

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Iscover 75 mg filmdrasjerte tabletter
Iscover 300 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Iscover 75 mg filmdrasjerte tabletter

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

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 3 mg laktose og 3,3 mg hydrogenert ricinusolje

Iscover 300 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 300 mg klopidogrel (som hydrogensulfat)

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 12 mg laktose og 13,2 mg hydrogenert ricinusolje.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Iscover 75 mg filmdrasjerte tabletter

Rosa, rund og bikonveks, merket med «75» på den ene siden og «1171» på den andre siden.

Iscover 300 mg filmdrasjerte tabletter

Rosa, avlang, merket med «300» på den ene siden og «1332» på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Sekundærprofylakse av aterosklerotiske hendelser:

Klopidogrel er indisert hos:

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

Forebyggende behandling av aterosklerotiske og tromboemboliske hendelser ved atrieflimmer:

Hos voksne pasienter med atrieflimmer og minst en risikofaktor for vaskulære hendelser, som ikke kan behandles med vitamin K-antagonister (VKA) og som har lav blødningsrisiko, er klopidogrel indisert i

kombinasjon med ASA for forebyggende behandling av aterotrombotiske og tromboemboliske hendelser, inkludert hjerneslag.

For ytterligere informasjon henvises til pkt. 5.1.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

- Voksne og eldre

Iscover 75 mg filmdrasjerte tablett

75 mg klopidogrel gis en gang daglig.

Iscover 300 mg filmdrasjerte tablett

Denne styrken av klopidogrel (300 mg) er beregnet som startdose.

Hos pasienter med akutt koronarsyndrom:

- Akutt koronarsyndrom uten ST-segment elevasjon (ustabil angina eller hjerteinfarkt uten Q-takk): klopidogrelbehandling skal innledes med en 300 mg startdose og deretter fortsettes med 75 mg en gang daglig (sammen med acetylsalisylsyre (ASA) 75-325 mg daglig). Ettersom høyere doser med ASA er assosiert med større blødningsrisiko, anbefales ikke ASA-doser som overstiger 100 mg. Den optimale behandlingstiden er ikke endelig fastsatt. Data fra kliniske studier støtter bruk opp til 12 måneder, og den maksimale nytten ble sett ved 3 måneder (se pkt. 5.1).
- Akutt hjerteinfarkt med ST-segment elevasjon: klopidogrel bør gis som en daglig enkeltdose på 75 mg og innledes med en 300 mg startdose i kombinasjon med ASA samt med eller uten 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 en gang daglig. Behandling med ASA (75-100 mg daglig) bør startes og fortsette i kombinasjon med klopidogrel (se pkt. 5.1).

Hvis en dose glemmes:

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

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

Kan tas med eller uten mat.

4.3 Kontraindikasjoner

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Blødning og hematologiske forstyrrelser

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

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

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

Trombotisk trombocytopen purpura (TTP)

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

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 klopidogrel ikke anbefales i løpet av de første 7 dager etter akutt hjerneinfarkt.

Cytokrom P450 2C19 (CYP2C19)

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

Da klopidogrel metaboliseres til den aktive metabolitten delvis av CYP2C19, kan bruk av legemidler som hemmer dette enzymet ventes å gi lavere nivå av den aktive metabolitten av klopidogrel. Klinisk relevans av dette er usikker. Som forsiktighetsregel skal samtidig bruk av sterke eller moderate CYP2C19-inhibitorer 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

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

Nedsatt nyrefunksjon

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

Nedsatt leverfunksjon

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

Hjelpestoffer

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

Dette legemiddelet inneholder hydrogenert ricinusolje som kan forårsake magebesvær eller diaré.

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

Acetylsalisylsyre (ASA): ASA påvirket ikke klopidogrelmediert hemming av ADP-indusert trombocyttaggregasjon, men klopidogrel forsterker virkningen av ASA på kollagenindusert trombocyttaggregasjon. Samtidig behandling med ASA (2 x 500 mg i en dag) viste imidlertid ikke signifikant økning av den allerede forlengede blødningstiden ved klopidogrel behandling. En

farmakodynamisk interaksjon mellom klopidogrel og ASA er mulig, og kan føre til økt blødningsrisiko. Forsiktighet skal derfor utvises ved samtidig bruk (se pkt. 4.4). Klopidogrel og ASA har imidlertid blitt administrert samtidig i opp til ett år (se pkt. 5.1).

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

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

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

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

Annen samtidig behandling: Da klopidogrel blir omdannet til sin aktive metabolitt delvis av CYP2C19, kan det ventes at bruk av legemidler som hemmer aktiviteten til dette enzymet kan resultere i reduserte nivå av den aktive metabolitten av klopidogrel. Klinisk relevans av dette er usikker. Som forsiktighetsregel skal samtidig bruk av sterke eller moderate CYP2C19-inhibitorer 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.

Protonpumphemmere (PPI):

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

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

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

Det er ikke bevis for at andre legemidler som 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, nifedipin, eller både atenolol og nifedipin. Den farmakodynamiske aktiviteten av klopidogrel ble heller ikke signifikant påvirket av samtidig tilførsel av fenobarbital, cimetidin eller østrogen.

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

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

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 påsvangerskapsforløp, 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 bør man ikke amme under behandling med Iscover.

Fertilitet

Dyrestudier har ikke vist at klopidogrel endrer fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Sikkerhet ved klopidogrelbehandling er evaluert hos mer enn 44.000 pasienter som har deltatt i kliniske studier, hvorav over 12.000 er behandlet i ett år eller mer. Generelt var klopidogrel 75 mg/dag sammenlignbar med ASA 325 mg/dag i CAPRIE, uavhengig av alder, kjønn og etnisitet. . Klinisk

relevante bivirkninger observert i studiene CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT og ACTIVE-A er beskrevet nedenfor. I tillegg til erfaringer fra kliniske studier har bivirkninger blitt spontanrapportert.

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

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

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

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

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

I ACTIVE A, var hyppigheten av større blødninger høyere i klopidogrel + ASA gruppen enn i placebo + ASA gruppen (6,7 % versus 4,3 %). Større blødninger var 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 enten oppstod i kliniske studier eller ble spontanrapportert er angitt under. Frekvenskonvensjonen er: vanlig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlig ($\geq 1/1000$ 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	Vanlig	Mindre vanlig	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

Organklassesystem	Vanlig	Mindre vanlig	Sjeldne	Svært sjeldne, ikke kjent*
Hjertesykdommer				Kounis syndrom (vasospastisk allergisk angina/allergisk hjerteinfarkt) i sammenheng med en hypersensitivitetsreaksjon på klopidogrel*
Forstyrrelser i immunsystemet				Serum sykdom, anafylaktiske reaksjoner, kryssreaktiv legemiddelhypersensitivitet 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, konfusjon
Nevrologiske sykdommer		Intrakraniell blødning (noen fatale tilfeller er rapportert), hodepine, parestier, svimmelhet		Smaksforstyrrelser, ageusi
Øyesykdommer		Blødning i øyet (konjunktival, okulær, retinal)		
Sykdommer i øre og labyrint			Vertigo	

Organklassesystem	Vanlig	Mindre vanlig	Sjeldne	Svært sjeldne, ikke kjent*
Karsykdommer	Hematom			Alvorlig blødning, blødning i operasjonssår, vaskulitt, hypotensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Neseblod			Blødning i luftveiene (blodige opphostinger, blødning i lungene), bronkospasme, interstitiell pneumoni, eosinofil pneumoni
Gastrointestinale sykdommer	Gastrointestinal blødning, diaré, abdominal smerte, dyspepsi	Magesår og duodenalsår, gastritt, oppkast, kvalme, forstoppelse, flatulens	Retroperitoneal blødning	Fatale tilfeller av gastrointestinal og retroperitoneal blødning, pankreatitt, kolitt (inkludert ulcerøs eller lymfocytisk kolitt), stomatitt
Sykdommer i lever og gallevei				Akutt leversvikt, hepatitt, unormale leverfunksjonstester
Hud og underhudsykdommer	Blåmerker	Utslett, pruritus, Hudblødninger (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, urtikaria, eksem, lichen planus

Organklassesytem	Vanlig	Mindre vanlig	Sjeldne	Svært sjeldne, ikke kjent*
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer			Gynekomasti	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett				Muskulo-skeletale blødninger (hemartrose), artritt, artralgi, myalgi
Sykdommer i nyre og urinveier		Hematuri		Glomerulonefritt, økning i serumkreatinin
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Blødning på innstikksted			Feber
Undersøkelser		Forlenget blødningstid, nedgang i antall nøytrofile granulocytter, nedgang i antall trombocytter		

* informasjon relatert til 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 klopidogrel administrering kan føre til forlenget blødningstid og følgende blødningsskplikasjoner. Egnert terapi bør vurderes hvis blødning observeres. Intet antidot til klopidogrel er kjent. Hvis raskt korrigerende av den forlengede blødningstiden er påkrevet, kan trombocyttransfusjon motvirke effektene av klopidogrel.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Hemmere av blodplateaggregasjon, eksklusiv heparin, ATC-kode: B01A C04.

Virningsmekanisme

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

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

Farmakodynamiske effekter

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

Klinisk effekt og sikkerhet

Sikkerhet og effekt av klopidogrel er undersøkt i 5 dobbeltblinde studier med over 88.000 pasienter: CAPRIE-studien, hvor klopidogrel sammenlignes med ASA, og CURE-, CLARITY-, COMMIT- og ACTIVE-A-studiene hvor klopidogrel sammenlignes med placebo, begge legemidlene gitt i kombinasjon med ASA og annen standardbehandling.

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

I CAPRIE-studien ble det inkludert 19.185 pasienter med arotrombose i anamnesen i form av nylig hjerteinfarkt (<35 dager), nylig hjerneinfarkt (mellom 7 dager og 6 måneder) eller konstatert perifer arteriell sykdom (PAD). Pasientene ble randomisert til klopidogrel 75 mg/dag eller 325 mg ASA/dag og ble fulgt i 1 til 3 år. I subgruppen med hjerteinfarkt fikk de fleste pasientene ASA de første dagene etter det akutte infarkt.

Klopidogrel reduserte signifikant hyppigheten av nye iskemiske tilfeller (kombinert endepunkt for hjerteinfarkt, hjerneinfarkt og vaskulær død) sammenlignet med ASA. I «intention to treat» analysen ble det observert 939 tilfeller i klopidogrelgruppen og 1.020 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 1.000 pasienter i 2 år. Analyse av total mortalitet (sekundært endepunkt) viste ingen signifikant forskjell mellom klopidogrel (5,8 %) og ASA (6,0 %).

I en subgruppeanalyse med hensyn til årsaker (hjerteinfarkt, hjerneinfarkt og PAD) syntes fordelene med klopidogrel størst (p=0,003) hos pasienter rekruttert på grunn av PAD (spesielt de som også hadde hatt hjerteinfarkt i anamnesen) (RRR=23,7 %; KI: 8,9 til 36,2) og svakere (ikke signifikant i forhold til ASA) hos slagpasienter (RRR=7,3 %; KI: -5,7 til 18,7 [p=0,258]). Hos pasienter som ble rekruttert til studien pga. nylig hjerteinfarkt var klopidogrel numerisk dårligere, men ikke signifikant forskjellig fra ASA (RRR = -4,0 %; KI: -22,5 til 11,7 [p=0,639]). Dessuten antydte en subgruppeanalyse at fordelene av klopidogrel for pasienter over 75 år var mindre enn den som ble observert hos pasienter ≤ 75 år.

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

Akutt koronarsyndrom

I CURE-studien ble det inkludert 12.562 pasienter med akutt koronarsyndrom uten ST-segment elevasjon (ustabil angina eller hjerteinfarkt uten Q-takk), og som kom innen 24 timer etter den siste episoden med brystmerter eller symptomer forenlig med iskemi. Pasientene skulle enten ha EKG-forandringer kompatible med ny iskemi eller forhøyede nivåer av 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 en gang daglig) og annen standardbehandling. Pasientene ble behandlet i inntil ett år. I CURE fikk 823 (6,6 %) pasienter samtidig behandling med GPIIb/IIIa-hemmer. Heparin ble gitt til mer enn 90 % av pasientene og den relative blødningsforekomsten i klopidogrel- og 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 forhindret, med en relativ risikoreduksjon på 22 % (KI: 8,6, 33,4), 32 % (KI: 12,8, 46,4), 4 % (KI: -26,9, 26,7), 6 % (KI: -33,5, 34,3) og 14 % (KI: -31,6, 44,2), under studiens intervaller på henholdsvis 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 og 9-12 måneder. Det vil si at etter 3 måneders behandling ble den observerte nytten ikke ytterligere forbedret i klopidogrel+ASA gruppen, mens blødningsrisikoen vedvarte (se pkt. 4.4).

Bruken av klopidogrel i CURE ble assosiert med et minsket behov for trombolytisk behandling (RRR = 43,3 %; 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 klopidogrel gruppen 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 klopidogrel gruppen. 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 er i overensstemmelse med de overordnede studieresultatene. Observerte fordeler med klopidogrel var uavhengig av andre akutte og langvarige kardiovaskulære behandlinger (som heparin/LMWH, GPIIb/IIIa-hemmere, lipidsenkende midler, betablokkere og ACE-hemmere). Effekten av klopidogrel var uavhengig av dosen til ASA (75-325 mg en gang daglig).

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

CLARITY-studien inkluderte 3.491 pasienter innen 12 timer etter start av et hjerteinfarkt med ST elevasjon og som var påtenkt trombolytisk behandling. Pasientene fikk klopidogrel (300 mg startdose og deretter 75 mg/dag, n=1.752) eller placebo (n=1.739), begge i kombinasjon med ASA (150 mg til 325 mg

som startdose og deretter 75 til 162 mg/dag), et fibrinolytikum og, om nødvendig heparin. Pasientene ble fulgt opp i 30 dager. Det primære endepunktet var forekomst av okkludert infarktrelatert arterie på angiogrammet før utskrivning, eller død eller tilbakevendende hjerteinfarkt før koronarangiografi. For pasienter som ikke gjennomførte angiografi var det primære endepunktet død eller tilbakevendende hjerteinfarkt ved dag 8 eller ved utskrivning fra sykehuset. Pasientpopulasjonen inkluderte 19,7 % kvinner og 29,2 % av pasientene var ≥ 65 år. Totalt 99,7 % av pasientene fikk fibrinolytika (fibrinspesifikt: 68,7 %, ikke-fibrinspesifikt: 31,1 %), 89,5 % heparin, 78,7 % betablokkere, 54,7 % ACE-hemmere og 63 % statiner.

Femten prosent (15,0 %) av pasientene i klopidogrelgruppen og 21,7 % i placebogruppen nådde det primære endepunktet og representerte en absolutt reduksjon på 6,7 % og en 36 % 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 reinfarkt, slag eller død. Populasjonen inkluderte 27,8 % kvinner, 58,4 % av pasientene var ≥ 60 år (26 % ≥ 70 år) og 54,5 % av pasientene som fikk fibrinolytika.

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

Atrieflimmer

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

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

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

Pasienter randomisert til ACTIVE-programmet var pasienter med dokumentert AF, dvs. enten permanent AF eller minst 2 episoder av periodisk tilbakevendende AF de siste 6 måneder, samt minst en av de følgende risikofaktorene: alder ≥ 75 år eller alder 55 til 74 år og enten legemiddelavhengig diabetes mellitus eller dokumentert tidligere MI eller dokumentert koronararteriesykdom; behandlet for systemisk hypertensjon; tidligere hjerneslag, transient iskemisk attack (TIA), eller ikke-CNS systemisk embolus, venstre ventrikkeldysfunksjon med venstre ventrikulær ejectivesjonsfraksjon < 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 %; $p=0,00001$).

Pediatrisk populasjon

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

I en randomisert dobbelblind parallellgruppestudie (CLARINET) ble 906 pediatriske pasienter (nyfødte og spedbarn) med medfødt cyanotisk hjertesykdom palliativt behandlet med en systemisk-til-pulmonalarteriell shunt, randomisert til å få klopidogrel 0,2 mg/kg ($n=467$) eller placebo ($n=493$) samtidig med bakgrunnsbehandling inntil tiden for andre kirurgitritt. Gjennomsnittstid fra palliasjon med shunt til første administrering av studiemedisin var 20 dager. Ca. 88 % av pasientene fikk tilleggsbehandling med ASA (1 til 23 mg/kg/dag). Det var ingen signifikant forskjell mellom gruppene når det gjaldt det primære endepunktet sammensatt av død, shunt-trombose eller hjertelatert 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 tableten.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter enkelte og gjentatte orale doser med 75 mg daglig 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 urinutskillelse av klopidogrel metabolitter.

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 karboksylsyrederivatet (85 % av sirkulerende metabolitter), og én er mediert av flere cytokrom P450-enzymmer. Klopidogrel metaboliseres først til en intermediær 2-okso-klopidogrel-metabolitt. Påfølgende metabolisme av 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 blodplateresptorer, 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 ^{14}C -merket klopidogrel til 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 intermediære 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 tilsvarer fullt funksjonell metabolisme, mens CYP2C19*2 og CYP2C19*3 allelene er ikke-funksjonelle. CYP2C19*2 og CYP2C19*3 allelene står for majoriteten av alleler med redusert funksjon blant kaukasiske (85 %) og asiatiske (99 %) "poor metabolisers". Andre alleler forbundet med fraværende eller redusert metabolisme er mindre vanlig og inkluderer CYP2C19*4, *5, *6, *7 og *8. En pasient med status "poor metaboliser" vil ha to ikke-funksjonelle alleler som definert over. Publiserte forekomster for "poor" CYP2C19 metaboliserende genotyper er ca. 2 % for kaukasiere, 4 % for svarte og 14 % for kinesere. Tester for bestemmelse av en pasients CYP2C19-genotype finnes.

En crossover-studie med 40 friske deltakere, 10 i hver av de 4 CYP2C19 metaboliserer-gruppene ("ultrarapid", "extensive", "intermediate" og "poor") evaluerte farmakokinetikk og antiblodplaterespons med 300 mg etterfulgt av 75 mg/dag og 600 mg etterfulgt av 150 mg/dag, hver dag i totalt 5 dager ("steady state"). Ingen vesentlige forskjeller i eksponering for aktiv metabolitt og gjennomsnittlig hemming av blodplateaggregering (IPA) ble observert mellom "ultrarapid", "extensive" og "intermediate" metaboliserere. Hos "poor metabolisers" var eksponering for aktiv metabolitt redusert med 63-71 % sammenlignet med "extensive metabolisers". Ved 300 mg/75 mg doseringsregimet var antiblodplateresponsen redusert i "poor metabolisers" med gjennomsnittlig IPA (5 μ M ADP) på 24 % (24 timer) og 37 % (dag 5), sammenlignet med IPA på 39 % (24 timer) og 58 % (dag 5) hos "extensive metabolisers" og 37 % (24 timer) og 60 % (dag 5) hos "intermediate metabolisers". Når "poor metabolisers" fulgte 600 mg/150 mg-regimet var eksponering for aktiv metabolitt høyere enn ved 300 mg/75 mg-regimet. I tillegg var IPA 32 % (24 timer) og 61 % (dag 5), noe som var høyere enn når "poor

metabolisers" fulgte 300 mg/75 mg-regimet, og var lik de andre CYP2C19-metaboliserergruppene når disse fulgte 300 mg/75 mg-regimet. Et passende doseringsregime for denne pasientpopulasjonen har ikke blitt etablert i kliniske utfallsstudier.

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

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

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

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

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

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

Spesielle grupper

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

Nedsatt nyrefunksjon

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

Nedsatt leverfunksjon

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

Etnisitet

Prevalens av CYP2C19 alleler som 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 ble det oftest sett leverforandringer. Dette ble observert ved doser som representerer minst 25 ganger eksponering hos menneske ved klinisk dosering 75 mg daglig og var en konsekvens av påvirkning av leverenzymmer. Klopidogrel i terapeutiske doser ga ingen effekt på leverenzymmer hos mennesker.

Meget høye doser av klopidogrel viste også dårlig gastrointestinal toleranse (gastritt, erosjonsskader og/eller oppkast) hos rotte og ape.

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

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

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Kjerne:

Mannitol (E421)

Makrogol 6000

Cellulose, mikrokrySTALLINSK

Ricinusolje, hydrogenert

Lavsubstituert hydroksypropylcellulose

Drasjelag:

Hypromellose (E464)

Laktose monohydrat

Triacetin (E1518)

Titandioksid (E171)

Jernoksid, rød (E172)

Poleringsmiddel:

Karnaubavoks

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

I PVC/PVDC/aluminium blister: Oppbevares ved høyst 30 °C.

I aluminiumsbliester: Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Iscover 75 mg filmdrasjerte tabletter

PVC/PVDC/aluminium blister eller aluminiumsbliester og eske av papp med 7, 14, 28, 30, 84, 90 eller 100 filmdrasjerte tabletter.

PVC/PVDC/aluminium eller aluminium perforert en-dose blister og eske av papp med 50x1 filmdrasjerte tabletter.

Iscover 300 mg filmdrasjerte tabletter

Aluminiumsbliester, perforert, endose, i ytterkartong av papp med 4 x 1, 30 x 1 eller 100 x 1 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
75008 Paris
Frankrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

Iscover 75 mg filmdrasjerte tabletter

EU/1/98/070/001 - Kartonger á 28 filmdrasjerte tabletter i PVC/PVDC/aluminiumbliester
EU/1/98/070/002 - Kartonger á 50x1 filmdrasjerte tabletter i PVC/PVDC/aluminiumbliester
EU/1/98/070/003 - Kartonger á 84 filmdrasjerte tabletter i PVC/PVDC/aluminiumbliester
EU/1/98/070/004 - Kartonger á 100 filmdrasjerte tabletter i PVC/PVDC/aluminiumbliester
EU/1/98/070/005 - Kartonger á 30 filmdrasjerte tabletter i PVC/PVDC/aluminiumbliester
EU/1/98/070/006 - Kartonger á 90 filmdrasjerte tabletter i PVC/PVDC/aluminium blister
EU/1/98/070/007 - Kartonger á 14 filmdrasjerte tabletter i PVC/PVDC/aluminium blister

EU/1/98/070/011 - Kartonger á 7 filmdrasjerte tabletter i PVC/PVDC/aluminium blister

EU/1/98/070/013 - Esker á 28 filmdrasjerte tabletter i aluminiumbliester
EU/1/98/070/014 - Esker á 50x1 filmdrasjerte tabletter i aluminiumbliester
EU/1/98/070/015 - Esker á 84 filmdrasjerte tabletter i aluminiumbliester
EU/1/98/070/016 - Esker á 100 filmdrasjerte tabletter i aluminiumbliester
EU/1/98/070/017 - Esker á 30 filmdrasjerte tabletter i aluminiumbliester
EU/1/98/070/018 - Esker á 90 filmdrasjerte tabletter i aluminiumbliester
EU/1/98/070/019 - Esker á 14 filmdrasjerte tabletter i aluminiumbliester
EU/1/98/070/020 - Esker á 7 filmdrasjerte tabletter i aluminiumbliester

Iscover 300 mg filmdrasjerte tablett

EU/1/98/070/008 - Kartonger á 4 x 1 filmdrasjerte tablett i perforert endose aluminiumblister

EU/1/98/070/009 - Kartonger á 30 x 1 filmdrasjerte tablett i perforert endose aluminiumblister

EU/1/98/070/010 - Kartonger á 100 x 1 filmdrasjerte tablett i perforert endose aluminiumblister

EU/1/98/070/012 - Kartonger á 10 x 1 filmdrasjerte tablett i perforert endose aluminiumblister

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første MT: 15. juli 1998

Dato for siste fornyelse: 15. juli 2008

10. OPPDATERINGSDATO

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 ANSVARLIGFOR 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 tilvirker ansvarlig for batch release

- Iscover 75 mg filmdrasjerte tablett

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

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

Sanofi-Synthelabo Limited
Edgefield Avenue
Fawdon
Newcastle Upon Tyne NE3 3TT - UK
Storbritannia

Sanofi S.p.A.
Strada Statale 17, Km 22
67019 Scoppito (AQ) – Italia

- Iscover 300 mg filmdrasjerte tablett

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

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

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

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

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Ikke relevant.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Iscover 75 mg filmdrasjerte tablett
klopidogrel

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder:
75 mg klopidogrel (som hydrogensulfat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

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

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

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

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(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

Utløpsdato {MM/ÅÅÅÅ}

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C (for PVC/PVDC/aluminiumblister)
Eller Ingen spesielle oppbevaringsbetingelser (for aluminiumblister)

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
75008 Paris
Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/98/070/001 28 filmdrasjerte tablett i PVC/PVDC/aluminiumblister
EU/1/98/070/002 50x1 filmdrasjerte tablett i PVC/PVDC/aluminiumblister
EU/1/98/070/003 84 filmdrasjerte tablett i PVC/PVDC/aluminiumblister
EU/1/98/070/004 100 filmdrasjerte tablett i PVC/PVDC/aluminiumblister
EU/1/98/070/005 30 filmdrasjerte tablett i PVC/PVDC/aluminiumblister
EU/1/98/070/006 90 filmdrasjerte tablett i PVC/PVDC/aluminiumblister
EU/1/98/070/007 14 filmdrasjerte tablett i PVC/PVDC/aluminiumblister
EU/1/98/070/011 7 filmdrasjerte tablett i PVC/PVDC/aluminiumblister
EU/1/98/070/013 28 filmdrasjerte tablett i aluminiumblister
EU/1/98/070/014 50x1 filmdrasjerte tablett i aluminiumblister
EU/1/98/070/015 84 filmdrasjerte tablett i aluminiumblister
EU/1/98/070/016 100 filmdrasjerte tablett i aluminiumblister
EU/1/98/070/017 30 filmdrasjerte tablett i aluminiumblister
EU/1/98/070/018 90 filmdrasjerte tablett i aluminiumblister
EU/1/98/070/019 14 filmdrasjerte tablett i aluminiumblister
EU/1/98/070/020 7 filmdrasjerte tablett i aluminiumblister

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Iscover 75 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

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

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)
(BLISTER á 7, 14, 28 eller 84 tabletter)**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Iscover 75 mg filmdrasjerte tabletter
klopidogrel

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

sanofi-aventis groupe

3. UTLØPSDATO

Utløpsdato {MM/ÅÅÅÅ}

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. ANNET

Ukedager

Man
Tir
Ons
Tor
Fre
Lør
Søn

Uke 1

Uke 2 (pakninger á 14, 28 og 84 tabletter)
Uke 3 (pakninger á 28 og 84 tabletter)
Uke 4 (pakninger á 28 og 84 tabletter)

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER) (BLISTER á 30, 50x1, 90 eller 100 tablett)**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Iscover 75 mg filmdrasjerte tablett
klopidogrel

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

sanofi-aventis groupe

3. UTLØPSDATO

Utløpsdato {MM/ÅÅÅÅ}

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. ANNET

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Iscover 300 mg filmdrasjerte tabletter
klopidogrel

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder: 300 mg klopidogrel (som hydrogensulfat)

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: laktose og hydrogenert ricinusolje. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

4x1 filmdrasjerte tabletter
30x1 filmdrasjerte tabletter
100x1 filmdrasjerte tabletter
10x1 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(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

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
75008 Paris
Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/98/070/008 4x1 filmdrasjerte tablettar i perforert endoseblisterpakning av aluminium
EU/1/98/070/009 30x1 filmdrasjerte tablettar i perforert endoseblisterpakning av aluminium
EU/1/98/070/010 100x1 filmdrasjerte tablettar i perforert endoseblisterpakning av aluminium
EU/1/98/070/012 10x1 filmdrasjerte tablettar i perforert endoseblisterpakning av aluminium

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Iscover 300 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

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

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)
(BLISTER á 4x1, 10x1, 30x1 eller 100x1 tabletter)**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Iscover 300 mg filmdrasjerte tabletter
klopidogrel

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

sanofi-aventis groupe

3. UTLØPSDATO

Utløpsdato

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

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

1. Hva Iscover er og hva det brukes mot

Iscover 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 trombosering).

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

Du har fått forskrevet Iscover 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 hjerneinfarkt 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 nye dannelsen av nye blodpropper og som hindrer vekst av allerede eksisterende blodpropper. Du skal ha blitt fortalt at orale antikoagulantia er mer effektive enn acetylsalisylsyre eller kombinasjonen Iscover pluss acetylsalisylsyre mot denne sykdommen. Legen kan ha forskrevet Iscover 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 Iscover

Bruk ikke Iscover:

- Hvis du er allergisk (overfølsom) overfor klopido-rel 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 Iscover.

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.

Når du tar Iscover:

- 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 pkt. 4 "Mulige bivirkninger").
- hvis du skjærer deg eller skades, kan det ta lenger tid enn vanlig før du slutter å blø. Grunnen til det er måten 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 pkt. 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 Iscover:

Rådfør deg med lege eller dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Visse andre legemidler kan innvirke på effekten av Iscover 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-steroid 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 Iscover i kombinasjon med acetylsalisylsyre, et stoff som finnes i mange smertestillende og febernedsettende legemidler. Tilfeldig bruk av acetylsalisylsyre (ikke mer enn 1000 mg i løpet av 24 timer) vil vanligvis ikke gi problemer, men langtidsbruk i andre situasjoner bør diskuteres med legen din.

Inntak av Iscover sammen med mat og drikke

Iscover kan tas med eller uten mat.

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

Du bør ikke amme når du tar Iscover

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:

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

Iscover inneholder laktose.

Hvis legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor enkelte typer sukker (f.eks. laktose), ta kontakt med legen din før du bruker denne medisinen.

Iscover inneholder også hydrogenert ricinusolje.

Dette kan forårsake magebesvær eller diaré.

3. Hvordan du bruker Iscover

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

Den anbefalte dosen, også for pasienter med hjerteflimmer (uregelmessig hjerterytme), er én 75 mg tablett Iscover 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 Iscover (1 tablett á 300 mg eller 4 tabletter á 75 mg) en gang. Deretter er den anbefalte dosen en 75 mg tablett én gang daglig som beskrevet over.

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

Dersom du tar for mye av Iscover

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

Dersom du har glemt å ta Iscover

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.

På pakningene med 7, 14, 28 og 84 tabletter kan du kontrollere hvilken dag du sist tok en tablett ved å se på kalendermerkingen på blisterbrettet.

Dersom du avbryter behandling med Iscover

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 pkt. 2 "Advarsler og forsiktighetsregler").
- Hevelse i munnen eller hudlidelser som utslett, kløe og blemmer i huden. Dette kan være tegn på en allergisk reaksjon.

Den vanligst rapporterte bivirkningen med Iscover 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 Iscover

Hvis du skjærer deg eller skades, 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, f.eks. hvis du skjærer deg under barbering, er det vanligvis ingen fare. Men er du bekymret over blødningen din, bør du raskt snakke med legen din (se pkt. 2 "Advarsler og forsiktighetsregler").

Andre bivirkningene som er rapportert med Iscover inkluderer:

Vanlige bivirkninger (kan oppstå hos opptil 1 av 10 personer):
Diaré, magesmerter, fordøyelsesbesvær eller halsbrann.

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

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

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

Vertigo, forstørrede bryster hos menn.

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

Gulsott; 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; hudblærer; hudallergi; sårhet i munnen (stomatitt); lavere blodtrykk; forvirring; hallusinasjoner; leddsmerter; muskelsmerter; forandret opplevelse av hvordan mat smaker eller tap av smakssans.

Bivirkninger med ukjent frekvens (frekvensen kan ikke fastslås ut fra 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 Iscover

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

Oppbevaringsbetingelsene er angitt på esken.

Hvis Iscover leveres i PVC/PVDC/aluminium blister så skal den oppbevares ved høyst 30 °C.

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

Bruk ikke dette legemidlet hvis du ser 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 Iscover

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

Andre innholdsstoffer er (se avsnitt 2 «Iscover inneholder laktose» og «Iscover inneholder hydrogenert ricinusolje»):

- Tablettkjerne: mannitol (E421), hydrogenert ricinusolje, mikrokrystallinsk cellulose, makrogol 6000 og lavsubstituert hydroksypropylcellulose,
- Drasjering: laktose monohydrat (melkesukker), hypromellose (E464), triacetin (E1518), rødt jernoksid (E172) og titandioksid (E171)
- Poleringsmiddel: karnaubavoks

Hvordan Iscover ser ut og innholdet i pakningen

Iscover 75 mg filmdrasjerte tabletter er runde, bikonvekse, rosa og har gravert tallet 75 på den ene siden og 1171 på den andre siden. Iscover leveres i pappkartonger med

- 7, 14, 28, 30, 84, 90 og 100 tabletter i PVC/PVDC/aluminiumsbliester eller aluminiumsbliester.
- 50x1 tabletter i perforert endosebliester av PVC/PVDC/aluminium eller aluminium.

Ikke alle pakningsstørrelser er pålagt markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen:

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
75008 Paris
Frankrike

Tilvirkere:

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, Storbritannia
eller

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

Sanofi S.p.A.
Strada Statale 17, Km 22
67019 Scoppito (AQ) – Italia

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

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

UAB «SANOFI-AVENTIS LIETUVA»
Tel: +370 5 2755224

България

SANOFI BULAGRIA EOOD
Тел: +359 (0)2 970 53 00

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

sanofi-aventis Denmark A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Eesti

sanofi-aventis Estonia OÜ
Tel: +372 627 3488

Ελλάδα

sanofi-aventis AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France

sanofi-aventis France
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

sanofi-aventis Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 600 34 00

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.p.A.
Tel: 800.536 389

Κύπρος

sanofi-aventis Cyprus Ltd.
Τηλ: +357 22 871600

Latvija

sanofi-aventis Latvia SIA
Tel: +371 67 33 24 51

Malta

Sanofi Malta Ltd.
Tel: +356 21493022

Nederland

sanofi-aventis Netherlands B.V.
Tel: +31 (0)182 557 755

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

sanofi-aventis d.o.o.
Tel: +386 1 560 48 00

Slovenská republika

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 33 100 100

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom

Sanofi
Tel: +44 (0) 845 372 7101

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

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

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren
Iscover 300 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 Iscover er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Iscover
3. Hvordan du bruker Iscover
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Iscover
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Iscover er og hva det brukes mot

Iscover 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 trombosering).

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

Du har fått forskrevet Iscover 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 hjerneinfarkt 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 nye dannelsen av nye blodpropper og som hindrer vekst av allerede eksisterende blodpropper. Du skal ha blitt fortalt at orale antikoagulantia er mer effektive enn acetylsalisylsyre eller kombinasjonen Iscover pluss acetylsalisylsyre mot denne sykdommen. Legen kan ha forskrevet Iscover 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 Iscover

Bruk ikke Iscover

- Hvis du er allergisk (overfølsom) 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 Iscover.

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.

Når du tar Iscover:

- 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 pkt. 4 "Mulige bivirkninger").
- hvis du skjærer deg eller skades, kan det ta lenger tid enn vanlig før du slutter å blø. Grunnen til det er måten 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 pkt. 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 Iscover:

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 Iscover og omvendt.

Du bør spesielt fortelle legen din hvis du bruker:

- Legemidler som kan øke blødningsrisiko, som:
 - 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,
 - tiklopidin, et annet legemiddel som hemmer blodplateaggregasjonen,
 - moklobemid, legemiddel mot depresjon,
 - repaglinid, et legemiddel mot diabetes,
 - paklitaksel, et legemiddel brukt i behandling av kreft.

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

Inntak av Iscover sammen med mat og drikke

Iscover kan tas med eller uten mat.

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 Iscover, ta umiddelbart kontakt med legen din, siden det ikke er anbefalt å ta klopidogrel når du er gravid.

Du bør ikke amme når du tar Iscover.

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:

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

Iscover inneholder laktose.

Hvis legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor enkelte typer sukker (f.eks. laktose), ta kontakt med legen din før du bruker denne medisinen.

Iscover inneholder også hydrogenert ricinusolje

Dette kan forårsake magebesvær eller diaré.

3. Hvordan du bruker Iscover

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

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

Hvis du har hatt sterke bryst smerter (ustabil angina eller hjerteinfarkt), kan legen din starte behandlingen med å gi deg 300 mg Iscover (1 tablett á 300 mg eller 4 tabletter á 75 mg) en gang. Deretter er den anbefalte dosen én 75 mg tablett en gang daglig som beskrevet over.

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

Dersom du tar for mye av Iscover

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

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 Iscover er blødning. Blødningen kan være i form av mage- eller tarmlblødninger, 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 Iscover

Hvis du skjærer deg eller skades, 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, f.eks. hvis du skjærer deg under barbering, er det vanligvis ingen fare. Men er du bekymret over blødningen din, bør du raskt snakke med legen din (se avsnitt 2 "Advarsler og forsiktighetsregler").

Andre bivirkninger som er rapportert med Iscover inkluderer:

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

Diaré, magesmerter, fordøyelsesbesvær eller halsbrann.

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

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

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

Vertigo, forstørrede bryster hos menn.

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

Gulsott; 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 ukjent frekvens (frekvensen kan ikke fastslås ut fra 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 Iscover

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og på blisteret etter EXP.

Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser

Bruk ikke dette legemidlet hvis du ser 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 Iscover

Virkestoff er klopidogrel. Hver tablett inneholder 300 mg klopidogrel (som hydrogensulfat).

Andre innholdsstoffer er (se avsnitt 2 «Iscover inneholder laktose» og «Iscover inneholder hydrogenert ricinusolje»):

- Tablettkjerne: mannitol (E421), hydrogenert ricinusolje, mikrokrystallinsk cellulose, makrogol 6000 og lavsubstituert hydroksypropylcellulose,
- Drasjering: laktose monohydrat (melkesukker), hypromellose (E464), triacetin (E1518), rødt jernoksid (E172) og titandioksid (E171)
- Poleringsmiddel: karnaubavoks

Hvordan Iscover ser ut og innholdet i pakningen

Iscover 300 mg filmdrasjerte tabletter er avlange, rosa og har gravert tallet '300' på den ene siden og '1332' på den andre siden. Iscover leveres i pappkartonger med 4x1, 10x1, 30x1 og 100x1 tabletter i perforerte en-dose aluminiumsbliker. Ikke alle pakningsstørrelser er pålagt markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen:

sanofi-aventis groupe

54, rue La Boétie

75008 Paris

Frankrike

Tilvirker:

Sanofi Winthrop Industrie

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

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

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

UAB «SANOFI-AVENTIS LIETUVA»

Tel: +370 5 2755224

България

SANOFI-BULGARIA EOOD

Тел: +359 (0)2 970 53 00

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.

Tel: +420 233 086 111

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.

Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

sanofi-aventis Denmark A/S

Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

Sanofi Malta Ltd.

Tel: +356 21493022

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel: 0800 52 52 010

Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Nederland

sanofi-aventis Netherlands B.V.

Tel: +31 (0)182 557 755

Eesti

sanofi-aventis Estonia OÜ

Tel: +372 627 3488

Norge

sanofi-aventis Norge AS

Tlf: +47 67 10 71 00

Ελλάδα

sanofi-aventis AEBE

Τηλ: +30 210 900 16 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH

Tel: +43 1 80 185 – 0

España

sanofi-aventis, S.A.

Tel: +34 93 485 94 00

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.

Tel: +48 22 280 00 00

France

sanofi-aventis France

Tél: 0 800 222 555

Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 35 89 400

Hrvatska

sanofi-aventis Croatia d.o.o.

Tel: +385 1 600 34 00

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.p.A.

Tel: 800.536 389

Κύπρος

sanofi-aventis Cyprus Ltd.

Τηλ: +357 22 871600

Latvija

sanofi-aventis Latvia SIA

Tel: +371 67 33 24 51

România

Sanofi Romania SRL

Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

sanofi-aventis d.o.o.

Tel: +386 1 560 48 00

Slovenská republika

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 33 100 100

Suomi/Finland

Sanofi Oy

Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB

Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom

Sanofi

Tel: +44 (0) 845 372 7101

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

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