinale blodtap. På grunn av manglende studier av interaksjonen med andre NSAIDs er det foreløpig uklart om det er økt risiko for gastrointestinale blødninger med alle NSAIDs. Derfor skal samtidig inntak av NSAIDs, inkludert COX-2-hemmere og klopido­grel, skje med forsiktighet (se pkt. 4.4).

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

Annen samtidig behandling:

Siden klopido­grel blir omdannet til sin aktive metabolitt delvis av CYP2C19, kan det ventes at bruk av legemidler som hemmer aktiviteten til dette enzymet kan resultere i reduserte nivå av den aktive metabolitten av klopido­grel. Klinisk relevans av dette er usikker. Som forsiktighetsregel skal samtidig bruk av av av sterke eller moderate CYP2C19-hemmere frarådes (se pkt. 4.4 og 5.2).

Legemidler som er sterke eller moderate CYP2C19 - hemmere inkluderer for eksempel omeprazol og esomeprazol, fluvoksamin, fluoksetin, moklobemid, vorikonazol, flukonazol, tiklopidin, , karbamazepin, og efavirenz.

Protonpumpehemmere (PPI):

Omeprazol 80 mg én gang daglig gitt enten på samme tid som klopidogrel eller med 12 timer mellom dosering av de to legemidlene, reduserte eksponeringen for den aktive metabolitten med 45 % (startdose) og 40 % (vedlikeholdsdose). Nedgangen var forbundet med 39 % (startdose) og 21 % (vedlikeholdsdose) reduksjon av blodplateaggregasjonshemming. Esomeprazol forventes å gi en tilsvarende interaksjon med klopidogrel.

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

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

Det er ikke bevis for at andre legemidler som nedsetter syresekresjonen, som H₂-blokkere og antacida, påvirker klopidogrels hemming av blodplateaggregasjonen.

Andre legemidler:

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

Farmakokinetikken til digoksin eller teofyllin ble ikke endret ved samtidig administrasjon av klopidogrel. Antacida endret ikke graden av klopidogrelabsorpsjon.

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

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

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

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

Amming

Det er ikke kjent om klopidogrel utskilles i human morsmelk. Dyrestudier har vist utskillelse av klopidogrel i morsmelk. Som et forsiktighetstiltak skal ikke amming fortsette under behandling med Grepid.

Fertilitet

Dyrestudier har ikke vist at klopidogrel endrer fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

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

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

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

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

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

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

I ACTIVE A-studien, var hyppigheten av større blødninger høyere i klopidogrel + ASA-gruppen enn i placebo + ASA-gruppen (6,7 % versus 4,3 %). Større blødninger var hovedsakelig av ekstrakranial opprinnelse i begge gruppene (5,3 % i klopidogrel + ASA-gruppen, 3,5 % i placebo + ASA-gruppen), hovedsakelig fra mage-tarmkanalen (3,5 % vs. 1,8 %). Det var økt frekvens av intrakraniell blødning i klopidogrel + ASA-gruppen sammenlignet med placebo + ASA-gruppen (henholdsvis 1,4 % versus 0,8 %). Det var ingen statistisk signifikant forskjell i forekomst av fatale blødninger (1,1 % i klopidogrel + ASA-gruppen og 0,7 % i placebo + ASA-gruppen) og hjerneblødning (henholdsvis 0,8 % og 0,6 %) mellom gruppene.

Tabellarisk liste over bivirkninger

Bivirkninger som forekom enten under kliniske studier, eller som ble spontanrapportert, er presentert i tabellen nedenfor. Hyppigheten er definert ved bruk av følgende konvensjoner: vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hvert organklassesystem er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Organklassesystem	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne, ikke kjent*
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Trombocytopeni, leukopeni, eosinofili	Nøytropeni, inkludert alvorlig nøytropeni	Trombotisk trombocytopen purpura (TTP) (se pkt. 4.4), aplastisk anemi, pancytopeni, agranulocytose, alvorlig trombocytopeni, ervervet hemofili A, granulocytopeni, anemi
Hjertesykdommer				Kounis syndrom (vasospastisk allergisk angina/allergisk hjerteinfarkt) i sammenheng med hypersensitivitet mot klopido­grel*
Forstyrrelser i immunsystemet				Serumsykdom, anafylaktoide reaksjoner, kryssreaktiv legemiddel-hypersensitivitet mellom tienopyridiner (f. eks. tiklopidin, prasugrel) (se pkt. 4.4)*, autoimmunt insulinsyndrom, som kan føre til alvorlig hypoglykemi, spesielt hos pasienter med HLA DRA4-subtype (hyppigere i den japanske befolkningen)*
Psykiatriske lidelser				Hallusinasjoner, forvirring
Nevrologiske sykdommer		Intrakraniell blødning (noen tilfeller med fatal utgang ble		Smaksforstyrrelser, ageusi

Organklassesystem	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne, ikke kjent*
		rapportert), hodepine, parestier, svimmelhet		
Øyesykdommer		Blødning i øye (konjunktival, okulær, retinal)		
Sykdommer i øre og labyrint			Vertigo	
Karsykdommer	Hematom			Alvorlig blødning, blødning i operasjonssår, vaskulitt, hypotensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Epistakse			Blødning i respirasjonsorganer (hemoptyse, pulmonær blødning), bronkospasme, interstitiell pneumoni, eosinofil pneumoni
Gastrointestinale sykdommer	Gastrointestinal blødning, diaré, magesmerter, dyspepsi	Gastrisk ulcus og duodenal ulcus, gastritt, oppkast, kvalme, konstipasjon, flatulens	Retroperitoneal blødning	Gastrointestinal og retroperitoneal blødning med fatal utgang, pankreatitt, kolitt (inkludert ulcerøs eller lymfocytisk kolitt), stomatitt
Sykdommer i lever og galleveier				Akutt leversvikt, hepatitt, unormale leverfunksjonstester
Hud- og underhudssykdommer	Blåmerker	Utslett, pruritus, blødning i huden (purpura)		Bulløs dermatitt (toksisk epidermal nekrolyse, Stevens- Johnson-syndrom, erythema multiforme), akutt generalisert eksantem pustulose (AGEP), angioødem, legemiddelindusert hypersensitivitets- syndrom, legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), erytematøst eller eksfoliativt utslett,

Organklassesystem	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne, ikke kjent*
				urtikaria, eksem, lichen planus
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer			Gynekomasti	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett				Muskel/skjelett-blødning (hemartrose), artritt, artralgi, myalgi
Sykdommer i nyre og urinveier		Hematuri		Glomerulonefritt, økt blodkreatinin
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Blødning på innstikksted			Feber
Undersøkelser		Forlenget blødningstid, redusert antall nøytrofile granulocytter, redusert antall blodplater		

* informasjon relatert til klopidogrel med frekvens «ikke kjent».

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Overdose som følge av klopidogreladministrering kan føre til forlenget blødningstid og etterfølgende blødningskomplikasjoner. Egnert terapi skal vurderes hvis det observeres blødninger. Det er ikke funnet noen motgift mot den farmakologiske aktiviteten til klopidogrel. Hvis det er nødvendig med umiddelbar korrigering av den forlengede blødningstiden, kan blodplattetransfusjon reversere virkningene av klopidogrel.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antitrombotiske midler, hemmere av blodplateaggregasjon, eksklusiv heparin, ATC-kode: B01AC04.

Virkningsmekanisme

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

Blodplateaggregasjon induisert av andre agonister enn ADP hemmes også ved å hindre forsterkningen av plateaktivering av fritt ADP.

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

Farmakodynamiske effekter

Gjentatte doser på 75 mg per dag gav vesentlig hemming av ADP-indusert blodplateaggregasjon fra første dag. Dette økte progressivt og nådde steady state mellom dag 3 og dag 7. Ved steady state var gjennomsnittlig hemmingsnivå som ble observert ved en dose på 75 mg per dag, mellom 40 % og 60 %. Blodplateaggregasjon og blødningstid vendte gradvis tilbake til utgangsverdien, vanligvis innen 5 dager etter at behandlingen ble seponert.

Klinisk effekt og sikkerhet

Sikkerheten og effekten av klopidogrel er blitt evaluert i 5 dobbeltblinde studier som omfatter over 88 000 pasienter: CAPRIE-studien, en sammenligning mellom klopidogrel og ASA, og CURE-, CLARITY-, COMMIT- og ACTIVE-A studiene der klopidogrel sammenlignes med placebo. Begge legemidlene ble gitt i kombinasjon med ASA og annen standardbehandling.

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

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

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

I en undergruppeanalyse med hensyn til årsaker (hjerteinfarkt, iskemisk slag og PAD) tydet det på at fordelingen var størst (med oppnådd statistisk signifikans ved $p = 0,003$) hos pasienter rekruttert på grunn av PAD (spesielt de som også hadde en historikk med hjerteinfarkt) (RRR = 23,7 %, KI: 8,9 til 36,2) og svakere (ikke signifikant forskjellig fra ASA) hos slagpasienter (RRR = 7,3 %, KI: -5,7 til 18,7 [$p = 0,258$]). Hos pasienter som ble rekruttert til studien på grunn av et nylig hjerteinfarkt, var klopidogrel tallmessig underlegent, men ikke statistisk signifikant forskjellig fra ASA (RRR = -4,0 %, KI: -22,5 til 11,7 [$p = 0,639$]). Dessuten tydet en undergruppeanalyse etter alder på at fordelingen av klopidogrel hos pasienter over 75 år var mindre enn den som ble observert hos pasienter ≤ 75 år.

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

Akutt koronarsyndrom

I CURE-studien ble det inkludert 12.562 pasienter med akutt koronarsyndrom uten ST-segment-elevasjon (ustabil angina eller hjerteinfarkt uten Q-takk), og som kom innen 24 timer etter den siste episoden med brystsmerte eller symptomer forenlig med iskemi. Pasientene skulle enten ha EKG-forandringer kompatible med ny iskemi eller forhøyede nivåer av

hjerteenzymer eller troponin I eller T som var minst to ganger høyere enn den øvre grensen for normalverdi. Pasientene ble randomisert til klopidogrel (300 mg startdose fulgt av 75 mg/dag, N=6.259) eller placebo (N=6.303), begge gitt i kombinasjon med ASA (75-325 mg én gang daglig) og annen standardbehandling. Pasientene ble behandlet i inntil ett år. I CURE-studien fikk 823 (6,6 %) pasienter samtidig behandling med GPIIb/IIIa-hemmer. Heparin ble gitt til mer enn 90 % av pasientene og den relative blødningsforekomsten i klopidogrel- og placebogrupper ble ikke signifikant påvirket av samtidig heparinbehandling.

Antall pasienter med primært endepunkt [kardiovaskulær død, hjerteinfarkt, eller hjerneslag] var 582 (9,3 %) i den klopidogrelbehandlede gruppen og 719 (11,4 %) i placebogrupper, noe som gir en 20 % relativ risikoreduksjon (95 % KI av 10-28 %, $p=0,00009$) for klopidogrelgruppen (17 % relativ risikoreduksjon når pasientene ble konservativt behandlet, 29 % når pasientene gjennomgikk perkutan transluminal koronar angioplastikk (PTCA) med eller uten stent, og 10 % når de gjennomgikk koronar bypasskirurgi (CABG)). Nye kardiovaskulære hendelser (primære endepunkt) ble forhindre, med en relativ risikoreduksjon på 22 % (KI: 8,6, 33,4), 32 % (KI: 12,8, 46,4), 4 % (KI: -26,9, 26,7), 6 % (KI: -33,5, 34,3) og 14 % (KI: -31,6, 44,2), under studiens intervaller på henholdsvis 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 og 9-12 måneder. Det vil si at etter 3 måneders behandling ble den observerte nytten ikke ytterligere forbedret i klopidogrel + ASA-gruppen, mens blødningsrisikoen vedvarte (se pkt. 4.4).

Bruken av klopidogrel i CURE-studien ble assosiert med et minsket behov for trombolytisk behandling (RRR = 43,3 %; KI: 24,3 %, 57,5 %) og GPIIb/IIIa-hemmere (RRR = 18,2 %, KI: 6,5 %, 28,3 %).

Antall pasienter som opplevde et co-primært endepunkt (kardiovaskulær død, hjerteinfarkt, hjerneslag eller refraktær iskemi) var 1.035 (16,5 %) i klopidogrelgruppen og 1.187 (18,8 %) i placebo gruppen, noe som gir en relativ risikoreduksjon på 14 % (95 % KI av 6 –21 %, $p=0,00005$) for klopidogrelgruppen. Denne fordelingen kan hovedsakelig tilskrives den statistisk signifikante reduksjonen i forekomst av hjerteinfarkt [287 (4,6 %) i den klopidogrelbehandlede gruppen og 365 (5,8 %) i den placebobehandlede gruppen]. Det var ingen observert effekt på forekomsten av rehospitalisering grunnet ustabil angina.

Resultatene fra populasjoner med ulike karakteristika (ustabil angina eller hjerteinfarkt uten Q-takk, høy eller lavrisikogruppe, diabetes, behov for revaskularisering, alder, kjønn etc.) tilsvarte resultatene i den primære analysen. Spesielt, i en post-hoc analyse av 2.172 pasienter (17 % av den totale CURE-populasjonen) som fikk innlagt stent (Stent-CURE), viste dataene at klopidogrel sammenlignet med placebo, gir en signifikant RRR på 26,2 % til støtte for klopidogrel for det co-primære endepunktet (kardiovaskulær død, hjerteinfarkt, eller hjerneslag) og også en signifikant RRR på 23,9 % for det andre co-primære endepunktet (kardiovaskulær død, hjerteinfarkt, hjerneslag eller refraktær iskemi). Dessuten var det ingenting særskilt ved sikkerhetsprofilen til klopidogrel i denne subgruppen pasienter. Dermed er resultatene fra denne subgruppen i overensstemmelse med de overordnede studieresultatene.

Observerte fordeler med klopidogrel var uavhengig av andre akutte og langvarige kardiovaskulære behandlinger (som heparin/LMWH, GPIIb/IIIa-hemmere, lipidsenkende midler, betablokkere og ACE-hemmere). Effekten av klopidogrel var uavhengig av dosen til ASA (75-325 mg én gang daglig).

Sikkerhet og effekt av klopidogrel til pasienter med akutt hjerteinfarkt med ST-segment elevasjon er undersøkt i 2 randomiserte, placebokontrollerte, dobbeltblinde studier, CLARITY og COMMIT.

CLARITY-studien inkluderte 3.491 pasienter innen 12 timer etter start av et hjerteinfarkt med ST-elevasjon og som var påtenkt trombolytisk behandling. Pasientene fikk klopidogrel (300 mg startdose og deretter 75 mg/dag, n=1.752) eller placebo (n=1.739), begge i kombinasjon med ASA (150 mg til 325 mg som startdose og deretter 75 til 162 mg/dag), et fibrinolytikum og, om nødvendig heparin. Pasientene ble fulgt opp i 30 dager. Det primære endepunktet var forekomst av okkludert infarktrelatert arterie på angiogrammet før utskrivning, eller død eller tilbakevendende hjerteinfarkt før koronarangiografi. For pasienter som ikke gjennomførte angiografi var det primære endepunktet død eller tilbakevendende hjerteinfarkt ved dag 8 eller ved utskrivning fra sykehuset. Pasientpopulasjonen inkluderte 19,7 % kvinner og 29,2 % av pasientene var ≥ 65 år. Totalt 99,7 % av pasientene fikk fibrinolytika (fibrinspesifikt: 68,7 %, ikke-fibrinspesifikt: 31,1 %), 89,5 % heparin, 78,7 % betablokkere, 54,7 % ACE-hemmere og 63 % statiner.

Femten prosent (15,0 %) av pasientene i klopidogrelgruppen og 21,7 % i placebogruppen nådde det primære endepunktet og representerte en absolutt reduksjon på 6,7 % og en 36 % reduksjon i favør av klopidogrel (95 % KI: 24, 47 %; $p < 0,001$) hovedsakelig relatert til reduksjon av okkluderte infarktrelaterte arterier. Denne fordelingen var konsistent på tvers av alle forhåndsangitte subgrupper inkludert pasienters alder og kjønn, lokalisering av infarkt og type fibrinolytikum eller heparin som var brukt.

COMMIT-studien med 2x2 faktoriell design inkluderte 45.852 pasienter som kom til lege innen 24 timer etter begynnende symptomer på mistenkt hjerteinfarkt med unormal EKG (f.eks. ST-elevasjon, ST-depresjon eller venstre grenblokkade). Pasientene fikk klopidogrel (75 mg/dag, n=22.961) eller placebo (n=22.891) i kombinasjon med ASA (162 mg/dag) i 28 dager eller inntil utskrivning fra sykehuset. De co-primære endepunktene var død av enhver årsak og første tilfelle av re-infarkt, slag eller død. Populasjonen inkluderte 27,8 % kvinner, 58,4 % av pasientene var ≥ 60 år (26 % ≥ 70 år) og 54,5 % av pasientene som fikk fibrinolytika.

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

Nedtrapping av P2Y₁₂-hemmende midler ved akutt koronarsyndrom (ACS)

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

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

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

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

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

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

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

Denne randomiserte, åpne studien inkluderte 2610 biomarkørpositive ACS-pasienter etter fullført PCI. Pasientene ble randomisert til enten prasugrel 5 eller 10 mg/dag (dag 0-14) (n = 1309), eller prasugrel 5 eller 10 mg/dag (dag 0-7) for deretter å nedtrappe til klopidogrel 75 mg/dag (dag 8-14) (n = 1309) i kombinasjon med ASA (< 100 mg/dag). Ved dag 14 ble platefunksjonstesting (PFT) utført. Pasientene som kun fikk prasugrel fortsatte på prasugrel i 11,5 måneder.

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

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

Atrieflimmer

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

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

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

Pasienter randomisert til ACTIVE-programmet var pasienter med dokumentert AF, dvs. enten permanent AF eller minst 2 episoder av periodisk tilbakevendende AF de siste 6 måneder, samt minst én av de følgende risikofaktorene: alder ≥ 75 år eller alder 55 til 74 år og enten legemiddelavhengig diabetes mellitus eller dokumentert tidligere MI eller dokumentert koronararteriesykdom; behandlet for systemisk hypertensjon; tidligere hjerneslag, transient iskemisk attack (TIA), eller ikke-CNS systemisk embolus, venstre ventrikkel dysfunksjon med venstre ventrikulær ejeksjonsfraksjon < 45 %; eller dokumentert perifer vaskulær sykdom. Gjennomsnittlig CHADS₂ score var 2,0 (skala 0-6).

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

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

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

Antall pasienter som nådde primært endepunkt (tid til første forekomst av hjerneslag, MI, ikke-CNS systemisk embolisme eller vaskulær død) var 832 (22,1 %) i gruppen som ble behandlet med klopidogrel pluss ASA og 924 (24,4 %) i placebo + ASA-gruppen (relativ risikoreduksjon på 11,1 %; 95 % KI av 2,4 % til 19,1 %; $p=0,013$) hovedsakelig på grunn av en stor reduksjon i forekomst av hjerneslag. Hjerneslag forekom hos 296 (7,8 %) pasienter som fikk klopidogrel pluss ASA og 408 (10,8 %) pasienter som fikk placebo pluss ASA (relativ risikoreduksjon på 28,4 %; 95 % KI 16,8 % til 38,3 %; $p=0,00001$).

Pediatrik populasjon

I en doseeskaleringsstudie med 86 nyfødte eller spedbarn opptil 24 måneders alder med tromboseisriko (PICOLO), ble klopidogrel evaluert ved påfølgende doser på 0,01, 0,1 og 0,2 mg/kg hos nyfødte og spedbarn og ved bare 0,15 mg/kg hos nyfødte. Doseringen på 0,2

mg/kg ga gjennomsnittlig hemmingsprosent på 49,3 % (5 µM ADP-indusert plateaggregasjon), noe som er sammenlignbart med voksne som tar Grepid 75 mg/dag.

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

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter enkelte og gjentatte orale doser på 75 mg per dag absorberes klopidogrel raskt. Gjennomsnittlig maksimalnivåer av uforandret klopidogrel (omtrent 2,2-2,5 ng/ml etter en enkelt 75 mg dose) ble nådd omtrent 45 minutter etter doseringen. Minst 50 % absorberes, basert på urinekskresjon av klopidogrelmetabolitter.

Distribusjon

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

Biotransformasjon

Klopidogrel gjennomgår omfattende metabolisme i leveren. *In vitro* og *in vivo* blir klopidogrel metabolisert via to hovedveier: én er mediert av esteraser og fører til en hydrolyse til det inaktive karboksylsyredervatet (85% av sirkulerende metabolitter), og én er mediert av flere cytokrom P450-enzymmer. Klopidogrel metaboliseres først til en intermedier 2-okso-klopidogrel-metabolitt. Påfølgende metabolisme av denne resulterer i dannelsen av den aktive metabolitten, et tiolderivat av klopidogrel. Den aktive metabolitten dannes primært av CYP2C19 med bidrag fra flere andre CYP-enzymmer, inkludert CYP1A2, CYP2B6 og CYP3A4. Den aktive tiolmetabolitten er blitt isolert *in vitro* og bindes raskt og irreversibelt til blodplatereseptorer, og hindrer dermed blodplateaggregasjonen.

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

Eliminasjon

Etter oral dosering av ¹⁴C-merket klopidogrel hos mennesker, ble ca. 50 % utskilt i urinen, og ca. 46 % i feces i løpet av 120 timer etter dosering. Etter en enkelt oral dose på 75 mg har klopidogrel en

halveringstid på omtrent 6 timer. Halveringstiden for eliminasjonen av hovedmetabolitten (inaktiv) var 8 timer etter både enkel og gjentatt dosering.

Farmakogenetikk

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

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

En crossover-studie med 40 friske deltakere, 10 i hver av de 4 CYP2C19-metaboliser-gruppene ("ultrarapid", "extensive", "intermediate" og "poor") evaluerte farmakokinetikk og antiblodplaterespons med 300 mg etterfulgt av 75 mg/dag og 600 mg etterfulgt av 150 mg/dag, hver dag i totalt 5 dager ("steady state"). Ingen vesentlige forskjeller i eksponering for aktiv metabolitt og gjennomsnittlig hemming av blodplateaggregasjon (IPA) ble observert mellom "ultrarapid", "extensive" og "intermediate" metaboliserere. Hos "poor metabolisere" var eksponering for aktiv metabolitt redusert med 63-71 % sammenlignet med "extensive metabolisere". Ved 300 mg/75 mg-doseringsregimet var antiblodplateresponsen redusert i "poor metabolisere" med gjennomsnittlig IPA (5 µM ADP) på 24 % (24 timer) og 37 % (dag 5), sammenlignet med IPA på 39 % (24 timer) og 58 % (dag 5) hos "extensive metabolisere" og 37 % (24 timer) og 60 % (dag 5) hos "intermediate metabolisere". Når "poor metabolisere" fulgte 600 mg/150 mg-regimet var eksponering for aktiv metabolitt høyere enn ved 300 mg/75 mg-regimet. I tillegg var IPA 32 % (24 timer) og 61 % (dag 5), noe som var høyere enn når "poor metabolisere" fulgte 300 mg/75 mg-regimet, og var lik de andre CYP2C19-metaboliser-gruppene når disse fulgte 300 mg/75 mg-regimet. Et passende doseringsregime for denne pasientpopulasjonen har ikke blitt etablert i kliniske utfallsstudier.

I overensstemmelse med resultatene beskrevet over ble det vist i en metaanalyse av 6 studier med 335 klopidogrelbehandlede deltakere ved "steady state" at eksponering for aktiv metabolitt var redusert med 28 % hos "intermediate metabolisere" og 72 % hos "poor metabolisere" mens hemming av blodplateaggregasjon (5 µM ADP) var redusert med forskjeller i IPA på henholdsvis 5,9 % og 21,4 % sammenlignet med "extensive metabolisere".

Virkingen av CYP2C19 genotype på klinisk utfall hos pasienter behandlet med klopidogrel har ikke blitt evaluert i prospektive, randomiserte, kontrollerte studier. Det har imidlertid vært et antall retrospektive analyser for å evaluere denne virkingen hos klopidogrelbehandlede pasienter med genotyperesultat: CURE (n=2721), CHARISMA (n=2428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1477) og ACTIVE-A (n=601), i tillegg til et antall publiserte kohortstudier.

I TRITON-TIMI 38 og 3 av kohortstudiene (Collet, Sibbing, Giusti) hadde den kombinerte gruppen av "poor metabolisere" og "intermediate metabolisere" en høyere frekvens av kardiovaskulære hendelser (død, hjerteinfarkt og hjerneslag) eller stenttromboser sammenlignet med "extensive metabolisere".

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

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

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

Spesielle grupper

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

Nedsatt nyrefunksjon

Etter gjentatt dosering med 75 mg klopidogrel daglig hos pasienter med alvorlig nyresykdom (kreatininclearance fra 5 til 15 ml/min) var hemmingen av ADP-indusert trombocyttaggregasjon lavere (25 %) enn den som ble observert hos friske forsøkspersoner. Forlengelsen av blødningstiden var imidlertid lik den som ble observert hos friske forsøkspersoner som fikk 75 mg klopidogrel daglig. Dessuten var den kliniske toleransen god hos alle pasientene.

Nedsatt leverfunksjon

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

Etnisitet

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

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

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

Klopidogrel har vært undersøkt i en rekke gentoksisitetsstudier *in vitro* og *in vivo* og viste ingen gentoksisk aktivitet.

Klopidogrel viste ikke tegn til påvirkning av fertilitet hos hann- eller hunnrotter, og var ikke teratogent i rotter eller kaniner. Når klopidogrel ble gitt til ammende rotter, forårsaket stoffet en liten forsinkelse i utviklingen av avkommet. Spesifikke farmakokinetiske studier som ble utført med radioaktivt merket klopidogrel, har vist at modersubstansen eller dens metabolitter utskilles i morsmelk. Som en følge av dette kan en direkte effekt (svak toksisitet) eller en indirekte effekt (smaksending) ikke utelukkes.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne

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

Talkum

Filmdrasjering

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

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

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

I aluminiumsbliester: Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Bliesterpakninger av hvit PVC/PE/PVDC-aluminiumsfolie eller PA/ALL/PVC-aluminiumsfolie.

Pakninger med 10, 14, 28, 30, 50, 84, 90 eller 100 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pharmathen S.A.
6 Dervenakion
15351 Pallini Attiki
Greece

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/535/001	14	filmdrasjerte tabletter	Bliesterpakninger (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/09/535/002	28	filmdrasjerte tabletter	Bliesterpakninger (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/09/535/003	30	filmdrasjerte tabletter	Bliesterpakninger (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/09/535/004	50	filmdrasjerte tabletter	Bliesterpakninger (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/09/535/005	84	filmdrasjerte tabletter	Bliesterpakninger (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/09/535/006	90	filmdrasjerte tabletter	Bliesterpakninger (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/09/535/007	100	filmdrasjerte tabletter	Bliesterpakninger (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/09/535/008	14	filmdrasjerte tabletter	Bliesterpakninger (alu/alu)
EU/1/09/535/009	28	filmdrasjerte tabletter	Bliesterpakninger (alu/alu)
EU/1/09/535/010	30	filmdrasjerte tabletter	Bliesterpakninger (alu/alu)
EU/1/09/535/011	50	filmdrasjerte tabletter	Bliesterpakninger (alu/alu)
EU/1/09/535/012	84	filmdrasjerte tabletter	Bliesterpakninger (alu/alu)
EU/1/09/535/013	90	filmdrasjerte tabletter	Bliesterpakninger (alu/alu)
EU/1/09/535/014	100	filmdrasjerte tabletter	Bliesterpakninger (alu/alu)
EU/1/09/535/015	10	filmdrasjerte tabletter	Bliesterpakninger (PVC/PE/PVDC/alu)

EU/1/09/535/001	14	filmdrasjerte tabletter	Blisterpakninger (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/09/535/002	28	filmdrasjerte tabletter	Blisterpakninger (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/09/535/003	30	filmdrasjerte tabletter	Blisterpakninger (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/09/535/004	50	filmdrasjerte tabletter	Blisterpakninger (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/09/535/005	84	filmdrasjerte tabletter	Blisterpakninger (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/09/535/006	90	filmdrasjerte tabletter	Blisterpakninger (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/09/535/007	100	filmdrasjerte tabletter	Blisterpakninger (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/09/535/008	14	filmdrasjerte tabletter	Blisterpakninger (alu/alu)
EU/1/09/535/009	28	filmdrasjerte tabletter	Blisterpakninger (alu/alu)
EU/1/09/535/010	30	filmdrasjerte tabletter	Blisterpakninger (alu/alu)
EU/1/09/535/011	50	filmdrasjerte tabletter	Blisterpakninger (alu/alu)
EU/1/09/535/012	84	filmdrasjerte tabletter	Blisterpakninger (alu/alu)
EU/1/09/535/013	90	filmdrasjerte tabletter	Blisterpakninger (alu/alu)
EU/1/09/535/014	100	filmdrasjerte tabletter	Blisterpakninger (alu/alu)
EU/1/09/535/016	28	filmdrasjerte tabletter	Blisterpakninger (PVC/PE/PVDC/alu), kalender

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 28.juli 2009

Dato for siste fornyelse: 11. april 2014

10. OPPDATERINGSDATO

DD måned ÅÅÅÅ

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

VEDLEGG II

- A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

Pharmathen S.A.
6 Dervenakion
15351 Pallini Attiki
Greece

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

Orifarm Generics A/S
Energivej 15
5260 Odense S,
Danmark

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

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

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

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Ikke relevant.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE
ESKE for blisterpakninger med 10, 14, 28, 30, 50, 84, 90 eller 100 filmdrasjerte tabletter**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Grepid 75 mg filmdrasjerte tabletter
klopidogrel

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

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

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også laktose. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

10 tabletter, filmdrasjerte
14 tabletter, filmdrasjerte
28 tabletter, filmdrasjerte
30 tabletter, filmdrasjerte
50 tabletter, filmdrasjerte
84 tabletter, filmdrasjerte
90 tabletter, filmdrasjerte
100 tabletter, filmdrasjerte

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

.Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

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

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C (for PVC/PE/PVDC/aluminium blister)

Eller Ingen spesielle oppbevaringsbetingelser (for aluminiumsbliister)

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pharmathen S.A.
6 Dervenakion
15351 Pallini Attiki
Greece

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/535/001-16

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Grepid 75 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

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

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

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

BLISTER á 10, 14, 28, 30, 50, 84, 90 eller 100 filmdrasjerte tabletter

1. LEGEMIDLETS NAVN

Grepid 75 mg filmdrasjerte tabletter
klopidogrel

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pharmathen S.A.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

kalenderdag Man Tir Ons Tor Fridag Lør Søn

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Grepid 75 mg filmdrasjerte tabletter klopidogrel

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

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

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

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

1. Hva Grepid er og hva det brukes mot

Grepid inneholder klopidogrel og tilhører en gruppe legemidler som kalles platehemmere. Blodplater er veldig små bestanddeler i blodet som klumper seg sammen når blod koagulerer. Ved å hindre denne sammenklumpingen, nedsetter platehemmende medikamenter muligheten for at blodpropper dannes (en prosess som kalles trombose).

Grepid brukes av voksne for å forhindre dannelsen av blodpropper (tromboser) i åreforkalkede blodårer (arterier), en prosess som kalles arotrombose, og som kan føre til arotrombotiske hendelser (slik som hjerneinfarkt, hjerteinfarkt eller død).

Du har fått forskrevet Grepid for å forhindre dannelsen av blodpropper og for å minske risikoen for disse alvorlige hendelsene fordi:

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

2. Hva du må vite før du bruker Grepid

Bruk ikke Grepid

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

Hvis du mener at noe av dette gjelder for deg, eller hvis du tviler på dette, bør du rådføre deg med din lege før du starter med Grepid.

Advarsler og forsiktighetsregler

Hvis noen av de nedenfor nevnte situasjonene passer for deg, bør du informere din lege før du begynner å ta tablettene:

- hvis du har risiko for blødninger som
 - en medisinsk tilstand som gir risiko for indre blødninger (slik som magesår)
 - en blodsykdom som gjør deg utsatt for indre blødninger (blødninger inne i vev, organer eller ledd i kroppen)
 - en nylig alvorlig skade
 - en nylig gjennomgått operasjon (gjelder også tannoperasjoner)
 - en planlagt operasjon (også tannoperasjoner) i løpet av de neste 7 dagene
- hvis du har hatt en blodpropp i hjernen (hjerneinfarkt) som har oppstått innen de siste 7 dager
- hvis du har nyresykdom eller leversykdom.
- hvis du har hatt en allergisk reaksjon mot noen legemidler brukt i behandlingen av din sykdom.
- hvis du er allergisk mot andre tienopyridiner (for eksempel prasugrel, tiklopidin)

Når du tar Grepid:

- må du fortelle legen din om planlagte operasjoner (gjelder også tannoperasjoner).
- du må også fortelle legen din straks hvis du utvikler en medisinsk tilstand (kjent som trombotisk trombocytopen purpura eller TTP) som inkluderer feber og blåmerker under huden, som kan vises som små røde prikker, med eller uten uforklarlig ekstrem tretthet, forvirring og gulnende hud eller øyne (gulsott) (se avsnitt 4 "Mulige bivirkninger").
- hvis du skjærer deg eller skades, kan det ta lenger tid enn vanlig før du slutter å blø. Grunnen til det er måten medisinen virker på, siden den hemmer dannelsen av blodpropper. Ved mindre sår eller skader, f.eks. hvis du skader deg under barbering, er det vanligvis ingen fare. Men er du bekymret over blødningen din, bør du raskt snakke med legen din (se avsnitt 4 "Mulige bivirkninger").
- Legen din kan ta blodtester.

Barn og ungdom

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

Andre legemidler og Grepid

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler. Visse andre legemidler kan innvirke på effekten av Grepid og omvendt.

Du bør spesielt fortelle legen din hvis du bruker:

- Legemidler som kan øke risikoen for blødning, for eksempel:
 - perorale antikoagulantia, legemidler som nedsetter blodets evne til å koagulere
 - ikke-steroid­e antiinflammatoriske midler, vanligvis brukt for å behandle smertefulle og/eller betennelsestilstander i muskler og ledd
 - heparin eller noen andre legemidler til injeksjon som brukes for å forhindre blodpropper,

- tiklopidin, en annen platehemmer
- en selektiv serotoninreopptakshemmer (inkludert, men ikke begrenset til fluoksetin eller fluvoksamin), legemidler som vanligvis brukes mot depresjon,
- omeprazol eller esomeprazol som er legemidler mot magesyre,
- flukonazol eller vorikonazol, legemidler til behandling av soppinfeksjoner,
- efavirenz, et legemiddel brukt i behandling av HIV-infeksjon (humant immunsviktvirus)
- karbamazepin, et legemiddel til behandling av noen former for epilepsi,
- moklobemid, legemiddel mot depresjon,
- repaglinid, et legemiddel mot diabetes,
- paklitaksel, et legemiddel brukt i behandling av kreft.

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

Graviditet og amming

Det er anbefalt å ikke ta dette legemidlet under graviditet.

Hvis du er gravid eller tror du er gravid, bør du snakke med din lege eller apoteket om dette før du begynner å ta medisinen. Hvis du blir gravid mens du bruker Grepid, ta umiddelbart kontakt med legen din, siden det ikke er anbefalt å ta Grepid når du er gravid.

Du bør ikke amme når du tar Grepid.

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

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

Kjøring og bruk av maskiner

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

Grepid inneholder laktose.

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

3. Hvordan du bruker Grepid

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

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

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

Du skal ta Grepid så lenge legen din skriver det ut til deg.

Dersom du tar for mye av Grepid

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

Dersom du har glemt å ta Grepid

Hvis du glemmer å ta en dose, og oppdager dette innen 12 timer, skal du ta tablett så fort du oppdager det, og ta neste tablett ved vanlig tidspunkt.

Hvis det er gått mer enn 12 timer siden du skulle ha tatt dosen, venter du og tar neste dose ved vanlig tidspunkt. Ta ikke dobbel dose for å kompensere for en uteglemt tablett.

Dersom du avbryter behandling med Grepid

Ikke avbryt behandlingen med mindre legen din har bestemt det. Kontakt legen din eller apoteket før du stopper.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Kontakt legen din umiddelbart dersom du får:

- feber, tegn til infeksjon eller ekstrem tretthet. Dette kan skyldes sjeldne tilfeller av minsket antall av noen blodlegemer.
- tegn på leverproblemer som gulnende hud og/eller øyne (gulsott), med eller uten samtidig blødning som oppstår under huden som små røde prikker og/eller forvirring (se avsnitt 2 «Advarsler og forsiktighetsregler»).
- hevelse i munnen eller hudlidelser som utslett, kløe og blemmer i huden. Dette kan være tegn på en allergisk reaksjon.

Den vanligst rapporterte bivirkningen med Grepid er blødning. Blødningen kan være i form av mage- eller tarmlødninger, blåmerker i huden eller hematom (uvanlige blødninger eller blåmerker under huden), neseblod eller blod i urinen. Et fåtall tilfeller av blødninger inne i øye, hodet, lunger eller ledd er også rapportert.

Hvis du får langvarig blødning mens du bruker Grepid

Hvis du skjærer deg eller skader deg, kan det ta lenger tid enn vanlig før det slutter å blø. Grunnen til det er måten medisinen virker på, siden den hemmer dannelsen av blodpropper. Ved mindre sår eller skader, for eksempel hvis du skjærer deg under barbering, er det ingen fare. Men er du bekymret over blødningen din, bør du raskt snakke med legen din (se avsnitt 2 "Advarsler og forsiktighetsregler").

Andre bivirkninger inkluderer:

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

Diaré, magesmerter, fordøyelsesbesvær eller halsbrann

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

Hodepine, magesår, oppkast, kvalme, forstoppelse, unormalt mye luft i mage eller tarm, utslett, kløe, svimmelhet, prikking eller nummenhet i huden.

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

Vertigo, forstørrede bryster hos menn.

Svært sjeldne bivirkninger (kan oppstå hos opptil 1 av 10 000 personer):

Gulsott; sterke smerter i magen, med eller uten rygg smerter; feber; pustevansker, noen ganger samtidig med hoste; generaliserte allergiske reaksjoner (f. eks. generell følelse av varme med plutselig generell uvelhet inntil besvimelse); hevelse i munnen; hudblemmer; hudallergi; sårhet i munnen (stomatitt); lavere blodtrykk; forvirring; hallusinasjoner; leddsmerter; muskelsmerter; forandret opplevelse av hvordan mat smaker eller tap av smakssans.

Bivirkninger med frekvens ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data):

Overfølsomhetsreaksjoner med smerter i bryst eller mage, vedvarende symptomer på lavt

blodsukker.

I tillegg kan legen din finne endringer i blod – eller urintester

Melding av bivirkninger

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

5. Hvordan du oppbevarer Grepid

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

Oppbevaringsbetingelsene er angitt på esken.

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

Hvis Grepid leveres i aluminiumsbliester så krever dette legemidlet ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

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

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

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Grepid

- Virkestoffet er klopidogrel. Hver filmdrasjert tablett inneholder 75 mg klopidogrel (som besilat).
- Andre innholdsstoffer er (se avsnitt 2 «Grepid inneholder laktose»)
Tablettkjerne: Mikrokrystallinsk cellulose, hydroksypropylcellulose (E463), mannitol (E421), krysspovidon (type A), sitronsyremonohydrat, makrogol 6000, stearinsyre, talkum
Tablettdrasjering: Hypromellose (E464), rødt jernoksid (E172), laktosemonohydrat, triacetin (E1518), titandioksid (E171)

Hvordan Grepid ser ut og innholdet i pakningen

Grepid filmdrasjerte tabletter er rosa, runde og bikonvekse.

De leveres i PVC/PE/PVDC/Alu-blisterpakninger eller i PA/ALL/PVC-Alu-blisterpakninger pakket i esker som inneholder 10, 14, 28, 30, 50, 84, 90 eller 100 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Pharmathen S.A.
6 Dervenakion
15351 Pallini Attiki
Greece

Tilvirker

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

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

Orifarm Generics A/S
Energivej 15
5260 Odense S,
Danmark

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

Innehaver av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien
Pharmathen S.A.
Tél/Tel: +30 210 6604 300

Lietuva
SIA ELVIM
Tel: +371 67808450

България
Pharmathen S.A.
Teë.: +30 210 66 04 300

Luxembourg/Luxemburg
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Česká republika
Pharmathen S.A.
Puh/Tel: +30 210 66 04 300

Magyarország
Pharmathen S.A.
Tel.: +30 210 66 04 300

Danmark
Orifarm Generics A/S
Tlf: +45 63 95 27 00

Malta
Pharmathen S.A.
Tlf.: +30 210 66 04 300

Deutschland
Glenmark Arzneimittel GmbH
Tel: +49 8142 44392 0

Nederland
Glenmark Pharmaceuticals B.V.
Tel: +31 (0)20 561 6127

Eesti (Estonia)
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Norge
Orifarm Generics AS
Tlf: + 47 21 69 69 10

Ελλάδα
INNOVIS PHARMA AEBE
Τηλ: +30 210 6664805-806

Österreich
Pharmathen S.A.
Tlf.: +30 210 66 04 300

España
Pharmathen S.A.
Tel: + 30 210 66 04 300

Polska
Symphar Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 822 93 06

France
Pharmathen S.A.
Tél: +30 210 66 04 300

Portugal
Pharmathen S.A.
Tlf.: +30 210 66 04 300

Hrvatska

România

Pharmathen S.A.
Tel: + 30 210 66 04 300

Ireland

Pinewood Healthcare
Tel: + 353 52 6186000

Ísland

Alvogen ehf.
Sími: +354 522 2900

Italia

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Κύπρος

The Star Medicines Importers Co. Ltd
Τηλ: +357 25371056

Latvija

SIA ELVIM
Tel: +371 67808450

Neola Pharma SRL
Tel: +40-(0)21-233 17 81

Slovenija

Pharmathen S.A.
Tlf.: +30 210 66 04 300

Slovenská republika

Valeant Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 2 6920 3921

Suomi/Finland

Pharmathen S.A.
Puh/Tel: +30 210 66 04 300

Sverige

Orifarm Generics AB
Tlf.: +46 40 680 02 60

United Kingdom

Kent Pharmaceuticals Ltd
Tel: +44 (0)1233 506500

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert måned ÅÅÅÅ

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