

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/75 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

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

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 102,6 mg laktose (som laktosemonohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjert tablett (tablett).

Gul, filmdrasjert kapselformet tablett. Tablettene har en lengde på 14,0 mm og en bredde på 6,8 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva er indisert for forebyggende behandling av aterotrombotiske hendelser hos voksne pasienter som allerede tar både klopidogrel og acetylsalisylsyre (ASA). Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva er et fast dosert kombinasjonslegemiddel for fortsettelse av behandling ved:

- Akutt koronarsyndrom uten ST-segment-elevasjon (ustabil angina eller hjerteinfarkt uten Q-takk), inkludert pasienter med innlagt stent etter perkutan koronar intervensjon
- Akutt hjerteinfarkt med ST-segment-elevasjon til pasienter med behov for medisinsk trombolytisk behandling.

For ytterligere informasjon henvises til pkt. 5.1.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

- Voksne og eldre

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva skal gis som én enkelt daglig dose på 75 mg/75 mg.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva tas etter at behandlingen er startet opp med klopidogrel og ASA gitt separat.

- *Hos pasienter med akutt koronarsyndrom uten ST-segment-elevasjon* (ustabil angina eller hjerteinfarkt uten Q-takk): 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). Dersom behandlingen med kombinasjonen klopidogrel/acetylsalisylsyre avsluttes, kan pasientene ha fordel av å fortsette med ett legemiddel som hemmer blodplateaggregasjonen.
- *Hos pasienter med akutt hjerteinfarkt med ST-segment-elevasjon*: Behandling 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). Dersom behandlingen med kombinasjonen klopidogrel/acetylsalisylsyre avsluttes, kan pasientene ha fordel av å fortsette med ett legemiddel som hemmer blodplateaggregasjonen.

Hvis en dose glemmes:

- Innen mindre enn 12 timer etter normalt doseringstidspunkt: pasienten bør ta dosen straks, og så ta neste dose til vanlig tid.
- Etter mer enn 12 timer etter normalt doseringstidspunkt: pasienten bør ta neste dose til vanlig tid og bør ikke doble dosen.
- **Pediatrisk populasjon**
Sikkerhet og effekt av klopido­gre­l/ace­tyl­sa­li­sy­le er ikke fastslått hos barn og ungdom under 18 år. Kombinasjonen klopido­gre­l/ace­tyl­sa­li­sy­le er ikke anbefalt i denne gruppen.
- **Nedsatt nyrefunksjon**
Kombinasjonen klopido­gre­l/ace­tyl­sa­li­sy­le skal ikke brukes av pasienter med sterkt nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.3). Det er begrenset klinisk erfaring hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4). Kombinasjonen klopido­gre­l/ace­tyl­sa­li­sy­le skal derfor brukes med forsiktighet hos disse pasientene.
- **Nedsatt leverfunksjon**
Kombinasjonen klopido­gre­l/ace­tyl­sa­li­sy­le skal ikke brukes av pasienter med sterkt nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3). Det er begrenset klinisk erfaring hos pasienter med moderat leversykdom som kan ha blødningstendens (se pkt. 4.4). Kombinasjonen klopido­gre­l/ace­tyl­sa­li­sy­le skal derfor brukes med forsiktighet hos disse pasientene.

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

Kan tas med eller uten mat.

4.3 Kontraindikasjoner

Begge virkestoffene medfører at Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva er kontraindisert ved:

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

Innhold av ASA medfører at legemidlet også er kontraindisert ved:

- Overfølsomhet for ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs) og hos pasienter med astma, rhinitt og nesepolypper. Pasienter med allerede eksisterende mastocytose, som kan utvikle alvorlige hypersensitivitetsreaksjoner ved bruk av acetylsalicylsyre (inkl. sirkulatorisk sjokk med flushing, hypotensjon, takykardi og oppkast).
- Sterkt nedsatt nyrefunksjon.
- Svangerskapets tredje trimester (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Blødning og hematologiske lidelser

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). Siden preparatet inneholder to platehemmere bør kombinasjonen klopido­gre­l/ace­tyl­sa­li­sy­le 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 andre NSAIDs, inkludert COX-2-hemmere, heparin, glykoprotein IIb/IIIa-hemmere, selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI) eller trombololytika. Pasientene bør følges nøye med hensyn til tegn på blødning, inkludert okkult blødning, spesielt under de første behandlingsukene, og/eller etter invasive kardiologiske prosedyrer eller kirurgi. På grunn av økt blødningsintensitet, anbefales ikke samtidig behandling med kombinasjonen klopido­gre­l/ace­tyl­sa­li­sy­le og orale antikoagulantia (se pkt. 4.5).

Pasienter skal informere leger og tannleger om at de bruker kombinasjonen klopido­grel/acetylsalisylsyre før eventuell kirurgi planlegges og før de begynner på nye legemidler. Når elektiv kirurgi vurderes, skal behovet for kombinasjonsbehandling mot blodplateaggregasjon vurderes og man skal se på muligheten for å bruke kun ett legemiddel mot blodplateaggregasjon. Hvis pasienter midlertidig må avbryte behandling mot blodplateaggregasjon, skal kombinasjonen klopido­grel/acetylsalisylsyre seponeres 7 dager før inngrepet.

Kombinasjonen klopido­grel/acetylsalisylsyre forlenger blødningstiden og bør brukes med forsiktighet hos pasienter som har lesjoner med blødningstendens (spesielt gastrointestinale og intraokulære).

Pasienter bør informeres om at det kan ta lenger tid enn normalt å stoppe blødninger når man bruker kombinasjonen klopido­grel/acetylsalisylsyre, og at de skal informere sin lege om enhver uvanlig blødning (lokasjon og varighet).

Trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP)

Meget sjeldne tilfeller av trombotisk trombocytopenisk 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 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/acetylsalisylsyre seponeres.

Nylig gjennomgått transitorisk iskemisk anfall eller slag

Hos pasienter som nylig har hatt transitorisk iskemisk anfall (TIA) eller slag, som har høy risiko for nye anfall, har det blitt vist at kombinasjonen av ASA og klopido­grel gir økning av større blødninger. Derfor bør denne kombinasjonen brukes med forsiktighet utenfor kliniske situasjoner hvor den er vist å være gunstig.

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 aktiviteten av 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).

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.

Forsiktighet bør utvises ved samtidig bruk av ASA

- Hos pasienter med astma eller allergi i sykdomshistorien, siden de har økt risiko for overfølsomhetsreaksjoner.

- Hos pasienter med urinsyregikt, siden lave doser av ASA øker konsentrasjonen av urinsyre.
- Hos barn under 18 år er det en mulig forbindelse mellom ASA og Reyes syndrom. Reyes syndrom er en meget sjelden sykdom som kan være dødelig.

Gastrointestinalt (GI)

Kombinasjonen klopido­grel/acetylsalisylsyre bør brukes med forsiktighet hos pasienter med tidligere peptisk ulcus eller gastroduodenal blødning eller mindre symptomer fra øvre GI-traktus, siden dette kan skyldes magesår som kan føre til mageblødning. GI-bivirkninger, inkludert magesmerter, halsbrann, kvalme, oppkast og GI-blødninger kan forekomme. Selv om mindre alvorlige symptomer fra GI, som dyspepsi, er vanlige og kan forekomme når som helst under behandling, bør leger være oppmerksomme på tegn på GI-sår og blødning, også i fravær av tidligere GI-symptomer. Pasienter må informeres om tegn og symptomer på GI-bivirkninger, og hva de må gjøre hvis de oppstår (se pkt. 4.8).

Hjelpetoffer

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer som galaktoseintoleranse, en spesiell form for arvet laktasemangel (Lapp lactase deficiency), eller glukose-galaktose malabsorpsjon, bør ikke bruke dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Orale antikoagulantia

På grunn av risiko for økt blødningsintensitet, anbefales ikke samtidig behandling med kombinasjonen klopido­grel/acetylsalisylsyre og orale 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

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

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 tilførsel av heparin hadde ingen effekt på klopido­grelindusert hemming av trombocyttaggregasjonen. En farmakodynamisk interaksjon mellom kombinasjonen klopido­grel/acetylsalisylsyre 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. Forekomsten av klinisk signifikant blødning var sammenlignbar med den som sees når trombolytika og heparin gis samtidig med ASA (se pkt. 4.8). Sikkerhet for samtidig bruk av kombinasjonen klopido­grel/acetylsalisylsyre og andre trombolytika er ikke endelig vist, dette bør derfor utføres med forsiktighet (se pkt. 4.4).

NSAIDs

I en klinisk studie med friske forsøkspersoner økte okkult gastrointestinalt blodtap ved samtidig tilførsel av klopido­grel og naproksen. Derfor er samtidig inntak av NSAIDs, inkludert COX-2-hemmere, ikke anbefalt (se pkt. 4.4).

Eksperimentelle data antyder at samtidig inntak av ibuprofen kan hemme effekten av lavdose ASA på blodplateaggregasjon. Disse dataene er imidlertid begrenset og usikkerheten knyttet til ekstrapolering av *ex vivo*-data til den kliniske situasjonen medfører at det ikke kan trekkes en sikker konklusjon for regelmessig bruk av ibuprofen. Ingen klinisk relevant effekt er ventet ved sporadisk bruk av ibuprofen (se pkt. 5.1).

SSRI

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

Annen samtidig behandling med klopido­grel

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 redusert nivå av den aktive metabolitten av klopido­grel. Klinisk relevans av denne interaksjonen er usikker. Som forsiktighetsregel skal samtidig bruk av sterke eller moderate CYP2C19-inhibitorer frarådes (se pkt. 4.4 og 5.2).

Legemidler som hemmer CYP2C19 inkluderer omeprazol og esomeprazol, fluvoksamin, fluoksetin, moklobemid, vorikonazol, flukonazol, tiklopidin, ciprofloksasin, cimetidin, karbamazepin, okskarbamazepin og kloramfenikol.

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, 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 magesyresekresjonen, som H₂-blokkere (bortsett fra cimetidin som er en hemmer av CYP2C19) og antacida, påvirker klopido­grels hemming av blodplateaggregasjonen.

Andre legemidler

En rekke kliniske studier er gjennomført for å undersøke mulighetene for farmakodynamiske og farmakokinetiske (FK) interaksjoner med klopido­grel og annen samtidig medisiner­ing. 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, eller østrogen.

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

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

Annen samtidig behandling med ASA

Interaksjoner med følgende legemidler er rapportert for ASA:

Urikosurikum (benzbromaron, probenecid, sulfinpyrazon)

Forsiktighet er nødvendig, siden ASA kan hemme effekten av urikosurikum via kompetitiv eliminasjon av urinsyre.

Metotreksat

Metotreksat i doser over 20 mg/uke bør brukes med forsiktighet sammen med kombinasjonen klopido­grel/acetylsalisylsyre grunnet tilstedeværelse av ASA som kan hemme renal utskillelse av metotreksat. Dette kan igjen føre til benmargstoksisitet.

Andre interaksjoner med ASA

Interaksjoner med høyere (anti-inflammatoriske) doser av ASA har vært rapportert for følgende legemidler: angiotensinkonvertasehemmere (ACE), acetazolamid, antiepileptika (fenytoin og valproinsyre), betablokkere, diuretika og perorale antidiabetika.

Andre interaksjoner med klopido­grel og ASA

Over 30 000 pasienter har vært inkludert i kliniske studier med klopido­grel i tillegg til ASA i vedlikeholdsdoser på 325 mg eller lavere, og har fått diverse legemidler samtidig, inkludert diuretika, betablokkere, ACE-hemmere, kalsiumantagonister, kolesterolsenkende legemidler, kardilaterende midler, antidiabetiske midler (inkludert insulin), antiepileptika, og GPIIb/IIIa-hemmere, uten at det ble vist klinisk signifikante ugunstige interaksjoner.

Bortsett fra den spesifikke informasjon om legemiddelinteraksjoner beskrevet over, har det ikke blitt utført interaksjonsstudier av kombinasjonen klopido­grel/acetylsalisylsyre og andre legemidler som vanligvis gis til pasienter med aterotrombotisk sykdom.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det finnes ingen kliniske data på eksponering for kombinasjonen klopido­grel/acetylsalisylsyre under graviditet. Kombinasjonen klopido­grel/acetylsalisylsyre bør ikke brukes i løpet av graviditetens to første trimestre med mindre den kliniske tilstanden til kvinnen krever behandling med klopido­grel/ASA.

Kombinasjonen klopido­grel/acetylsalisylsyre er kontraindisert i graviditetens tredje trimester grunnet innholdet av ASA.

Klopido­grel:

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

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

ASA:

Lave doser (opp til 100 mg/døgn):

Kliniske studier tyder på at doser opp til 100 mg/døgn ved begrenset obstetrisk bruk under spesiell overvåkning er trygt.

Doser på 100-500 mg/døgn:

Det er mangelfull klinisk erfaring knyttet til bruk av doser over 100 mg/døgn og opp til 500 mg/døgn. Derfor gjelder anbefalingene nedenfor for doser på 500 mg/døgn og oppover også for dette doseringsområdet.

Doser på 500 mg/døgn og oppover:

Hemming av prostaglandinsyntesen kan påvirke graviditet og/eller embryo-/fosterutvikling på en negativ måte. Data fra epidemiologiske studier antyder en økt risiko for spontanabort og for hjertemisdannelse og gastroschise etter bruk av hemmere av prostaglandinsyntesen tidlig i svangerskapet. Den totale risikoen for kardiovaskulær misdannelse økte fra mindre enn 1 % opp til ca.

1,5 %. Det er antatt at risikoen øker med dose og varighet av behandlingen. Administrering av hemmere av prostaglandinsyntesen i dyr har vist å resultere i reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Acetylsalisylsyre skal ikke gis inntil den 24. uken med amenoré (graviditetens 5. måned) hvis ikke absolutt nødvendig. Hvis acetylsalisylsyre brukes av en kvinne som prøver å bli gravid eller inntil den 24. uken med amenoré (graviditetens 5. måned), bør dosen være lav og varigheten av behandlingen så kort som mulig.

Fra begynnelsen av graviditetens sjette måned kan alle hemmere av prostaglandinsyntesen utsette:

- fosteret for:
 - hjerte-/lungetoksisitet (med prematur lukking av ductus arteriosus og pulmonal hypertensjon);
 - renal dysfunksjon som kan utvikle seg til nyresvikt med oligohydramnion;
- moren og den nyfødte, ved endt graviditet:
 - mulig forlengelse av blødningstid og hemming av blodplateaggregasjon som kan oppstå selv ved veldig lave doser;
 - hemming av livmorkontraksjoner som kan resultere i forsinket eller forlenget fødsel.

Amming

Det er ukjent om klopido­grel utskilles i human morsmelk. Dyrestudier har vist utskillelse av klopido­grel i morsmelk. Det er kjent at ASA utskilles i begrenset mengde i human melk. Amming skal opphøre under behandling med kombinasjonen klopido­grel/acetylsalisylsyre.

Fertilitet

Man har ingen fertilitetsdata for kombinasjonen klopido­grel/acetylsalisylsyre. Klopido­grel er ikke vist å påvirke fertiliteten i dyrestudier. Det er ukjent om ASA påvirker fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 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 42.000 pasienter som har deltatt i kliniske studier, inkludert over 30.000 pasienter behandlet med klopido­grel og ASA, og over 9.000 er behandlet i ett år eller mer. Klinisk relevante bivirkninger observert i fire store studier, studien CAPRIE (en studie som sammenlignet klopido­grel alene med ASA), og studiene CURE, CLARITY og COMMIT (studier som sammenligner klopido­grel og ASA med ASA alene) er beskrevet nedenfor. Samlet var klopido­grel 75 mg/dag lik ASA 325 mg/dag i CAPRIE, uavhengig av alder, kjønn og etnisitet. I tillegg til erfaring fra kliniske studier er bivirkninger blitt spontant rapportert.

Blødninger er den vanligste bivirkningen som ble meldt både i kliniske studier og i bruk etter markedsføring; først og fremst i løpet av den første behandlingsmåneden.

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 + 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 + ASA, og 6,3 % for placebo + ASA.

I CLARITY var det en generell økning av blødninger i klopido­grel + ASA-gruppen i forhold til gruppen som fikk ASA alene. 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.

Tabellarisk liste over bivirkninger

Bivirkninger som enten oppstod med klopido­grel alene, med ASA alene* eller med klopido­grel i kombinasjon med ASA i kliniske studier eller ble rapportert spontant, er angitt under.

Frekvenskonvensjonen er: 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 ($< 1/10\,000$) eller ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver organklassegruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Organklasse	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne, ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Trombocytopeni, leukopeni, eosinofili	Nøytropeni, inkl. alvorlig nøytropeni	Trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP) (se pkt. 4.4), aplastisk anemi, pancytopeni, agranulocytose, alvorlig trombocytopeni, granulocytopeni, anemi, ervervet hemofili A
Forstyrrelser i immunsystemet				Anafylaktisk sjokk*, serumsykdom, anafylaktiske reaksjoner, forverring av symptomer på matallergi*, kryssreaktiv legemiddelhypersensitivitet mellom tienopyridiner (f. eks. tiklopidin, prasugrel) (se pkt. 4.4)*
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer				Hypoglykemi*, urinsyre­gikt* (se pkt. 4.4)
Psykiatriske lidelser				Hallusinasjoner, forvirring
Nevrologiske sykdommer		Intrakraniell blødning (noen tilfeller med fatal utgang), hodepine, parestesier, svimmelhet		Smaksforstyrrelser
Øyesykdommer		Blødning i øyet (konjunktival, okulær, retinal)		
Sykdommer i øre og labyrint			Vertigo	Hørselstap* eller tinnitus*
Karsykdommer	Hematom			Alvorlig blødning, blødning i operasjonssår,

Organklasse	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne, ikke kjent
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Neseblødning			vaskulitt, hypotensjon Blødning i luftveiene (blodige opphostinger, blødning i lungene), bronkospasme, interstitiell pneumoni, ikke-kardiogent pulmonært ødem ved kronisk bruk og i sammenheng med en hypersensitivitetsreaksjon på acetylsalisylsyre*, eosinofil pneumoni
Gastrointestinale sykdommer	Gastrointestinal blødning, diaré, abdominal smerte, dyspepsi	Magesår og duodenalsår, gastritt, oppkast, kvalme, forstoppelse, flatulens	Retroperitoneal blødning	Gastrointestinal og retroperitoneal blødning med fatalt utfall, pankreatitt, gastroduodenalt sår/perforering*, kolitt (inkludert ulcerøs eller lymfocytisk kolitt), øvre gastrointestinale symptomer* som gastralgi (se pkt. 4.4), stomatitt. Øvre gastrointestinale lidelser (øsofagitt, øsofagal sårdannelse, perforasjon, erosiv gastritt, erosiv duodenitt, gastroduodenal sårdannelse/perforasjon*); nedre gastrointestinale lidelser (sår i tynntarm [jejunum og ileum] og tykktarm [kolon og rektum], kolitt og tarmperforering)*, øvre gastrointestinale symptomer* som gastralgi (se pkt. 4.4), disse ASA-relaterte GI-bivirkningene kan både være eller ikke være assosiert med blødning, og kan inntreffe ved hvilken som helst dose acetylsalisylsyre, og hos pasienter med eller uten varselsymptomer eller tidligere alvorlige GI-hendelser*. Kolitt

Organklasse	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne, ikke kjent
				(inkludert ulcerøs eller lymfocytisk kolitt)
Sykdommer i lever og galleveier				Akutt leversvikt, leverskade, hovedsakelig hepatocellulær*, hepatitt, økning av leverenzymmer*, unormale leverfunksjonstester
Hud- og underhudssykdommer	Blåmerker	Utslett, pruritus, hudblødninger (purpura)		Bulløs dermatitt (toksisk epidermal nekrolyse, Stevens Johnson syndrome, erythema multiforme), angioødem, legemiddelindusert hypersensitivitetssyndrom, legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), erytematøst eller eksfoliativt utslett, urtikaria, eksem, lichen planus
Sykdommer i muskler og bindevev				Muskel-/skjelettblødninger (hemartrose), artritt, artralgi, myalgi
Sykdommer i nyre og urinveier		Hematuri		Akutt nedsatt nyrefunksjon (særlig hos pasienter med allerede nedsatt nyrefunksjon, hjertesvikt, nefrotisk syndrom eller samtidig behandling med diuretika)*, glomerulonefritt, økt kreatinin i blod
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Blødning ved stikksted			Feber
Undersøkelser		Forlenget blødningstid, nedgang i antall nøytrofile granulocytter, nedgang i antall trombocytter		

* Informasjon publisert i litteraturen for ASA (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

Det foreligger ingen informasjon om overdose med kombinasjonen klopido­grel/acet­ylsalisylsyre.

Klopido­grel: Overdose som følge av klopido­greladministrering kan føre til forlenget blødningstid og påfølgende blødningskomplikasjoner. Egnet terapi bør vurderes hvis blødning observeres. Intet antidot til den farmakologiske aktiviteten til klopido­grel er kjent. Hvis rask korrigering av den forlengede blødningstiden er påkrevet, kan trombocyttransfusjon motvirke effektene av klopido­grel.

ASA: Følgende symptomer er forbundet med moderat forgiftning: svimmelhet, hodepine, øresus, forvirring og gastrointestinale symptomer (kvalme, oppkast og magesmerter).

Ved alvorlig forgiftning oppstår alvorlig forstyrrelse av syre-basebalansen. Initial hyperventilering fører til respiratorisk alkalose. Dette resulterer i respiratorisk acidose pga. av suppresjon av respirasjonssenteret. En metabolsk acidose oppstår også pga. innhold av salisylater. Hos barn, spedbarn og småbarn ses dette ofte kun i et sent stadium av forgiftningen. Vanligvis vil de allerede ha nådd acidosestadiet.

Følgende symptomer kan også oppstå: hypertermi og svetting, som fører til dehydrering, rastløshet, kramper, hallusinasjoner og hypoglykemi. Depresjon av nervesystemet kan føre til koma, kardiovaskulær kollaps og respirasjonsstans. Den dødelige dosen av acet­ylsalisylsyre er 25-30 g. Salisylatkonsentrasjoner i plasma over 300 mg/L (1,67 mmol/L) tyder på forgiftning.

Ikke-kardiogent pulmonært ødem kan inntreffe med akutt og kronisk overdose av acet­ylsalisylsyre (se pkt. 4.8).

Om en toksisk dose er svelget, er sykehusinnleggelse nødvendig. Ved moderat forgiftning kan man forsøke å fremkalle brekninger; hvis dette ikke går, er skylling av magesekk indisert. Aktivt kull (adsorbent) og natriumsulfat (laksativum) gis. Alkalisering av urin (250 mmol natriumbikarbonat i 3 timer) under monitorering av pH i urin er indisert. Hemodialyse er foretrukket behandling ved alvorlig forgiftning. Andre tegn på forgiftning behandles symptomatisk.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Hemmere av blodplateaggregasjon, eksklusiv heparin, ATC-kode: B01AC30.

Virkningsmekanisme

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

Acetylsalisylsyre hemmer trombocyttaggregasjonen ved irreversibel hemming av prostaglandin­syklooxygenase og hemmer derved dannelsen av tromboksan A₂, som er en indu­ser av trombocyttaggregasjon og vasokonstriksjon. Denne effekten varer gjennom trombocyt­tenes levetid.

Eksperimentelle data tyder på at ibuprofen gitt samtidig kan hemme effekten som lave doser ASA har på blodplateaggregasjonen. I en studie hvor en enkelt dose på 400 mg ibuprofen ble gitt innen 8 timer før eller innen 30 minutter etter at en 81 mg ASA-tablett med umiddelbar friset­ting ble gitt, hadde ASA nedsatt effekt på dannelsen av tromboksan eller blodplateaggregasjonen. Begrensningene til disse dataene og usikkerhetene omkring ekstrapolering av *ex vivo*-data til en klinisk situasjon innebærer imidlertid at ingen sikker konklusjon kan trekkes vedrørende regelmessig bruk av ibuprofen. Ingen klinisk relevant effekt er ventet ved sporadisk bruk av ibuprofen.

Klinisk effekt og sikkerhet

Sikkerhet og effekt av klopido­grel + ASA er undersøkt i 3 dobbeltblinde studier med over 61900 pasienter: CURE-, CLARITY- og COMMIT-studiene hvor klopido­grel + ASA sammenlignes med ASA alene, begge legemidlene gitt i kombinasjon med annen standardbehandling.

I CURE-studien ble det inkludert 12562 pasienter med akutt koronarsyndrom uten ST-segmente­ve­lasjon (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=6259) i tillegg til ASA (75-325 mg/dag) eller ASA alene (N=6303), (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 + ASA-gruppen og gruppen som fikk ASA alene ble ikke signifikant påvirket av samtidig heparinbehandling.

Antall pasienter med primært endepunkt [kardiovaskulær død, hjerteinfarkt, eller hjerneslag] var 582 (9,3 %) i klopido­grel + ASA-gruppen og 719 (11,4 %) i gruppen som fikk ASA, noe som gir en 20 % relativ risikoreduksjon (RRR) (95 % KI av 10-28 %. $p=0,00009$) for klopido­grel + ASA-gruppen [17 % relativ risikoreduksjon når pasientene ble konservativt behandlet, 29 % når pasientene gjennomgikk perkutan transluminal angioplastikk (PTA) (med eller uten stent), og 10 % når de gjennomgikk aortokoronart bypass. 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 ko-primært endepunkt (kardiovaskulær død, hjerteinfarkt, hjerneslag eller refraktær iskemi) var 1035 (16,5 %) i klopido­grel + ASA-gruppen og 1187 (18,8 %) i ASA-

gruppen, noe som gir en relativ risikoreduksjon på 14 % (95 % KI av 6 –21 %. $p=0,0005$) for klopido­grel + ASA-gruppen. Denne fordel­en kan hovedsakelig tilskrives den statistisk signifikante reduksjonen i forekomst av hjerteinfarkt [287 (4,6 %) i klopido­grel + ASA-gruppen og 363 (5,8 %) i ASA-gruppen]. Det var ingen observert effekt på forekomsten av ny sykehusinnleggelse grunnet ustabil angina.

Resultatene fra populasjoner med ulike karakteristika (f.eks. ustabil angina eller hjerteinfarkt uten Q-takk, høy eller lavrisikogruppe, diabetes, behov for revaskularisering, alder, kjønn etc.) tilsvarte resultatene i den primære analysen. Spesielt i en post-hoc-analyse av 2172 pasienter (17 % av den totale CURE-populasjonen) som fikk innlagt stent (Stent-CURE), viste dataene at klopido­grel sammenlignet med placebo, gir en signifikant RRR på 26,2 % til støtte for klopido­grel for det ko-primære endepunktet (kardiovaskulær død, hjerteinfarkt, eller hjerneslag) og også en signifikant RRR på 23,9 % for det andre ko-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.

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, $n=1752$) + ASA eller ASA alene ($n=1739$), (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 klopido­grel + ASA-gruppen og 21,7 % i gruppen som fikk ASA alene 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 fordel­en var konsistent på tvers av alle forhåndsangitte subgrupper inkludert pasienters alder og kjønn, lokalisering av infarkt­et 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, $n=22\ 961$) + ASA (162 mg/dag) eller ASA alene (162 mg/dag) ($n=22\ 891$) i kombinasjon med ASA (162 mg/dag) i 28 dager eller inntil utskrivning fra sykehuset. De 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 fikk fibrinolytika.

Klopido­grel + ASA 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 fordel­en var konsistent på tvers av alder, kjønn, og med eller uten fibrinolytika og ble observert så tidlig som 24 timer.

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har frafalt kravet om å sende inn resultater fra studier med kombinasjonen klopido­grel/acetylsalisylsyre i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandling av koronar aterosklerose (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Klopidogrel:

Absorpsjon

Etter enkelte og gjentatte orale doser med 75 mg daglig absorberes klopidogrel raskt. Gjennomsnittlige maksimalnivåer av uforandret klopidogrel (omtrent 2,2-2,5 ng/ml etter en enkelt dose på 75 mg) ble nådd omtrent 45 minutter etter doseringen. Minst 50 % absorberes, basert på urinutskillelse av klopidogrels metabolitter.

Distribusjon

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

Biotransformasjon

Klopidogrel gjennomgår omfattende metabolisme i leveren. *In vitro* og *in vivo* blir klopidogrel metabolisert via to hovedveier: én er mediert av esteraser og fører til hydrolyse til det inaktive karboksylsyrederivatet (85 % av sirkulerende metabolitter), og én er mediert av flere cytokrom P450-enzymmer. Klopidogrel metaboliseres først til en intermediær 2-okso-klopidogrel-metabolitt. Påfølgende metabolisme av denne resulterer i dannelsen av den aktive metabolitten, et tiolderivat av klopidogrel. *In vitro* er metabolismen mediert av CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 og CYP2B6. 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.

Eliminering

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 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 tilsvarer ikke-funksjonell metabolisme. 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 ant blodplaterespons med 300 mg etterfulgt av 75 mg/dag og 600 mg etterfulgt av 150 mg/dag, hver 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 ant blodplateresponsen 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 populasjoner

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. 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.

Redusert leverfunksjon

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

Etnisitet

Prevalens av CYP2C19-alleler som gav intermediær eller langsom CYP2C19-omsetting 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.

Acetylsalisylsyre (ASA):

Absorpsjon

Etter absorpsjon blir ASA i kombinasjonen klopido­grel/ acetylsalisylsyre hydrolysert til salisylsyre. Maksimalt nivå av salisylsyre finnes i plasma 1 time etter dosering, slik at ASA i praksis ikke er påvisbar i plasma 1,5 - 3 timer etter dosering.

Distribusjon

ASA bindes svakt til plasmaproteiner og tilsynelatende distribusjonsvolum er lavt (10 liter). Metabolitten til ASA, salisylsyre, har høy bindingsgrad til plasmaproteiner, men bindingsgraden er konsentrasjonsavhengig (ikke-lineær). Ved lave konsentrasjoner (<100 mikrogram/ml) er ca. 90 % av salisylsyren bundet til albumin. Salisylsyre distribueres i stor grad til alt vev og alle væsker i kroppen, inkludert sentralnervesystemet, morsmelk og fostervev.

Biotransformas­jon og eliminasjon

ASA i kombinasjonen klopido­grel/ acetylsalisylsyre hydrolyseres raskt i plasma til salisylsyre, med halveringstid 0,3 til 0,4 timer for ASA-doser fra 75 til 100 mg. Salisylsyre gjennomgår primært konjugering i lever til salisylurinsyre, et fenolisk glukuronid, et acylglukuronid og flere mindre viktige metabolitter. Salisylsyre i kombinasjonen klopido­grel/ acetylsalisylsyre har en halveringstid på ca. 2 timer i plasma. Salisylat har metningskinetikk og total clearance er redusert ved høyere serumkonsentrasjoner, på grunn av leverens begrensede kapasitet for dannelse av både salisylurinsyre og fenolisk glukuronid. Etter inntak av toksiske doser (10-20 g) kan halveringstiden i plasma være forlenget til over 20 timer. Eliminasjonen av salisylsyre følger 0. ordens kinetikk (dvs. eliminasjonshastigheten er konstant i forhold til plasmakonsentrasjonen), med tilsynelatende halveringstid på 6 timer eller lenger. Renal utskillelse av uforandret ASA avhenger av urinens pH. Når urinens pH øker over 6,5 vil renal clearance av fritt salisylat øke fra <5 % til >80 %. Etter terapeutiske doser gjenfinnes ca. 10 % utskilt i urinen som salisylsyre, 75 % som salisylurinsyre, 10 % som fenoliske glukuronider og 5 % som acylglukuronider av salisylsyre.

Basert på farmakokinetiske og metabolske karakteristikker for begge substanser er klinisk signifikante farmakokinetiske interaksjoner usannsynlig.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Klopido­grel: 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 dose på 75 mg daglig og var en konsekvens av påvirkning av metaboliserende leverenzym­er. Klopido­grel i terapeutiske doser ga ingen effekt på metaboliserende leverenzym­er.

Meget høye doser av klopido­grel ga også dårlig gastrointestinal toleranse (gastritt, gastrisk erosjon 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 gentoksisk aktivitet.

Klopido­grel viste ikke tegn til påvirkning av fertilitet hos hann- eller hunnrotter og var ikke teratogen i verken rotter eller 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.

Acetylsalisylsyre: Enkeltdosestudier har vist at toksisitet av oral ASA er lav. Kroniske toksisitetsstudier har vist at nivåer opptil 200 mg/kg/dag er godt tolerert hos rotter; hunder synes å være mer sensitive, sannsynligvis på grunn av hundedyrs høye følsomhet for de ulcerogene effektene av NSAIDs. Ingen gentoksisitet eller klastogenisitet av betydning er sett med ASA. Selv om ingen formelle studier av karsinogenisitet har blitt utført for ASA, har det blitt vist at det ikke er

tumorfremkallende.

Data for reproduksjonstoksisitet viser at ASA er teratogent i flere laboratoriedyr.

I dyr har hemmere av prostaglandinsyntesen vist økt tap av befruktede egg før og etter implantering og økt embryofosterdødelighet. I tillegg er det rapportert en økt forekomst av forskjellige misdannelser, inkludert kardiovaskulære, i dyr som er gitt en hemmer av prostaglandinsyntesen i løpet av den organogenetiske perioden

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne:

Laktosemonohydrat
Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Hydroksypropylcellulose 100 cP
Krysspovidon (type A)
Stearinsyre
Krysskarmellose natrium
Vegetabilsk olje, hydrogenert
Natriumlaurylsulfat

Drasjering:

Hypromellose 15 cP
Polydektrose
Titandioksid (E171)
Kinolingult aluminiumlakk (E104)
Talkum
Maltodekstrin
Triglyserider av medium kjedelengde
Jernoksid, gult (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

18 måneder

Etter åpning av boksen: 30 dager

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25°C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Aluminium + tørkemiddel – Aluminiumblister. Pakningsstørrelser på 14, 28 og 30 filmdrasjerte tabletter.

Hvit HDPE-boks med grønt barnesikkert lokk i polypropylen (PP) med tørkemiddel.

Pakningsstørrelse på 30 filmdrasjerte tabletter.

Hvit HDPE-flerlagsboks med grønt barnesikkert lokk i polypropylen (PP) med tørkemiddel.

Pakningsstørrelse på 30 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

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/14/942/001-005

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse:

10. OPPDATERINGSDATO

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

Clpidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/100 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 75 mg klpidogrel (som hydrogensulfat) og 100 mg acetylsalisylsyre (ASA).

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 117,8 mg laktose (som laktosemonohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjert tablett (tablett).

Lyserosa til rosa, filmdrasjert kapselformet tablett. Tablettene har en lengde på 14,0 mm og en bredde på 6,8 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Clpidogrel/Acetylsalicylic acid Teva er indisert for forebyggende behandling av aterotrombotiske hendelser hos voksne pasienter som allerede tar både klpidogrel og acetylsalisylsyre (ASA). Clpidogrel/Acetylsalicylic acid Teva er et fast dosert kombinasjonslegemiddel for fortsettelse av behandling ved:

- Akutt koronarsyndrom uten ST-segment-elevasjon (ustabil angina eller hjerteinfarkt uten Q-takk), inkludert pasienter med innlagt stent etter perkutan koronar intervensjon
- Akutt hjerteinfarkt med ST-segment-elevasjon til pasienter med behov for medisinsk trombolytisk behandling.

For ytterligere informasjon henvises til pkt. 5.1.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

- Voksne og eldre

Clpidogrel/Acetylsalicylic acid Teva skal gis som én enkelt daglig dose på 75 mg/100 mg.

Clpidogrel/Acetylsalicylic acid Teva tas etter at behandlingen er startet opp med klpidogrel og ASA gitt separat.

- *Hos pasienter med akutt koronarsyndrom uten ST-segment-elevasjon* (ustabil angina eller hjerteinfarkt uten Q-takk): 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). Dersom behandlingen med kombinasjonen klpidogrel/acetylsalisylsyre avsluttes, kan pasientene ha fordel av å fortsette med ett legemiddel som hemmer blodplateaggregasjonen.
- *Hos pasienter med akutt hjerteinfarkt med ST-segment-elevasjon*: Behandling bør begynne så tidlig som mulig etter symptomstart og fortsette i minst 4 uker. Fordelen med kombinasjonen klpidogrel og ASA utover 4 uker er ikke undersøkt her (se pkt. 5.1). Dersom behandlingen med kombinasjonen klpidogrel/acetylsalisylsyre avsluttes, kan pasientene ha fordel av å fortsette med ett legemiddel som hemmer blodplateaggregasjonen.

Hvis en dose glemmes:

- Innen mindre enn 12 timer etter normalt doseringstidspunkt: pasienten bør ta dosen straks, og så ta neste dose til vanlig tid.
- Etter mer enn 12 timer etter normalt doseringstidspunkt: pasienten bør ta neste dose til vanlig tid og bør ikke doble dosen.
- **Pediatrik populasjon**
Sikkerhet og effekt av klopido­gre­l/ace­tyl­sa­li­sy­le er ikke fastslått hos barn og ungdom under 18 år. Kombinasjonen klopido­gre­l/ace­tyl­sa­li­sy­le er ikke anbefalt i denne gruppen.
- **Nedsatt nyrefunksjon**
Kombinasjonen klopido­gre­l/ace­tyl­sa­li­sy­le skal ikke brukes av pasienter med sterkt nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.3). Det er begrenset klinisk erfaring hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4). Kombinasjonen klopido­gre­l/ace­tyl­sa­li­sy­le skal derfor brukes med forsiktighet hos disse pasientene.
- **Nedsatt leverfunksjon**
Kombinasjonen klopido­gre­l/ace­tyl­sa­li­sy­le skal ikke brukes av pasienter med sterkt nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3). Det er begrenset klinisk erfaring hos pasienter med moderat leversykdom som kan ha blødningstendens (se pkt. 4.4). Kombinasjonen klopido­gre­l/ace­tyl­sa­li­sy­le skal derfor brukes med forsiktighet hos disse pasientene.

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

Kan tas med eller uten mat.

4.3 Kontraindikasjoner

Begge virkestoffene medfører at Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva er kontraindisert ved:

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

Innhold av ASA medfører at legemidlet også er kontraindisert ved:

- Overfølsomhet for ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs) og hos pasienter med astma, rhinitt og nesepolypper. Pasienter med allerede eksisterende mastocytose, som kan utvikle alvorlige hypersensitivitetsreaksjoner ved bruk av acetylsalicylsyre (inkl. sirkulatorisk sjokk med flushing, hypotensjon, takykardi og oppkast).
- Sterkt nedsatt nyrefunksjon.
- Svangerskapets tredje trimester (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Blødning og hematologiske lidelser

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). Siden preparatet inneholder to platehemmere bør kombinasjonen klopido­gre­l/ace­tyl­sa­li­sy­le 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 andre NSAIDs, inkludert COX-2-hemmere, heparin, glykoprotein IIb/IIIa-hemmere, selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI) eller trombolytika. Pasientene bør følges nøye med hensyn til tegn på blødning, inkludert okkult blødning, spesielt under de første behandlingsukene, og/eller etter invasive kardiologiske prosedyrer eller kirurgi. På grunn av økt blødningsintensitet, anbefales ikke samtidig behandling med kombinasjonen klopido­gre­l/ace­tyl­sa­li­sy­le og orale antikoagulantia (se pkt. 4.5).

Pasienter skal informere leger og tannleger om at de bruker kombinasjonen klopido­grel/acetylsalisylsyre før eventuell kirurgi planlegges og før de begynner på nye legemidler. Når elektiv kirurgi vurderes, skal behovet for kombinasjonsbehandling mot blodplateaggregasjon vurderes og man skal se på muligheten for å bruke kun ett legemiddel mot blodplateaggregasjon. Hvis pasienter midlertidig må avbryte behandling mot blodplateaggregasjon, skal kombinasjonen klopido­grel/acetylsalisylsyre seponeres 7 dager før inngrepet.

Kombinasjonen klopido­grel/acetylsalisylsyre forlenger blødningstiden og bør brukes med forsiktighet hos pasienter som har lesjoner med blødningstendens (spesielt gastrointestinale og intraokulære).

Pasienter bør informeres om at det kan ta lenger tid enn normalt å stoppe blødninger når man bruker kombinasjonen klopido­grel/acetylsalisylsyre, og at de skal informere sin lege om enhver uvanlig blødning (lokasjon og varighet).

Trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP)

Meget sjeldne tilfeller av trombotisk trombocytopenisk 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 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/acetylsalisylsyre seponeres.

Nylig gjennomgått transitorisk iskemisk anfall eller slag

Hos pasienter som nylig har hatt transitorisk iskemisk anfall (TIA) eller slag, som har høy risiko for nye anfall, har det blitt vist at kombinasjonen av ASA og klopido­grel gir økning av større blødninger. Derfor bør denne kombinasjonen brukes med forsiktighet utenfor kliniske situasjoner hvor den er vist å være gunstig.

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 aktiviteten av 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).

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.

Forsiktighet bør utvises ved samtidig bruk av ASA

- Hos pasienter med astma eller allergi i sykdomshistorien, siden de har økt risiko for overfølsomhetsreaksjoner.

- Hos pasienter med urinsyregikt, siden lave doser av ASA øker konsentrasjonen av urinsyre.
- Hos barn under 18 år er det en mulig forbindelse mellom ASA og Reyes syndrom. Reyes syndrom er en meget sjelden sykdom som kan være dødelig.

Gastrointestinalt (GI)

Kombinasjonen klopido­grel/acet­ylsalisylsyre bør brukes med forsiktighet hos pasienter med tidligere peptisk ulcus eller gastroduodenal blødning eller mindre symptomer fra øvre GI-traktus, siden dette kan skyldes magesår som kan føre til mageblødning. GI-bivirkninger, inkludert magesmerter, halsbrann, kvalme, oppkast og GI-blødninger kan forekomme. Selv om mindre alvorlige symptomer fra GI, som dyspepsi, er vanlige og kan forekomme når som helst under behandling, bør leger være oppmerksomme på tegn på GI-sår og blødning, også i fravær av tidligere GI-symptomer. Pasienter må informeres om tegn og symptomer på GI-bivirkninger, og hva de må gjøre hvis de oppstår (se pkt. 4.8).

Hjelpetoffer

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer som galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (Lapp lactase deficiency), eller glukose-galaktose malabsorpsjon, bør ikke bruke dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Orale antikoagulantia

På grunn av risiko for økt blødningsintensitet, anbefales ikke samtidig behandling med kombinasjonen klopido­grel/acet­ylsalisylsyre og orale 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

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

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 tilførsel av heparin hadde ingen effekt på klopido­grelindusert hemming av trombocyttaggregasjonen. En farmakodynamisk interaksjon mellom kombinasjonen klopido­grel/acet­ylsalisylsyre 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. Forekomsten av klinisk signifikant blødning var sammenlignbar med den som sees når trombolytika og heparin gis samtidig med ASA (se pkt. 4.8). Sikkerhet for samtidig bruk av kombinasjonen klopido­grel/acet­ylsalisylsyre og andre trombolytika er ikke endelig vist, dette bør derfor utføres med forsiktighet (se pkt. 4.4).

NSAIDs

I en klinisk studie med friske forsøkspersoner økte okkult gastrointestinalt blodtap ved samtidig tilførsel av klopido­grel og naproksen. Derfor er samtidig inntak av NSAIDs, inkludert COX-2-hemmere, ikke anbefalt (se pkt. 4.4).

Eksperimentelle data antyder at samtidig inntak av ibuprofen kan hemme effekten av lavdose ASA på blodplateaggregasjon. Disse dataene er imidlertid begrenset og usikkerheten knyttet til ekstrapolering av *ex vivo*-data til den kliniske situasjonen medfører at det ikke kan trekkes en sikker konklusjon for regelmessig bruk av ibuprofen. Ingen klinisk relevant effekt er ventet ved sporadisk bruk av ibuprofen (se pkt. 5.1).

SSRI

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

Annen samtidig behandling med klopido­grel

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 redusert nivå av den aktive metabolitten av klopido­grel. Klinisk relevans av denne interaksjonen er usikker. Som forsiktighetsregel skal samtidig bruk av sterke eller moderate CYP2C19-inhibitorer frarådes (se pkt. 4.4 og 5.2).

Legemidler som hemmer CYP2C19 inkluderer omeprazol og esomeprazol, fluvoksamin, fluoksetin, moklobemid, vorikonazol, flukonazol, tiklopidin, ciprofloksasin, cimetidin, karbamazepin, okskarbamazepin og kloramfenikol.

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, 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 magesyresekresjonen, som H₂-blokkere (bortsett fra cimetidin som er en hemmer av CYP2C19) og antacida, påvirker klopido­grels hemming av blodplateaggregasjonen.

Andre legemidler

En rekke kliniske studier er gjennomført for å undersøke mulighetene for farmakodynamiske og farmakokinetiske (FK) interaksjoner med klopido­grel og annen samtidig medisiner­ing. 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, eller østrogen.

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

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

Annen samtidig behandling med ASA

Interaksjoner med følgende legemidler er rapportert for ASA:

Urikosurikum (benzbromaron, probenecid, sulfinpyrazon)

Forsiktighet er nødvendig, siden ASA kan hemme effekten av urikosurikum via kompetitiv eliminasjon av urinsyre.

Metotreksat

Metotreksat i doser over 20 mg/uke bør brukes med forsiktighet sammen med kombinasjonen klopido­grel/acetylsalisylsyre grunnet tilstedeværelse av ASA som kan hemme renal utskillelse av metotreksat. Dette kan igjen føre til benmargstoksisitet.

Andre interaksjoner med ASA

Interaksjoner med høyere (anti-inflammatoriske) doser av ASA har vært rapportert for følgende legemidler: angiotensinkonvertasehemmere (ACE), acetazolamid, antiepileptika (fenytoin og valproinsyre), betablokkere, diuretika og perorale antidiabetika.

Andre interaksjoner med klopido­grel og ASA

Over 30 000 pasienter har vært inkludert i kliniske studier med klopido­grel i tillegg til ASA i vedlikeholdsdoser på 325 mg eller lavere, og har fått diverse legemidler samtidig, inkludert diuretika, betablokkere, ACE-hemmere, kalsiumantagonister, kolesterolsenkende legemidler, kardilaterende midler, antidiabetiske midler (inkludert insulin), antiepileptika, og GPIIb/IIIa-hemmere, uten at det ble vist klinisk signifikante ugunstige interaksjoner.

Bortsett fra den spesifikke informasjon om legemiddelinteraksjoner beskrevet over, har det ikke blitt utført interaksjonsstudier av kombinasjonen klopido­grel/acetylsalisylsyre og andre legemidler som vanligvis gis til pasienter med aterotrombotisk sykdom.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det finnes ingen kliniske data på eksponering for kombinasjonen klopido­grel/acetylsalisylsyre under graviditet. Kombinasjonen klopido­grel/acetylsalisylsyre bør ikke brukes i løpet av graviditetens to første trimestre med mindre den kliniske tilstanden til kvinnen krever behandling med klopido­grel/ASA.

Kombinasjonen klopido­grel/acetylsalisylsyre er kontraindisert i graviditetens tredje trimester grunnet innholdet av ASA.

Klopido­grel:

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

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

ASA:

Lave doser (opp til 100 mg/døgn):

Kliniske studier tyder på at doser opp til 100 mg/døgn ved begrenset obstetrisk bruk under spesiell overvåkning er trygt.

Doser på 100-500 mg/døgn:

Det er mangelfull klinisk erfaring knyttet til bruk av doser over 100 mg/døgn og opp til 500 mg/døgn. Derfor gjelder anbefalingene nedenfor for doser på 500 mg/døgn og oppover også for dette doseringsområdet.

Doser på 500 mg/døgn og oppover:

Hemming av prostaglandinsyntesen kan påvirke graviditet og/eller embryo-/fosterutvikling på en negativ måte. Data fra epidemiologiske studier antyder en økt risiko for spontanabort og for hjertemisdannelse og gastroschise etter bruk av hemmere av prostaglandinsyntesen tidlig i svangerskapet. Den totale risikoen for kardiovaskulær misdannelse økte fra mindre enn 1 % opp til ca.

1,5 %. Det er antatt at risikoen øker med dose og varighet av behandlingen. Administrering av hemmere av prostaglandinsyntesen i dyr har vist å resultere i reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Acetylsalisylsyre skal ikke gis inntil den 24. uken med amenoré (graviditetens 5. måned) hvis ikke absolutt nødvendig. Hvis acetylsalisylsyre brukes av en kvinne som prøver å bli gravid eller inntil den 24. uken med amenoré (graviditetens 5. måned), bør dosen være lav og varigheten av behandlingen så kort som mulig.

Fra begynnelsen av graviditetens sjette måned kan alle hemmere av prostaglandinsyntesen utsette:

- fosteret for:
 - hjerte-/lungetoksisitet (med prematur lukking av ductus arteriosus og pulmonal hypertensjon);
 - renal dysfunksjon som kan utvikle seg til nyresvikt med oligohydramnion;
- moren og den nyfødte, ved endt graviditet:
 - mulig forlengelse av blødningstid og hemming av blodplateaggregasjon som kan oppstå selv ved veldig lave doser;
 - hemming av livmorkontraksjoner som kan resultere i forsinket eller forlenget fødsel.

Amming

Det er ukjent om klopido­grel utskilles i human morsmelk. Dyrestudier har vist utskillelse av klopido­grel i morsmelk. Det er kjent at ASA utskilles i begrenset mengde i human melk. Amming skal opphøre under behandling med kombinasjonen klopido­grel/acetylsalisylsyre.

Fertilitet

Man har ingen fertilitetsdata for kombinasjonen klopido­grel/acetylsalisylsyre. Klopido­grel er ikke vist å påvirke fertiliteten i dyrestudier. Det er ukjent om ASA påvirker fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 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 42.000 pasienter som har deltatt i kliniske studier, inkludert over 30.000 pasienter behandlet med klopido­grel og ASA, og over 9.000 er behandlet i ett år eller mer. Klinisk relevante bivirkninger observert i fire store studier, studien CAPRIE (en studie som sammenlignet klopido­grel alene med ASA), og studiene CURE, CLARITY og COMMIT (studier som sammenligner klopido­grel og ASA med ASA alene) er beskrevet nedenfor. Samlet var klopido­grel 75 mg/dag lik ASA 325 mg/dag i CAPRIE, uavhengig av alder, kjønn og etnisitet. I tillegg til erfaring fra kliniske studier er bivirkninger blitt spontant rapportert.

Blødninger er den vanligste bivirkningen som ble meldt både i kliniske studier og i bruk etter markedsføring; først og fremst i løpet av den første behandlingsmåneden.

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 + 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 + ASA, og 6,3 % for placebo + ASA.

I CLARITY var det en generell økning av blødninger i klopido­grel + ASA-gruppen i forhold til gruppen som fikk ASA alene. 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.

Tabellarisk liste over bivirkninger

Bivirkninger som enten oppstod med klopido­grel alene, med ASA alene* eller med klopido­grel i kombinasjon med ASA i kliniske studier eller ble rapportert spontant, er angitt under.

Frekvenskonvensjonen er:

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 ($< 1/10\,000$) eller ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver organklassegruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Organklasse	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne, ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Trombocytopeni, leukopeni, eosinofili	Nøytropeni, inkl. alvorlig nøytropeni	Trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP) (se pkt. 4.4), aplastisk anemi, pancytopeni, agranulocytose, alvorlig trombocytopeni, granulocytopeni, anemi, ervervet hemofili A
Forstyrrelser i immunsystemet				Anafylaktisk sjokk*, serumsykdom, anafylaktiske reaksjoner, forverring av symptomer på matallergi*, kryssreaktiv legemiddelhypersensitivitet mellom tienopyridiner (f. eks. tiklopidin, prasugrel) (se pkt. 4.4)*
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer				Hypoglykemi*, urinsyregikt* (se pkt. 4.4)
Psykiatriske lidelser				Hallusinasjoner, forvirring
Nevrologiske sykdommer		Intrakraniell blødning (noen tilfeller med fatal utgang), hodepine, parestesier, svimmelhet		Smaksforstyrrelser
Øyesykdommer		Blødning i øyet (konjunktival, okulær, retinal)		
Sykdommer i øre og labyrint			Vertigo	Hørselstap* eller tinnitus*
Karsykdommer	Hematom			Alvorlig blødning, blødning i

Organklasse	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne, ikke kjent
				operasjonssår, vaskulitt, hypotensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Neseblødning			Blødning i luftveiene (blodige opphostinger, blødning i lungene), bronkospasme, interstitiell pneumoni, ikke-kardiogent pulmonært ødem ved kronisk bruk og i sammenheng med en hypersensitivitetsreaksjon på acetylsalisylsyre*, eosinofil pneumoni
Gastrointestinale sykdommer	Gastrointestinal blødning, diaré, abdominal smerte, dyspepsi	Magesår og duodenalsår, gastritt, oppkast, kvalme, forstoppelse, flatulens	Retroperitoneal blødning	Gastrointestinal og retroperitoneal blødning med fatalt utfall, pankreatitt, gastroduodenalt sår/perforering*, kolitt (inkludert ulcerøs eller lymfocytisk kolitt), øvre gastrointestinale symptomer* som gastralgi (se pkt. 4.4), stomatitt. Øvre gastrointestinale lidelser (øsofagitt, øsofagal sårdannelse, perforasjon, erosiv gastritt, erosiv duodenitt, gastroduodenal sårdannelse/perforasjon*); nedre gastrointestinale lidelser (sår i tynntarm [jejunum og ileum] og tykktarm [kolon og rektum], kolitt og tarmperforering)*, øvre gastrointestinale symptomer* som gastralgi (se pkt. 4.4), disse ASA-relaterte GI-bivirkningene kan både være eller ikke være assosiert med blødning, og kan inntreffe ved hvilken som helst dose acetylsalisylsyre, og hos pasienter med eller uten varselsymptomer eller tidligere alvorlige GI-

Organklasse	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne, ikke kjent
				hendelser*. Kolitt (inkludert ulcerøs eller lymfocytisk kolitt)
Sykdommer i lever og galleveier				Akutt leversvikt, leverskade, hovedsakelig hepatocellulær*, hepatitt, økning av leverenzymmer*, unormale leverfunksjonstester
Hud- og underhudssykdommer	Blåmerker	Utslett, pruritus, hudblødninger (purpura)		Bulløs dermatitt (toksisk epidermal nekrolyse, Stevens Johnson syndrome, erythema multiforme), angioødem, legemiddelindusert hypersensitivitetssyndrom, legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), erytematøst eller eksfoliativt utslett, urtikaria, eksem, lichen planus
Sykdommer i muskler og bindevev				Muskel-/skjelettblødninger (hemartrose), artritt, artralgi, myalgi
Sykdommer i nyre og urinveier		Hematuri		Akutt nedsatt nyrefunksjon (særlig hos pasienter med allerede nedsatt nyrefunksjon, hjertesvikt, nefrotisk syndrom eller samtidig behandling med diuretika)*, glomerulonefritt, økt kreatinin i blod
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Blødning ved stikksted			Feber
Undersøkelser		Forlenget blødningstid, nedgang i antall nøytrofile granulocytter, nedgang i antall trombocytter		

* Informasjon publisert i litteraturen for ASA (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

Det foreligger ingen informasjon om overdose med kombinasjonen klopido­gre­l/ace­tylsalisylsyre.

Klopido­gre­l: Overdose som følge av klopido­gre­l-administrering kan føre til forlenget blødningstid og påfølgende blødningskomplikasjoner. Egnet terapi bør vurderes hvis blødning observeres. Intet antidot til den farmakologiske aktiviteten til klopido­gre­l er kjent. Hvis rask korrigering av den forlengete blødningstiden er påkrevet, kan trombocyttransfusjon motvirke effektene av klopido­gre­l.

ASA: Følgende symptomer er forbundet med moderat forgiftning: svimmelhet, hodepine, øresus, forvirring og gastrointestinale symptomer (kvalme, oppkast og magesmerter).

Ved alvorlig forgiftning oppstår alvorlig forstyrrelse av syre-basebalansen. Initial hyperventilering fører til respiratorisk alkalose. Dette resulterer i respiratorisk acidose pga. av suppresjon av respirasjonssenteret. En metabolsk acidose oppstår også pga. innhold av salisylater. Hos barn, spedbarn og småbarn ses dette ofte kun i et sent stadium av forgiftningen. Vanligvis vil de allerede ha nådd acidosestadiet.

Følgende symptomer kan også oppstå: hypertermi og svetting, som fører til dehydrering, rastløshet, kramper, hallusinasjoner og hypoglykemi. Depresjon av nervesystemet kan føre til koma, kardiovaskulær kollaps og respirasjonsstans. Den dødelige dosen av acetylsalisylsyre er 25-30 g. Salisylatkonsentrasjoner i plasma over 300 mg/L (1,67 mmol/L) tyder på forgiftning.

Ikke-kardiogent pulmonært ødem kan inntreffe med akutt og kronisk overdose av acetylsalisylsyre (se pkt. 4.8).

Om en toksisk dose er svelget, er sykehusinnleggelse nødvendig. Ved moderat forgiftning kan man forsøke å fremkalle brekninger; hvis dette ikke går, er skylling av magesekk indisert. Aktivt kull (adsorbent) og natriumsulfat (laksativum) gis. Alkalisering av urin (250 mmol natriumbikarbonat i 3 timer) under monitorering av pH i urin er indisert. Hemodialyse er foretrukket behandling ved alvorlig forgiftning. Andre tegn på forgiftning behandles symptomatisk.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Hemmere av blodplateaggregasjon, eksklusiv heparin, ATC-kode: B01AC30.

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

Da 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

Gjentatt dosering med klopido­grel 75 mg daglig resulterte i en vesentlig hemming av ADP-indusert trombocyttagregasjon 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 %. Trombocyttagregasjon og blødningstid vendte gradvis tilbake til utgangsverdien, vanligvis i løpet av 5 dager etter seponering.

Acetylsalisylsyre hemmer trombocyttagregasjonen ved irreversibel hemming av prostaglandin­syklooks­ygenase og hemmer derved dannelsen av tromboksan A₂, som er en indu­ser av trombocyttagregasjon og vasokonstriksjon. Denne effekten varer gjennom trombocyttenes levetid.

Eksperimentelle data tyder på at ibuprofen gitt samtidig kan hemme effekten som lave doser ASA har på blodplateaggregasjonen. I en studie hvor en enkelt dose på 400 mg ibuprofen ble gitt innen 8 timer før eller innen 30 minutter etter at en 81 mg ASA-tablett med umiddelbar friset­ting ble gitt, hadde ASA nedsatt effekt på dannelsen av tromboksan eller blodplateaggregasjonen. Begrensningene til disse dataene og usikkerhetene omkring ekstrapolering av *ex vivo*-data til en klinisk situasjon innebærer imidlertid at ingen sikker konklusjon kan trekkes vedrørende regelmessig bruk av ibuprofen. Ingen klinisk relevant effekt er ventet ved sporadisk bruk av ibuprofen.

Klinisk effekt og sikkerhet

Sikkerhet og effekt av klopido­grel + ASA er undersøkt i 3 dobbeltblinde studier med over 61900 pasienter: CURE-, CLARITY- og COMMIT-studiene hvor klopido­grel + ASA sammenlignes med ASA alene, begge legemidlene gitt i kombinasjon med annen standardbehandling.

I CURE-studien ble det inkludert 12562 pasienter med akutt koronarsyndrom uten ST-segmente­ve­lasjon (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=6259) i tillegg til ASA (75-325 mg/dag) eller ASA alene (N=6303), (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 + ASA-gruppen og gruppen som fikk ASA alene ble ikke signifikant påvirket av samtidig heparinbehandling.

Antall pasienter med primært endepunkt [kardiovaskulær død, hjerteinfarkt, eller hjerneslag] var 582 (9,3 %) i klopido­grel + ASA-gruppen og 719 (11,4 %) i gruppen som fikk ASA, noe som gir en 20 % relativ risikoreduksjon (RRR) (95 % KI av 10-28 %. $p=0,00009$) for klopido­grel + ASA-gruppen [17 % relativ risikoreduksjon når pasientene ble konservativt behandlet, 29 % når pasientene gjennomgikk perkutan transluminal angioplastikk (PTA) (med eller uten stent), og 10 % når de gjennomgikk aortokoronart bypass. 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 ko-primært endepunkt (kardiovaskulær død, hjerteinfarkt, hjerneslag eller refraktær iskemi) var 1035 (16,5 %) i klopido­grel + ASA-gruppen og 1187 (18,8 %) i ASA-gruppen, noe som gir en relativ risikoreduksjon på 14 % (95 % KI av 6 –21 %, $p=0,0005$) for klopido­grel + ASA-gruppen. Denne fordel­en kan hovedsakelig tilskrives den statistisk signifikante reduksjonen i forekomst av hjerteinfarkt [287 (4,6 %) i klopido­grel + ASA-gruppen og 363 (5,8 %) i ASA-gruppen]. Det var ingen observert effekt på forekomsten av ny sykehusinnleggelse grunnet ustabil angina.

Resultatene fra populasjoner med ulike karakteristika (f.eks. ustabil angina eller hjerteinfarkt uten Q-takk, høy eller lavrisikogruppe, diabetes, behov for revaskularisering, alder, kjønn etc.) tilsvarte resultatene i den primære analysen. Spesielt i en post-hoc-analyse av 2172 pasienter (17 % av den totale CURE-populasjonen) som fikk innlagt stent (Stent-CURE), viste dataene at klopido­grel sammenlignet med placebo, gir en signifikant RRR på 26,2 % til støtte for klopido­grel for det ko-primære endepunktet (kardiovaskulær død, hjerteinfarkt, eller hjerneslag) og også en signifikant RRR på 23,9 % for det andre ko-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.

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, $n=1752$) + ASA eller ASA alene ($n=1739$), (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 klopido­grel + ASA-gruppen og 21,7 % i gruppen som fikk ASA alene 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 fordel­en var konsistent på tvers av alle forhåndsangitte subgrupper inkludert pasienters alder og kjønn, lokalisering av infarkt­et 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, $n=22\ 961$) + ASA (162 mg/dag) eller ASA alene (162 mg/dag) ($n=22\ 891$) i kombinasjon med ASA (162 mg/dag) i 28 dager eller inntil utskrivning fra sykehuset. De 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 fikk fibrinolytika.

Klopido­grel + ASA 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 fordel­en var konsistent på tvers av alder, kjønn, og med eller uten fibrinolytika og ble observert så tidlig som 24 timer.

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har frafalt kravet om å sende inn resultater fra studier med kombinasjonen klopido­grel/acetylsalisylsyre i alle undergrupper av den

pediatriske populasjonen ved behandling av koronar aterosklerose (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Klopidogrel:

Absorpsjon

Etter enkelte og gjentatte orale doser med 75 mg daglig absorberes klopidogrel raskt. Gjennomsnittlige maksimalnivåer av uforandret klopidogrel (omtrent 2,2-2,5 ng/ml etter en enkelt dose på 75 mg) ble nådd omtrent 45 minutter etter doseringen. Minst 50 % absorberes, basert på urinutskillelse av klopidogrels metabolitter.

Distribusjon

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

Biotransformasjon

Klopidogrel gjennomgår omfattende metabolisme i leveren. *In vitro* og *in vivo* blir klopidogrel metabolisert via to hovedveier: én er mediert av esteraser og fører til hydrolyse til det inaktive karboksylsyrederivatet (85 % av sirkulerende metabolitter), og én er mediert av flere cytokrom P450-enzymmer. Klopidogrel metaboliseres først til en intermediær 2-okso-klopidogrel-metabolitt. Påfølgende metabolisme av denne resulterer i dannelsen av den aktive metabolitten, et tiolderivat av klopidogrel. *In vitro* er metabolismen mediert av CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 og CYP2B6. 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.

Eliminering

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 elimineringen 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 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 tilsvarende ikke-funksjonell metabolisme. 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 kauasiere, 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 antitrombotisk respons med 300 mg etterfulgt av 75 mg/dag og 600 mg etterfulgt av 150 mg/dag, hver 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 metabolisers" var eksponering for aktiv metabolitt redusert med 63-71 % sammenlignet med "extensive metabolisers". Ved 300 mg/75 mg

doseringsregimet var antitrombotisk responsen 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 μ M 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 populasjoner

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. 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.

Redusert leverfunksjon

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

Etnisitet

Prevalens av CYP2C19-alleler som gav intermediaær eller langsom CYP2C19-omsetting 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.

Acetylsalisylsyre (ASA):

Absorpsjon

Etter absorpsjon blir ASA i kombinasjonen klopido­grel/ acetylsalisylsyre hydrolysert til salisylsyre. Maksimalt nivå av salisylsyre finnes i plasma 1 time etter dosering, slik at ASA i praksis ikke er påvisbar i plasma 1,5 - 3 timer etter dosering.

Distribusjon

ASA bindes svakt til plasmaproteiner og tilsynelatende distribusjonsvolum er lavt (10 liter). Metabolitten til ASA, salisylsyre, har høy bindingsgrad til plasmaproteiner, men bindingsgraden er konsentrasjonsavhengig (ikke-lineær). Ved lave konsentrasjoner (<100 mikrogram/ml) er ca. 90 % av salisylsyren bundet til albumin. Salisylsyre distribueres i stor grad til alt vev og alle væsker i kroppen, inkludert sentralnervesystemet, morsmelk og fostervev.

Biotransformas­jon og eliminasjon

ASA i kombinasjonen klopido­grel/ acetylsalisylsyre hydrolyseres raskt i plasma til salisylsyre, med halveringstid 0,3 til 0,4 timer for ASA-doser fra 75 til 100 mg. Salisylsyre gjennomgår primært konjugering i lever til salisylurinsyre, et fenolisk glukuronid, et acylglukuronid og flere mindre viktige metabolitter. Salisylsyre i kombinasjonen klopido­grel/ acetylsalisylsyre har en halveringstid på ca. 2 timer i plasma. Salisylat har metningskinetikk og total clearance er redusert ved høyere serumkonsentrasjoner, på grunn av leverens begrensede kapasitet for dannelse av både salisylurinsyre og fenolisk glukuronid. Etter inntak av toksiske doser (10-20 g) kan halveringstiden i plasma være forlenget til over 20 timer. Eliminasjonen av salisylsyre følger 0. ordens kinetikk (dvs. eliminasjonshastigheten er konstant i forhold til plasmakonsentrasjonen), med tilsynelatende halveringstid på 6 timer eller lenger. Renal utskillelse av uforandret ASA avhenger av urinens pH. Når urinens pH øker over 6,5 vil renal clearance av fritt salisylat øke fra <5 % til >80 %. Etter terapeutiske doser gjenfinnes ca. 10 % utskilt i urinen som salisylsyre, 75 % som salisylurinsyre, 10 % som fenoliske glukuronider og 5 % som acylglukuronider av salisylsyre.

Basert på farmakokinetiske og metabolske karakteristikker for begge substanser er klinisk signifikante farmakokinetiske interaksjoner usannsynlig.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Klopido­grel: 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 dose på 75 mg daglig og var en konsekvens av påvirkning av metaboliserende leverenzym­er. Klopido­grel i terapeutiske doser ga ingen effekt på metaboliserende leverenzym­er.

Meget høye doser av klopido­grel ga også dårlig gastrointestinal toleranse (gastritt, gastrisk erosjon 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 gentoksisk aktivitet.

Klopido­grel viste ikke tegn til påvirkning av fertilitet hos hann- eller hunnrotter og var ikke teratogen i verken rotter eller 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.

Acetylsalisylsyre: Enkeltdosestudier har vist at toksisitet av oral ASA er lav. Kroniske toksisitetsstudier har vist at nivåer opptil 200 mg/kg/dag er godt tolerert hos rotter; hunder synes å være mer sensitive, sannsynligvis på grunn av hundedyrs høye følsomhet for de ulcerogene effektene av NSAIDs. Ingen gentoksisitet eller klastogenisitet av betydning er sett med ASA. Selv om ingen formelle studier av karsinogenisitet har blitt utført for ASA, har det blitt vist at det ikke er

tumorfremkallende.

Data for reproduksjonstoksisitet viser at ASA er teratogent i flere laboratoriedyr.

I dyr har hemmere av prostaglandinsyntesen vist økt tap av befruktede egg før og etter implantering og økt embryofosterdødelighet. I tillegg er det rapportert en økt forekomst av forskjellige misdannelser, inkludert kardiovaskulære, i dyr som er gitt en hemmer av prostaglandinsyntesen i løpet av den organogenetiske perioden

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne:

Laktosemonohydrat
Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Hydroksypropylcellulose 100 cP
Krysspovidon (type A)
Stearinsyre
Krysskarmellose natrium
Vegetabilsk olje, hydrogenert
Natriumlaurylsulfat

Drasjering:

Hypromellose 15 cP
Polydektrose
Titandioksid (E171)
Talkum
Maltodekstrin
Triglyserider av medium kjedelengde
Jernoksid, gult (E172)
Karmin (E120)
Jernoksid, rødt (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

18 måneder

Etter åpning av boksen: 30 dager

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25°C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

6.6 Emballasje (type og innhold)

Aluminium + tørkemiddel – Aluminiumblister. Pakningsstørrelser på 10, 14, 28, 30, 50, 90 og 100 filmdrasjerte tabletter.

Hvit HDPE-boks med grønt barnesikkert lokk i polypropylen (PP). Pakningsstørrelse på 30 filmdrasjerte tabletter.

Hvit HDPE-flerlagsboks med grønt barnesikkert lokk i polypropylen (PP). Pakningsstørrelse på 30 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

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/14/942/006-014

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse:

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

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Strasse 3
D-89143 Blaubeuren-Weiler
Tyskland

Pliva Croatia Ltd
Prilaz baruna Filipovica 25
10 000 Zagreb
Kroatia

TEVA Czech Industries s.r.o.
Ostravská 29, č.p. 305, Opava - Komárov, -
747 70,
Tsjekkia

TEVA UK Limited
Brampton Road
Hampden Park
Eastbourne,
East Sussex, BN22 9AG,
Storbritannia

Teva Operations Poland Sp. z o.o.
ul. Mogilska 80.
31-546, Krakow
Polen

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
NL-2031 GA Haarlem
Nederland

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
HU-4042 Debrecen
Ungarn

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)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG FOR BLISTER****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/75 mg filmdrasjerte tabletter
klopidogrel/acetylsalisylsyre

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

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

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjerte tabletter

14 filmdrasjerte tabletter

28 filmdrasjerte tabletter

30 filmdrasjerte tabletter

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**

Utl.dato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25°C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL
--

Følg lokale regler for destruksjon.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/14/942/001-003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/75 mg

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

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Clpidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/75 mg tabletter
klopidogrel/acetylsalisylisyre

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Teva Pharma B.V.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG FOR BOKS****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/75 mg filmdrasjerte tabletter
klopidogrel/acetylsalisylsyre

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

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

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjerte tabletter

30 filmdrasjerte tabletter

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**

Utl.dato

Brukes innen 30 dager etter åpning av boksen.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25°C.

Oppbevares i orginalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

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

Følg lokale regler for destruksjon.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/14/942/004-005

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Clpidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/75 mg

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE**ETIKETT PÅ BOKS****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/75 mg filmdrasjerte tabletter
klopidogrel/acetylsalisylsyre

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

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

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjerte tabletter

30 filmdrasjerte tabletter

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**

Utl.dato

Brukes innen 30 dager etter åpning av boksen.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25°C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

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

Følg lokale regler for destruksjon.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/14/942/004-005

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG FOR BLISTER****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/100 mg filmdrasjerte tabletter
klopidogrel/acetylsalisylsyre

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 75 mg klopidogrel (som hydrogensulfat) og 100 mg acetylsalisylsyre.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjerte tabletter

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

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**

Utl.dato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25°C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

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

Følg lokale regler for destruksjon.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/14/942/006-012

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

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

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/100 mg

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

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/100 mg tabletter
klopidogrel/acetylsalisylsyre

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Teva Pharma B.V.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG FOR BOKS****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/100 mg filmdrasjerte tabletter
klopidogrel/acetylsalisylsyre

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 75 mg klopidogrel (som hydrogensulfat) og 100 mg acetylsalisylsyre.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjerte tabletter

30 filmdrasjerte tabletter

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**

Utl.dato

Brukes innen 30 dager etter åpning av boksen.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25°C.

Oppbevares i orginalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL
--

Følg lokale regler for destruksjon.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/14/942/013-014

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Clodidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/100 mg

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE**ETIKETT PÅ BOKS****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/100 mg filmdrasjerte tabletter
klopidogrel/acetylsalisylsyre

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 75 mg klopidogrel (som hydrogensulfat) og 100 mg acetylsalisylsyre.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjerte tabletter

30 filmdrasjerte tabletter

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**

Utl.dato

Brukes innen 30 dager etter åpning av boksen.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25°C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

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

Følg lokale regler for destruksjon.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/14/942/013-014

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/75 mg filmdrasjerte tabletter klopidogrel/acetylsalisylsyre

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

1. Hva Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva er og hva det brukes mot

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva inneholder klopidogrel og acetylsalisylsyre (ASA) og tilhører en gruppe legemidler som kalles blodplatehemmere. Blodplater er veldig små bestanddeler i blodet, og de klumper seg sammen når blod leverer seg. Ved å hindre denne sammenklumpingen i enkelte blodkar (arterier), nedsetter blodplatehemmende medikamenter muligheten for at blodpropper dannes (en prosess som kalles aterotrombose).

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva brukes av voksne for å forhindre dannelsen av blodpropper i åreforkalkede arterier og motvirker derfor aterotrombotiske hendelser (slik som slag, hjerteinfarkt eller død).

Du har fått forskrevet Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva i stedet for to separate legemidler, klopidogrel og ASA, for å forhindre dannelsen av blodpropper fordi 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 et stent i den blokkerte eller innsnevrede blodåren for å gjenopprette effektiv blodstrøm.

2. Hva du må vite før du bruker Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva

Bruk ikke Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva :

- dersom du er allergisk overfor klopidogrel, acetylsalisylsyre (ASA) eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- hvis du er allergisk overfor andre legemidler i gruppen ikke-steroide antiinflammatoriske midler, vanligvis brukt til behandling av smerter og/eller betennelsestilstander i muskler og ledd.
- dersom du lider av en medisinsk tilstand som inkluderer kombinasjonen av astma, rennende nese og polypper (en type utvekster i nesen)
- dersom du lider av en medisinsk tilstand med pågående blødning, som f.eks. magesår eller hjerneblødning
- dersom du har alvorlig leversykdom

- dersom du har alvorlig nyresykdom
- dersom du er i svangerskapets siste 3 måneder

Advarsler og forsiktighetsregler

Hvis noen av de nevnte situasjonene nedenfor passer for deg, bør du informere din lege før du begynner å ta Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva:

- hvis du har risiko for blødninger på grunn av:
 - 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 oppstått 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 en blodåre i hjernen (iskemisk slag) i løpet av de siste syv dagene.
- hvis du har nyresykdom eller leversykdom
- hvis du tidligere har hatt astma eller allergiske reaksjoner inkludert allergi mot noen legemidler brukt i behandlingen av din sykdom.
- hvis du har urinsyregikt.

Mens du bruker Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva:

- Fortell legen din
 - om planlagte operasjoner (gjelder også tannoperasjoner).
 - hvis du har mage- eller buksmerter eller blødning i mage eller tarmer (rød eller svart avføring).
- Du må også **umiddelbart ta kontakt med lege** om du utvikler en tilstand (også kjent som trombotisk trombocytopenisk purpura eller TTP) som inkluderer feber og blødninger under huden som kan vises som røde prikker på størrelse med en nålespiss, med eller uten uforklarlig og ekstrem trøtthet, forvirring, gulfarget hud eller øyne (gulsott) (se avsnitt 4 "Mulige bivirkninger").
- Hvis du skjærer eller skader deg, kan det ta lenger tid enn vanlig før du slutter å blø. Dette skyldes at medisinen virker ved å hindre blodet i å levre seg. Ved mindre sår eller skader, f.eks. hvis du skjærer deg ved barbering, er det vanligvis ingen fare. Men om blødningen bekymrer deg, skal du **kontakte lege med en gang** (se avsnitt 4 "Mulige bivirkninger").
- Legen din kan komme til å forordne noen blodprøver.

Barn og ungdom

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva er ikke beregnet til barn eller ungdom under 18 år. Det er en mulig forbindelse mellom acetylsalisylsyre (ASA) og Reyes syndrom når legemidler som inneholder ASA gis til barn eller ungdom med en virusinfeksjon. Reyes syndrom er en meget sjelden sykdom som kan være dødelig.

Andre legemidler og Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva

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 Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva og omvendt.

Du bør spesielt fortelle legen din hvis du bruker

- orale antikoagulantia, legemidler som svelges og som hindrer blodet i å koagulere,
- ASA eller et annet ikke-steroid antiinflammatorisk middel som vanligvis brukes til å behandle smerter og/eller betennelsestilstander i muskler og ledd
- heparin eller et annet legemiddel til injeksjon som brukes for å forhindre blodpropper
- omeprazol, esomeprazol eller cimetidin, legemidler mot sur mage
- metotreksat, et legemiddel som brukes ved alvorlig leddsykdom (revmatoid artritt) eller hudsykdom (psoriasis),
- probenecid, benzbromaron eller sulfinpyrazon, som brukes mot urinsyregikt,

- flukonazol, vorikonazol, ciprofloksasin eller kloramfenikol, legemidler som behandler bakterielle infeksjoner eller soppinfeksjoner,
- fluoksetin, fluvoksamin eller moklobemid, legemidler som vanligvis brukes mot depresjon,
- karbamazepin, eller okskarbazepin, legemidler til behandling av visse typer epilepsi,
- tiklopidin, eller andre legemidler som hemmer blodplateaggregasjonen.

Du **skal slutte** med annen behandling med klopido­grel mens du tar Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva.

Sporadisk bruk av ASA (ikke mer enn 1000 mg i løpet av 24 timer) vil vanligvis ikke gi problemer, men langtidsbruk av ASA i andre situasjoner bør diskuteres med legen din eller apoteket.

Graviditet og amming

Bruk ikke Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva under svangerskapets siste 3 måneder.

Det er anbefalt å ikke bruke dette legemidlet under svangerskapets første 6 måneder.

Hvis du er gravid eller tror du er gravid, må du snakke med legen din eller apoteket om dette før du begynner å ta medisinen. Hvis du blir gravid mens du bruker Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva, **ta umiddelbart kontakt med legen din**, siden det er anbefalt å ikke ta Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva når du er gravid.

Du **skal ikke** amme når du bruker dette legemidlet. Ta kontakt med legen din hvis du ammer eller planlegger å amme.

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

Kjøring og bruk av maskiner

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva forventes ikke å påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 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.

3. Hvordan du bruker Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva

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

Den anbefalte dosen er én tablett Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva daglig, som skal svelges med et glass vann, med eller uten mat.

Du bør forsøke å ta tablettene til samme tid hver dag.

Avhengig av sykdommen din vil legen bestemme hvor lenge du skal behandles med Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva. Det skal brukes i minst fire uker hvis du har hatt hjerteinfarkt. Du skal uansett ta det så lenge legen din bestemmer.

Dersom du tar for mye av Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva

Kontakt legen din eller legevakt umiddelbart på grunn av økt risiko for blødninger.

Dersom du har glemt å ta Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva

Hvis du glemmer å ta en dose Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva og oppdager dette innen 12 timer, skal du ta tablettene 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. Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt tablett.

Dersom du avbryter behandling med Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva

Ikke avbryt behandlingen med mindre du har fått beskjed om det av legen din. Kontakt legen din eller apoteket før du avbryter behandlingen på eget initiativ.

Hvis legen din har bedt deg om å avbryte behandlingen midlertidig, spør legen når du skal starte igjen.

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 opplever:

- feber, tegn til infeksjon eller ekstrem tretthet. Dette kan skyldes redusert antall av noen blodlegemer (opptrer i sjeldne tilfeller).
- tegn på leverproblemer som gulfarging av hud og/eller øyne (gulsott), med eller uten samtidig blødning under huden som viser seg som røde prikker på størrelse med en nålespiss, og/eller forvirring (se avsnitt 2 "Advarsler og forsiktighetsregler").
- hevelse i munnhulen eller hudproblemer som utslett eller kløe, hudblærer. Dette kan være tegn på en allergisk reaksjon

Den vanligste bivirkningen av Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva er blødninger. Blødninger kan oppstå i magen eller tarmene, eller i form av blåmerker eller hematom (uvanlige blødninger eller blåmerker under huden), neseblod, blod i urinen. I noen få tilfeller er det også rapportert blødning i øyet, i hodet, lunge eller ledd.

Hvis du får langvarig blødning mens du bruker Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva

Hvis du skjærer eller skader deg, kan det ta lenger tid enn vanlig før du slutter å blø. Dette skyldes at medisinen virker ved å hindre blodet i å levre seg. Ved mindre sår eller skader, f.eks. hvis du skjærer deg ved barbering, er det vanligvis ingen fare. Men om blødningen bekymrer deg, **bør du ta umiddelbart kontakt med lege** (se avsnitt 2 "Advarsler og forsiktighetsregler").

Andre bivirkninger er:

Vanlige bivirkninger (kan påvirke opptil 1 av 10 personer):

- diaré
- magesmerter
- fordøyelsesbesvær eller halsbrann

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

- hodepine
- magesår
- oppkast
- kvalme
- forstoppelse
- unormalt mye luft i mage eller tarm
- utslett
- kløe
- ørhet
- prikking eller nummenhet i huden

Sjeldne bivirkninger (kan påvirke opptil 1 av 1000 personer):

- svimmelhet

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

- gulsott

- svie i magen og/eller spiserøret
- sterke magesmerter med eller uten ryggmerter
- feber
- pustevansker, noen ganger samtidig med hoste
- generaliserte allergiske reaksjoner (f. eks. generell følelse av varme med plutselig generell uvelhet inntil besvimelse)
- hevelse i munnhulen
- hudblommer
- hudallergi
- sår i munnslimhinnen (stomatitt)
- lavere blodtrykk
- forvirring
- hallusinasjoner
- leddsmerter
- muskelsmerter
- smaksforandringer
- betennelse i små blodårer

Bivirkninger med ukjent frekvens (frekvensen kan ikke fastslås ut fra tilgjengelige data):

- perforerende magesår
- piping i ørene
- hørselstap
- plutselige livstruende allergiske reaksjoner
- nyresykdom
- lavt blodsukker
- podagra (urinsyregikt – smertefulle, hovne ledd forårsaket av urinsyrekrystaller)
- forverring av matallergier

I tillegg kan legen din finne endringer i blod eller urinprøver.

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 Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken, boksen og på blisteret, etter ”Utl. dato” eller ”EXP”. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares ved høyst 25 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

Brukes innen 30 dager etter åpning.

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 Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva

- Virkestoffer er klopidogrel og acetylsalisylsyre.
Hver tablett inneholder 75 mg klopidogrel (som hydrogensulfat) og 75 mg acetylsalisylsyre (ASA).
- Andre innholdsstoffer er:
 - Tablettkjerne: laktosemonohydrat, cellulose, mikrokrySTALLinsk, hydroksypropylcellulose 100 cP, krysspovidon (type A), stearinsyre, krysskarmellose natrium, vegetabilsk olje, hydrogenert og natriumlaurylsulfat.
 - Drasjering: hypromellose, polydekstrose, titandioksid (E171), kinolingult aluminiumlakk (E104), talkum, maltodekstrin, triglyserider av medium kjedelengde, jernoksid, gult (E172).

Hvordan Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva ser ut og innholdet i pakningen

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/75 mg filmdrasjerte tabletter er gule, filmdrasjerte, kapselformede tabletter. Tablettene har en lengde på 14,0 mm og en bredde på 6,8 mm.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva finnes i blisterpakninger på 14, 28 og 30 filmdrasjerte tabletter eller i bokser med pakningsstørrelse på 30 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen:

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

Tilvirkere:

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
4042 Debrecen
Ungarn

TEVA UK Ltd
Brampton Road
Hampden Park
Eastbourne
East Sussex, BN22 9AG
Storbritannia

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

Teva Czech Industries s.r.o.
Ostravska 29, c.p. 305
74770 Opava-Komarov
Tsjekkia

Teva Operations Poland Sp. z o.o.
ul. Mogilska 80

31-546 Krakow
Polen

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Tyskland

Pliva Croatia Ltd
Prilaz baruna Filipovica 25
10 000 Zagreb
Kroatia

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

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 02 03

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt
Tel.: +36 1 288 64 00

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Deutschland

Teva GmbH
Tel: +49 731 402 08

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228 400

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 6677 55 90

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs GmbH
Tel: +43 1 97007 0

España

Teva Pharma S.L.U.
Tél: +34 91 387 32 80

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: +351 21 476 75 50

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o
Tel: + 385 1 37 20 000

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +4021 230 6524

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Ísland

ratiopharm Oy
Sími: +358 20 180 5900

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028 917 981

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 67 323 666

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5726 7911

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628 500

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}

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

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/100 mg filmdrasjerte tabletter klopidogrel/acetylsalisylsyre

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

1. Hva Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva er og hva det brukes mot

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva inneholder klopidogrel og acetylsalisylsyre (ASA) og tilhører en gruppe legemidler som kalles blodplatehemmere. Blodplater er veldig små bestanddeler i blodet, og de klumper seg sammen når blod leverer seg. Ved å hindre denne sammenklumpingen i enkelte blodkar (arterier), nedsetter blodplatehemmende medikamenter muligheten for at blodpropper dannes (en prosess som kalles aterotrombose).

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva brukes av voksne for å forhindre dannelsen av blodpropper i åreforkalkede arterier og motvirker derfor aterotrombotiske hendelser (slik som slag, hjerteinfarkt eller død).

Du har fått forskrevet Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva i stedet for to separate legemidler, klopidogrel og ASA, for å forhindre dannelsen av blodpropper fordi 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 et stent i den blokkerte eller innsnevrede blodåren for å gjenopprette effektiv blodstrøm.

2. Hva du må vite før du bruker Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva

Bruk ikke Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva :

- dersom du er allergisk overfor klopidogrel, acetylsalisylsyre (ASA) eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- hvis du er allergisk overfor andre legemidler i gruppen ikke-steroidale antiinflammatoriske midler, vanligvis brukt til behandling av smerter og/eller betennelsestilstander i muskler og ledd.
- dersom du lider av en medisinsk tilstand som inkluderer kombinasjonen av astma, rennende nese og polypper (en type utvekster i nesen)
- dersom du lider av en medisinsk tilstand med pågående blødning, som f.eks. magesår eller hjerneblødning
- dersom du har alvorlig leversykdom

- dersom du har alvorlig nyresykdom
- dersom du er i svangerskapets siste 3 måneder

Advarsler og forsiktighetsregler

Hvis noen av de nevnte situasjonene nedenfor passer for deg, bør du informere din lege før du begynner å ta Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva:

- hvis du har risiko for blødninger på grunn av:
 - 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 oppstått 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 en blodåre i hjernen (iskemisk slag) i løpet av de siste syv dagene.
- hvis du har nyresykdom eller leversykdom
- hvis du tidligere har hatt astma eller allergiske reaksjoner inkludert allergi mot noen legemidler brukt i behandlingen av din sykdom.
- hvis du har urinsyregikt.

Mens du bruker Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva:

- Fortell legen din
 - om planlagte operasjoner (gjelder også tannoperasjoner).
 - hvis du har mage- eller buksmerter eller blødning i mage eller tarmer (rød eller svart avføring).
- Du må også **umiddelbart ta kontakt med lege** om du utvikler en tilstand (også kjent som trombotisk trombocytopenisk purpura eller TTP) som inkluderer feber og blødninger under huden som kan vises som røde prikker på størrelse med en nålespiss, med eller uten uforklarlig og ekstrem trøtthet, forvirring, gulfarget hud eller øyne (gulsott) (se avsnitt 4 "Mulige bivirkninger").
- Hvis du skjærer eller skader deg, kan det ta lenger tid enn vanlig før du slutter å blø. Dette skyldes at medisinen virker ved å hindre blodet i å levre seg. Ved mindre sår eller skader, f.eks. hvis du skjærer deg ved barbering, er det vanligvis ingen fare. Men om blødningen bekymrer deg, skal du **kontakte lege med en gang** (se avsnitt 4 "Mulige bivirkninger").
- Legen din kan komme til å forordne noen blodprøver.

Barn og ungdom

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva er ikke beregnet til barn eller ungdom under 18 år. Det er en mulig forbindelse mellom acetylsalisylsyre (ASA) og Reyes syndrom når legemidler som inneholder ASA gis til barn eller ungdom med en virusinfeksjon. Reyes syndrom er en meget sjelden sykdom som kan være dødelig.

Andre legemidler og Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva

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 Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva og omvendt.

Du bør spesielt fortelle legen din hvis du bruker

- orale antikoagulantia, legemidler som svelges og som hindrer blodet i å koagulere,
- ASA eller et annet ikke-steroid antiinflammatorisk middel som vanligvis brukes til å behandle smerter og/eller betennelsestilstander i muskler og ledd
- heparin eller et annet legemiddel til injeksjon som brukes for å forhindre blodpropper
- omeprazol, esomeprazol eller cimetidin, legemidler mot sur mage
- metotreksat, et legemiddel som brukes ved alvorlig leddsykdom (revmatoid artritt) eller hudsykdom (psoriasis),
- probenecid, benzbromaron eller sulfinpyrazon, som brukes mot urinsyregikt,

- flukonazol, vorikonazol, ciprofloksasin eller kloramfenikol, legemidler som behandler bakterielle infeksjoner eller soppinfeksjoner,
- fluoksetin, fluvoksamin eller moklobemid, legemidler som vanligvis brukes mot depresjon,
- karbamazepin, eller okskarbazepin, legemidler til behandling av visse typer epilepsi,
- tiklopidin, eller andre legemidler som hemmer blodplateaggregasjonen.

Du **skal slutte** med annen behandling med klopido­grel mens du tar Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva.

Sporadisk bruk av ASA (ikke mer enn 1000 mg i løpet av 24 timer) vil vanligvis ikke gi problemer, men langtidsbruk av ASA i andre situasjoner bør diskuteres med legen din eller apoteket.

Graviditet og amming

Bruk ikke Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva under svangerskapets siste 3 måneder.

Det er anbefalt å ikke bruke dette legemidlet under svangerskapets første 6 måneder.

Hvis du er gravid eller tror du er gravid, må du snakke med legen din eller apoteket om dette før du begynner å ta medisinen. Hvis du blir gravid mens du bruker Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva, **ta umiddelbart kontakt med legen din**, siden det er anbefalt å ikke ta Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva når du er gravid.

Du **skal ikke** amme når du bruker dette legemidlet. Ta kontakt med legen din hvis du ammer eller planlegger å amme.

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

Kjøring og bruk av maskiner

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva forventes ikke å påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 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.

3. Hvordan du bruker Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva

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

Den anbefalte dosen er én tablett Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva daglig, som skal svelges med et glass vann, med eller uten mat.

Du bør forsøke å ta tablettene til samme tid hver dag.

Avhengig av sykdommen din vil legen bestemme hvor lenge du skal behandles med Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva. Det skal brukes i minst fire uker hvis du har hatt hjerteinfarkt. Du skal uansett ta det så lenge legen din bestemmer.

Dersom du tar for mye av Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva

Kontakt legen din eller legevakt umiddelbart på grunn av økt risiko for blødninger.

Dersom du har glemt å ta Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva

Hvis du glemmer å ta en dose Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva og oppdager dette innen 12 timer, skal du ta tablettene 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. Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt tablett.

Dersom du avbryter behandling med Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva

Ikke avbryt behandlingen med mindre du har fått beskjed om det av legen din. Kontakt legen din eller apoteket før du avbryter behandlingen på eget initiativ.

Hvis legen din har bedt deg om å avbryte behandlingen midlertidig, spør legen når du skal starte igjen.

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 opplever:

- feber, tegn til infeksjon eller ekstrem tretthet. Dette kan skyldes redusert antall av noen blodlegemer (opptrer i sjeldne tilfeller).
- tegn på leverproblemer som gulfarging av hud og/eller øyne (gulsott), med eller uten samtidig blødning under huden som viser seg som røde prikker på størrelse med en nålespiss, og/eller forvirring (se avsnitt 2 "Advarsler og forsiktighetsregler").
- hevelse i munnhulen eller hudproblemer som utslett eller kløe, hudblærer. Dette kan være tegn på en allergisk reaksjon

Den vanligste bivirkningen av Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva er blødninger. Blødninger kan oppstå i magen eller tarmene, eller i form av blåmerker eller hematom (uvanlige blødninger eller blåmerker under huden), neseblod, blod i urinen. I noen få tilfeller er det også rapportert blødning i øyet, i hodet, lunge eller ledd.

Hvis du får langvarig blødning mens du bruker Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva

Hvis du skjærer eller skader deg, kan det ta lenger tid enn vanlig før du slutter å blø. Dette skyldes at medisinen virker ved å hindre blodet i å levre seg. Ved mindre sår eller skader, f.eks. hvis du skjærer deg ved barbering, er det vanligvis ingen fare. Men om blødningen bekymrer deg, **bør du ta umiddelbart kontakt med lege** (se avsnitt 2 "Advarsler og forsiktighetsregler").

Andre bivirkninger er:

Vanlige bivirkninger (kan påvirke opptil 1 av 10 personer):

- diaré
- magesmerter
- fordøyelsesbesvær eller halsbrann

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

- hodepine
- magesår
- oppkast
- kvalme
- forstoppelse
- unormalt mye luft i mage eller tarm
- utslett
- kløe
- ørhet
- prikking eller nummenhet i huden

Sjeldne bivirkninger (kan påvirke opptil 1 av 1000 personer):

- svimmelhet

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

- gulsott

- svie i magen og/eller spiserøret
- sterke magesmerter med eller uten ryggsmarter
- feber
- pustevansker, noen ganger samtidig med hoste
- generaliserte allergiske reaksjoner (f. eks. generell følelse av varme med plutselig generell uvelhet inntil besvimelse)
- hevelse i munnhulen
- hudblommer
- hudallergi
- sår i munnslimhinnen (stomatitt)
- lavere blodtrykk
- forvirring
- hallusinasjoner
- leddsmerter
- muskelsmerter
- smaksforandringer
- betennelse i små blodårer

Bivirkninger med ukjent frekvens (frekvensen kan ikke fastslås ut fra tilgjengelige data):

- perforerende magesår
- piping i ørene
- hørselstap
- plutselige livstruende allergiske reaksjoner
- nyresykdom
- lavt blodsukker
- podagra (urinsyregikt – smertefulle, hovne ledd forårsaket av urinsyrekrystaller)
- forverring av matallergier

I tillegg kan legen din finne endringer i blod eller urinprøver.

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 Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken, boksen og på blisteret, etter "Utl. dato" eller "EXP". Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares ved høyst 25 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

Brukes innen 30 dager etter åpning.

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 Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva

- Virkestoffer er klopido­grel og acetylsalisylsyre.
Hver tablett inneholder 75 mg klopido­grel (som hydrogensulfat) og 100 mg acetylsalisylsyre (ASA).
- Andre innholdsstoffer er:
 - Tablettkjerne: laktosemonohydrat, cellulose, mikrokrystallinsk, hydroksypropylcellulose 100 cP, krysspovidon (type A), stearinsyre, krysskarmellose natrium, vegetabilsk olje, hydrogenert og natriumlaurylsulfat.
 - Drasjering: hypromellose, polydekstrose, titandioksid (E171), talkum, maltodekstrin, triglyserider av medium kjedelengde, jernoksid, gult (E172), karmin (E120), jernoksid, rødt (E172).

Hvordan Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva ser ut og innholdet i pakningen

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/100 mg film­drasjerte tabletter er lyserosa til rosa, film­drasjerte, kapselformede tabletter. Tablettene har en lengde på 14,0 mm og en bredde på 6,8 mm.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva finnes i blisterpakninger på 10, 14, 28, 30, 50, 90 og 100 film­drasjerte tabletter eller i bokser med pakningsstørrelse på 30 film­drasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen:

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

Tilvirkere:

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
4042 Debrecen
Ungarn

TEVA UK Ltd
Brampton Road
Hampden Park
Eastbourne
East Sussex, BN22 9AG
Storbritannia

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

Teva Czech Industries s.r.o.
Ostravska 29, c.p. 305
74770 Opava-Komarov
Tsjekkia

Teva Operations Poland Sp. z o.o.
ul. Mogilska 80

31-546 Krakow
Polen

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Tyskland

Pliva Croatia Ltd
Prilaz baruna Filipovica 25
10 000 Zagreb
Kroatia

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

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 02 03

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt
Tel.: +36 1 288 64 00

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Deutschland

Teva GmbH
Tel: +49 731 402 08

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228 400

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 6677 55 90

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs GmbH
Tel: +43 1 97007 0

España

Teva Pharma S.L.U.
Tél: +34 91 387 32 80

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: +351 21 476 75 50

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o
Tel: + 385 1 37 20 000

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +4021 230 6524

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Ísland

ratiopharm Oy
Sími: +358 20 180 5900

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028 917 981

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 67 323 666

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5726 7911

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628 500

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}

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