

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Clopidogrel BGR 75 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

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

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 108,125 mg laktose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Rosa, runde og svakt konvekse filmdrasjerte tabletter.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Sekundærprofylakse av aterotrombotiske hendelser:

Klopidogrel er indisert hos:

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

Forebyggende behandling av aterotrombotiske og tromboemboliske hendelser ved atrieflimmer:

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

For ytterligere informasjon henvises til pkt. 5.1.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

- Voksne og eldre
75 mg klopidogrel gis en gang daglig.

Hos pasienter med akutt koronarsyndrom:

- Akutt koronarsyndrom uten ST-segment elevasjon (ustabil angina eller hjerteinfarkt uten Q-takk): klopidogrelbehandling skal innledes med en 300 mg startdose og deretter fortsettes med 75 mg en gang daglig (sammen med acetylsalisylsyre (ASA) 75-325 mg daglig).

Ettersom høyere doser med ASA er assosiert med større blødningsrisiko, anbefales ikke ASA-doser som overstiger 100 mg. Den optimale behandlingstiden er ikke endelig fastsatt. Data fra kliniske studier støtter bruk opp til 12 måneder, og den maksimale nytten ble sett ved 3 måneder (se pkt. 5.1).

- Akutt hjerteinfarkt med ST-segment elevasjon: klopido­grel bør gis som en daglig enkeltdose på 75 mg og innledes med en 300 mg startdose i kombinasjon med ASA samt med eller uten trombolytika. For pasienter som er eldre enn 75 år bør klopido­grelbehandling innledes uten startdose. Kombinasjonsterapi bør begynne så tidlig som mulig etter symptomstart og fortsette i minst 4 uker. Fordelen med kombinasjonen klopido­grel og ASA utover 4 uker er ikke undersøkt her (se pkt. 5.1).

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

Hvis en dose glemmes:

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

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

Kan tas med eller uten mat.

4.3 Kontraindikasjoner

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Blødning og hematologiske forstyrrelser

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

blødningsintensitet, anbefales ikke samtidig behandling med klopido­grel og perorale antikoagulantia (se pkt. 4.5).

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

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

Trombotisk trombocytopen purpura (TTP)

Meget sjeldne tilfeller av trombotisk trombocytopen purpura (TTP) er rapportert i forbindelse med behandling med klopido­grel, i noen tilfeller etter kortvarig 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 seponeres.

Nylig gjennomgått hjerneinfarkt

På grunn av manglende data kan klopido­grel ikke anbefales i løpet av de første 7 dager etter akutt hjerneinfarkt.

Cytokrom P450 2C19 (CYP2C19)

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

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

CYP2C8-substrater

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

Kryssreaksjoner blant tienopyridiner

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

Nedsatt nyrefunksjon

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

Nedsatt leverfunksjon

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

Hjelpestoffer

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

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

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

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

Acetylsalisylsyre (ASA): ASA påvirket ikke klopido­grelmediert hemming av ADP-indusert trombocyttaggregasjon, men klopido­grel forsterker virkningen av ASA på kollagenindusert trombocyttaggregasjon. Samtidig behandling med ASA (2 x 500 mg i en dag) viste imidlertid ingen signifikant økning av den allerede forlengede blødningstiden ved klopido­grelbehandling. En farmakodynamisk interaksjon mellom klopido­grel og ASA er mulig, og kan føre til økt blødningsrisiko. Forsiktighet skal derfor utvises ved samtidig bruk (se pkt. 4.4). Klopido­grel og ASA har imidlertid blitt administrert samtidig i opp til ett år (se pkt. 5.1).

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

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

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

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

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

usikker. Som forsiktighetsregel skal samtidig bruk av av sterke eller moderate CYP2C19-inhibitorer frarådes (se pkt. 4.4 og 5.2).

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

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

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

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

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

Hos hiv-infiserte pasienter som behandles med antivirale midler/behandlinger boostret med ritonavir eller kobicistat (ART) er det sett en signifikant lavere eksponering for den aktive metabolitten av klopido­grel og redusert platehemming. Selv om den kliniske relevansen til disse funnene er usikre, så har det vært spontane rapporter om pasienter med hiv-infeksjon behandlet med boostret ART som har opplevd nye okklusive hendelser etter re-vaskularisering eller som har fått trombotiske hendelser under et behandlingsforløp der klopido­grel igangsettes med høyere dose i starten. Eksponering for klopido­grel og gjennomsnittlig platehemming kan reduseres ved samtidig bruk av ritonavir. Samtidig bruk av klopido­grel og boostret ART bør derfor frarådes.

Andre legemidler:

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

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

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

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

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

Som med andre orale P2Y₁₂-hemmere, kan administrering samtidig med opioide agonister forsinke og redusere absorpsjonen av klopido­grel muligens pga. forsinket gastrisk tømming. Den kliniske relevansen er ukjent. Vurder bruk av parenterale platehemmere hos pasienter med akutt koronarsykdom som har behov for samtidig bruk av morfin eller andre opioide agonister.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Siden det ikke finnes data for eksponering av klopido­grel under graviditet, er det som et forsiktighetsiltak ikke anbefalt å bruke klopido­grel under graviditet. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på svangerskapsforløp, embryo/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se pkt. 5.3).

Amming

Det er ikke kjent om klopido­grel utskilles i human morsmelk. Dyrestudier har vist utskillelse av klopido­grel i morsmelk. Som et forsiktighetsiltak bør man ikke amme under behandling med Clopido­grel BGR.

Fertilitet

Dyrestudier har ikke vist at klopido­grel endrer fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Sikkerhet ved klopido­grelbehandling er evaluert hos mer enn 44.000 pasienter som har deltatt i kliniske studier, hvorav over 12.000 er behandlet i ett år eller mer. Generelt var klopido­grel 75 mg/dag sammenlignbar med ASA 325 mg/dag i CAPRIE, uavhengig av alder, kjønn og etnisitet. Klinisk relevante bivirkninger observert i studiene CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT og ACTIVE-A er beskrevet nedenfor. I tillegg til erfaringer fra kliniske studier har bivirkninger blitt spontanrapportert.

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

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

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

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

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

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

Tabellarisk liste over bivirkninger

Bivirkninger som enten oppstod i kliniske studier eller ble spontanrapportert er angitt under.

Frekvenskonvensjonen er: vanlig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlig ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10,000$ til $< 1/1000$); svært sjeldne ($< 1/10,000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hvert organklassesystem er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Organklassesystem	Vanlig	Mindre vanlig	Sjeldne	Svært sjeldne, ikke kjent*
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Trombocytopeni, leukopeni, eosinofili	Nøytropeni, inkludert alvorlig nøytropeni	Trombotisk trombocytopen purpura (TTP) (se pkt. 4.4), aplastisk anemi, pancytopeni, agranulocytose, alvorlig trombocytopeni, ervervet hemofili A, granulocytopeni, anemi
Hjertesykdommer				Kounis syndrom (vasospastisk allergisk angina/allergisk hjerteinfarkt) i sammenheng med hypersensitivitet mot klopido­grel*

Forstyrrelser i immunsystemet				Serumsykdom, anafylaktiske reaksjoner, kryssreaktiv legemiddelhypersensitivitet mellom tienopyridiner (f. eks. tiklopidin, prasugrel) (se pkt. 4.4)*, autoimmunt insulinsyndrom, som kan føre til alvorlig hypoglykemi, spesielt hos pasienter med HLA DRA4-subtype (hyppigere i den japanske befolkningen)*
Psykiatriske lidelser				Hallusinasjoner, konfusjon
Nevrologiske sykdommer		Intrakraniell blødning (noen fatale tilfeller er rapportert), hodepine, parestier, svimmelhet		Smaksforandringer, ageusi
Øyesykdommer		Blødning i øyet (konjunktival, okulær, retinal)		
Sykdommer i øre og labyrint			Vertigo	
Karsykdommer	Hematom			Alvorlig blødning, blødning i operasjonssår, vaskulitt, hypotensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Neseblod			Blødning i luftveiene (blodige opphostinger, blødning i lungene), bronkospasme, interstitiell pneumoni, eosinofil pneumoni

Gastrointestinale sykdommer	Gastrointestinal blødning, diaré, abdominal smerte, dyspepsi	Magesår og duodenalsår, gastritt, oppkast, kvalme, forstoppelse, flatulens	Retroperitoneal blødning	Fatale tilfeller av gastrointestinal og retroperitoneal blødning, pankreatitt, kolitt (inkludert ulcerøs eller lymfocytisk kolitt), stomatitt
Sykdommer i lever og gallevei				Akutt leversvikt, hepatitt, unormale leverfunksjonstester
Hud- og underhudssykdommer	Blåmerker	Utslett, pruritus, hudblødninger (purpura)		Bulløs dermatitt (toksisk epidermal nekrolyse, Stevens Johnson syndrom, erythema multiforme), akutt generalisert eksantem pustulose (AGEP), angioødem, legemiddelindusert hypersensitivitetsyndrom, legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), erytematøs eller eksfoliativt utslett, urtikaria, eksem, lichen planus
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer			Gynekomasti	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett				Muskulo-skeletale blødninger (hemartrose), artritt, artralgi, myalgi
Sykdommer i nyre og urinveier		Hematuri		Glomerulonefritt, økning i serumkreatinin
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Blødning på innstikksted			Feber
Undersøkelser		Forlenget blødningstid, nedgang i antall nøytrofile granulocytter, nedgang i antall trombocytter		

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

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antitrombotiske midler, hemmere av blodplateaggregasjon, eksklusiv heparin, ATC-kode: B01AC-04.

Virkningsmekanisme

Klopido­grel er et prodrug, hvor en av metabolittene hemmer blodplateaggregasjonen. Klopido­grel må metaboliseres av CYP450-­enz­ymer 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 indu­sert av andre agonister enn ADP hemmes også ved å hindre forsterkningen av plateaktivering av fritt ADP.

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

Farmakodynamiske effekter

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

Klinisk effekt og sikkerhet

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

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

I CAPRIE-studien ble det inkludert 19.185 pasienter med aterotrombose i anamnesen i form av nylig hjerteinfarkt (<35 dager), nylig hjerneinfarkt (mellom 7 dager og 6 måneder) eller konstatert perifer arteriell sykdom (PAD). Pasientene ble randomisert til klopido­grel 75 mg/dag eller ASA 325 mg/dag,

og ble fulgt i 1 til 3 år. I subgruppen med hjerteinfarkt fikk de fleste pasientene ASA de første dagene etter det akutte infarkt.

Klopidogrel reduserte signifikant hyppigheten av nye iskemiske tilfeller (kombinert endepunkt for hjerteinfarkt, hjerneinfarkt og vaskulær død) sammenlignet med ASA. I «intention to treat»-analysen ble det observert 939 tilfeller i klopidogrelgruppen og 1.020 tilfeller i ASA-gruppen (en relativ reduksjon i risiko (RRR) på 8,7 % [95 % KI: 0,2 til 16,4]; $p=0,045$), hvilket tilsvarer 10 pasienter [KI: 0 til 20] som beskyttes mot nye iskemiske hendelser når en behandler 1.000 pasienter i 2 år. Analyse av total mortalitet (sekundært endepunkt) viste ingen signifikant forskjell mellom klopidogrel (5,8 %) og ASA (6,0 %).

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

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

Akutt koronarsyndrom

I CURE-studien ble det inkludert 12.562 pasienter med akutt koronarsyndrom uten ST-segmentehevning (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 hjertezymer eller troponin I eller T som var minst to ganger høyere enn den øvre grensen for normalverdi. Pasientene ble randomisert til klopidogrel (300 mg startdose fulgt av 75 mg/dag, $N=6.259$) eller placebo ($N=6.303$), begge gitt i kombinasjon med ASA (75-325 mg en gang daglig) og annen standardbehandling. Pasientene ble behandlet i inntil ett år. I CURE fikk 823 (6,6 %) pasienter samtidig behandling med GPIIb/IIIa-hemmer. Heparin ble gitt til mer enn 90 % av pasientene og den relative blødningsforekomsten i klopidogrel- og placebogruppen ble ikke signifikant påvirket av samtidig heparinbehandling.

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

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

Antall pasienter som opplevde det co-primære endepunktet (kardiovaskulær død, hjerteinfarkt, hjerneslag eller refraktær iskemi) var 1.035 (16,5 %) i klopidogrelgruppen og 1.187 (18,8 %) i placebogruppen, noe som gir en relativ risikoreduksjon på 14 % (95 % KI av 6 -21 %, $p=0,00005$) for klopidogrelgruppen. Denne fordelene kan hovedsakelig tilskrives den statistisk signifikante

reduksjonen i forekomst av hjerteinfarkt [287 (4,6 %) i den klopido­grelbehandlede gruppen og 365 (5,8 %) i den placebo­behandlede gruppen]. Det var ingen observert effekt på forekomsten av rehospitalisering grunnet ustabil angina.

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

Observerte fordeler med klopido­grel var uavhengig av andre akutte og langvarige kardiovaskulære behandlinger (som heparin/LMWH, GPIIb/IIIa-antagonister, lipidsenkende midler, betablokkere og ACE-hemmere). Effekten av klopido­grel var uavhengig av dosen til ASA (75-325 mg en gang daglig). Sikkerhet og effekt av klopido­grel til pasienter med akutt hjerteinfarkt med ST-segmente­e­le­vasjon er undersøkt i 2 randomiserte, placebokontrollerte, dobbeltblinde studier, CLARITY og COMMIT.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Denne randomiserte, åpne studien inkluderte 2610 biomarkørpositive ACS-pasienter etter fullført PCI. Pasientene ble randomisert til enten prasugrel 5 eller 10 mg/dag (dag 0-14) (n = 1306), eller prasugrel 5 eller 10 mg/dag (dag 0-7) for deretter å nedtrappe til klopido­grel 75 mg/dag (dag 8-14) (n = 1304) i kombinasjon med ASA (< 100 mg/dag). Ved dag 14 ble platefunksjonstesting (PFT) utført. Pasientene som kun fikk prasugrel fortsatte på prasugrel i 11,5 måneder.

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

Det primære endepunktet (den kombinerte forekomsten av kardiovaskulær død, hjerteinfarkt, hjerneslag og BARC-blødning grad ≥ 2 ved 12 måneder) ble oppnådd og viste non-inferiority –. 95 pasienter (7 %) i den kontrollerte nedtrappingsgruppen og 118 pasienter (9 %) i kontrollgruppen (p non-inferiority = 0,0004) opplevde et blødningstilfelle. Den kontrollerte nedtrappingen førte ikke til en økt kombinert risiko for iskemiske tilfeller (2,5 % i nedtrappingsgruppen versus 3,2 % i

kontrollgruppen, p non-inferiority = 0,0115), heller ikke i det sekundære hovedendepunktet med BARC-blødning ≥ 2 (5 %) i nedtrappingsgruppen versus 6 % i kontrollgruppen ($p = 0,23$). Den kumulative forekomsten av alle blødningstilfeller (BARC-klasse 1 til 5) var 9 % (114 hendelser) i den kontrollerte nedtrappingsgruppen versus 11 % (137 hendelser) i kontrollgruppen ($p = 0,14$).

Atrieflimmer

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

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

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

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

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

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

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

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

Pediatrik populasjon

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

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

Distribusjon

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

Biotransformasjon

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

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

Eliminasjon

Etter oral dosering av ¹⁴C-merket klopido­grel til mennesker, ble ca. 50 % utskilt i urinen og ca. 46 % i feces i løpet av 120 timer etter dosering. Etter en enkelt oral dose på 75 mg har klopido­grel en halveringstid på omtrent 6 timer. Halveringstiden for eliminasjonen av hovedmetabolitten (inaktiv) var 8 timer etter både enkel og gjentatt dosering.

Farmakogenetikk

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

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

En crossover-studie med 40 friske deltakere, 10 i hver av de 4 CYP2C19 metaboliserer-gruppene ("ultrarapid", "extensive", "intermediate" og "poor") evaluerte farmakokinetikk og antiblodplaterespons med 300 mg etterfulgt av 75 mg/dag og 600 mg etterfulgt av 150 mg/dag, hver dag i totalt 5 dager ("steady state"). Ingen vesentlige forskjeller i eksponering for aktiv metabolitt og gjennomsnittlig hemming av blodplateaggregering (IPA) ble observert mellom "ultrarapid", "extensive" og "intermediate" metaboliserere. Hos "poor metabolisers" var eksponering for aktiv metabolitt redusert med 63-71 % sammenlignet med "extensive metabolisers". Ved 300 mg/75 mg doseringsregimet var antiblodplateresponsen redusert i "poor metabolisers" med gjennomsnittlig IPA (5 µM 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".

Virkningen 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 virkningen hos klopidogrelbehandlede pasienter med genotyperesultat: CURE (n=2721), CHARISMA (n=2428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1477) og ACTIVE-A (n=601), i tillegg til et antall publiserte kohortstudier.

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

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

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

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

Spesielle grupper

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

Nedsatt nyrefunksjon

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

Nedsatt leverfunksjon

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

Etnisitet

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I prekliniske studier på rotte og ape ble det oftest sett leverforandringer. Dette ble observert ved doser som representerer minst 25 ganger eksponering hos menneske ved klinisk dosering 75 mg daglig og var en konsekvens av påvirkning av leverenzym­er. Klopido­grel i terapeutiske doser ga ingen effekt på leverenzym­er hos mennesker.

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

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 hunrotter og var ikke teratogen i rotter og kaniner. Gitt til diegivende rotter forårsaket klopido­grel en viss forsinkelse i utviklingen av avkommet. Spesifikke farmakokinetiske studier utført med radioaktivt merket klopido­grel har vist at modersubstansen eller dens metabolitter utskilles i morsmelk. Som en følge av dette kan en direkte effekt (svak toksisitet) eller en indirekte effekt (smaksendring) ikke utelukkes.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpes­toffer

Tablettkjerne:

Laktose
Mikrokrystallinsk cellulose
Pregelatinisert maisstivelse
Makrogol 6000
Hydrogenert lakserolje

Filmdrasjering:

Hypromellose (E464)
Titandioksid (E171)
Rødt jernoksid (E172)
Talkum
Propylenglykol

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Blister (OPA/Al/PVC-Al)
3 år

HDPE-boks
3 år

Etter første åpning av boksen bør produktet brukes innen 2 måneder.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Blister (OPA/Al/PVC-Al)
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet og lys.

HDPE-boks

Før åpning:

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Etter åpning:

Oppbevares ved høyst 25°C.
Hold boksen tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

OPA/Al/PVC-Al-blistre med 7, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90 og 100 filmdrasjerte tabletter i eske.

HDPE-boks (volum: 15 ml) med PP-lukkeutstyr med tørkemiddel: 30 filmdrasjerte tabletter i eske.

HDPE-boks (volum: 150 ml) med PP-lukkeutstyr med tørkemiddel: 500 filmdrasjerte tabletter i eske.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Laboratoires BIOGARAN
15, boulevard Charles de Gaulle
92707 Colombes Cedex
Frankrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

For blister

7 filmdrasjerte tabletter: EU/1/09/558/001
14 filmdrasjerte tabletter: EU/1/09/558/002
28 filmdrasjerte tabletter: EU/1/09/558/003
30 filmdrasjerte tabletter: EU/1/09/558/004
50 filmdrasjerte tabletter: EU/1/09/558/005
56 filmdrasjerte tabletter: EU/1/09/558/006
60 filmdrasjerte tabletter: EU/1/09/558/007
84 filmdrasjerte tabletter: EU/1/09/558/008
90 filmdrasjerte tabletter: EU/1/09/558/009
100 filmdrasjerte tabletter: EU/1/09/558/010

For boks

30 filmdrasjerte tabletter: EU/1/09/558/011
500 filmdrasjerte tabletter: EU/1/09/558/012

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21 september 2009

Dato for siste fornyelse: 8 mai 2014

10. OPPDATERINGSDATO

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

VEDLEGG II

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

A. INNEHAVER(E) AV TILVIRKERTILLATELSE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovenia

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.
ul. Równoległa 5
02-235 Warszawa
Polen

KRKA - FARMA d.o.o.
V. Holjevca 20/E
10450 Jastrebarsko
Kroatia

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-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

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

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

ESKE/ for blister og boks

1. LEGEMIDLETS NAVN

Clopidogrel BGR 75 mg filmdrasjerte tabletter

klopidogrel

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

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

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose.

Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

filmdrasjert tablett

For blister

7 filmdrasjerte tabletter

14 filmdrasjerte tabletter

28 filmdrasjerte tabletter

30 filmdrasjerte tabletter

50 filmdrasjerte tabletter

56 filmdrasjerte tabletter

60 filmdrasjerte tabletter

84 filmdrasjerte tabletter

90 filmdrasjerte tabletter

100 filmdrasjerte tabletter

For boks

30 filmdrasjerte tabletter

500 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

For boks

Etter første åpning av boksen bør produktet brukes innen 2 måneder.

Dato for åpning: _____

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

For blister

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet og lys.

For boks

Før åpning:

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Etter åpning:

Oppbevares ved høyst 25°C.

Hold boksen tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Laboratoires BIOGARAN

15, boulevard Charles de Gaulle - 92707 Colombes Cedex, Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

For blister

7 filmdrasjerte tabletter: EU/1/09/558/001

14 filmdrasjerte tabletter: EU/1/09/558/002

28 filmdrasjerte tabletter: EU/1/09/558/003

30 filmdrasjerte tabletter: EU/1/09/558/004

50 filmdrasjerte tabletter: EU/1/09/558/005

56 filmdrasjerte tabletter: EU/1/09/558/006

60 filmdrasjerte tabletter: EU/1/09/558/007

84 filmdrasjerte tabletter: EU/1/09/558/008

90 filmdrasjerte tabletter: EU/1/09/558/009

100 filmdrasjerte tabletter: EU/1/09/558/010

For boks

30 filmdrasjerte tabletter: EU/1/09/558/011

500 filmdrasjerte tabletter: EU/1/09/558/012

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Clopidogrel BGR 75 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

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

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP BLISTER
--

1. LEGEMIDLETS NAVN

Clopidogrel BGR 75 mg filmdrasjerte tabletter

klopidogrel

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Laboratoires BIOGARAN

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

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

Clopidogrel BGR 75 mg filmdrasjerte tabletter

klopidogrel

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

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

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose.

Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

filmdrasjert tablett

500 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

Etter første åpning av boksen bør produktet brukes innen 2 måneder.

Dato for åpning: _____

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Før åpning:

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Etter åpning:

Oppbevares ved høyst 25°C.

Hold boksen tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Laboratoires BIOGARAN

15, boulevard Charles de Gaulle - 92707 Colombes Cedex, Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/558/012

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT****17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Ikke relevant.

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

Ikke relevant.

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT FOR BOKS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Clopidogrel BGR

klopidogrel

Oral bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP

Etter åpning:
Brukes innen 2 måneder.

Dato for åpning: _____

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

30 filmdrasjerte tabletter

6. ANNET

Inneholder også laktose.

Laboratoires BIOGARAN

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Clopidogrel BGR 75 mg filmdrasjerte tabletter klopidogrel

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

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- 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 BGR er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Clopidogrel BGR
3. Hvordan du bruker Clopidogrel BGR
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Clopidogrel BGR
6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon

1. Hva Clopidogrel BGR er, og hva det brukes mot

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

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

Du har fått forskrevet Clopidogrel BGR for å forhindre dannelsen av blodpropper og for å redusere risikoen for disse alvorlige hendelsene fordi:

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

2. Hva du må ta hensyn til før du bruker Clopidogrel BGR

Bruk ikke Clopidogrel BGR

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

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

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker Clopidogrel BGR.

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

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

Når du tar Clopidogrel BGR:

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

Barn og ungdom

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

Andre legemidler og Clopidogrel BGR

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Visse andre legemidler kan innvirke på effekten av Clopidogrel BGR og omvendt.

Du bør spesielt fortelle legen din hvis du bruker:

- Legemidler som kan øke risikoen for blødning, for eksempel:
 - Perorale antikoagulantia, legemidler som nedsetter blodets evne til å koagulere,
 - ikke-steroid­e antiinflammatoriske midler, vanligvis brukt for å behandle smertefulle og/eller betennelsestilstander i muskler og ledd,
 - heparin eller noen andre legemidler til injeksjon som brukes for å forhindre blodpropper,
 - tiklopidin, et annet legemiddel som hemmer blodplateaggregasjonen,
 - en selektiv serotoninreopptakshemmer (inkludert, men ikke begrenset til fluoksetin eller fluvoksamin), legemidler som vanligvis brukes mot depresjon,
- omeprazol eller esomeprazol, som er legemidler mot magesyre,
- flukonazol eller vorikonazol, legemidler til behandling av soppinfeksjoner,

- efavirenz eller andre antiretrovirale legemidler (legemidler til behandling av hiv-infeksjoner),
- karbamazepin, et legemiddel til behandling av noen former for epilepsi,
- moklobemid, legemiddel mot depresjon,
- repaglinid, et legemiddel mot diabetes,
- paklitaksel, et legemiddel brukt i behandling av kreft,
- opioider; mens du behandles med klopido­grel bør du informere din lege før du blir forskrevet opioider (brukes for å behandle kraftige smerter).

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

Inntak av Clopidogrel BGR sammen med mat og drikke

Clopidogrel BGR kan tas med eller uten mat.

Graviditet, amming og fertilitet

Det er anbefalt å ikke ta dette legemidlet under graviditet.

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

Du bør ikke amme når du tar Clopidogrel BGR.

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

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

Kjøring og bruk av maskiner

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

Clopidogrel BGR 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 dette legemiddelet.

3. Hvordan du bruker Clopidogrel BGR

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

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

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

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

Dersom du tar for mye av Clopidogrel BGR

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

Dersom du har glemt å ta Clopidogrel BGR

Hvis du glemmer å ta en dose, 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 skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt tablett.

Dersom du avbryter behandling med Clopidogrel BGR

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

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

4. Mulige bivirkninger

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

Kontakt legen din umiddelbart dersom du får:

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

Den vanligst rapporterte bivirkningen er blødning.

Blødningen kan være i form av mage- eller tarmblødninger, blåmerker i huden eller hematom (uvanlige blødninger eller blåmerker under huden), neseblod eller blod i urinen. Et fåtall tilfeller av blødninger inne i øye, hodet, lunger eller ledd er også rapportert.

Hvis du får langvarig blødning mens du bruker Clopidogrel BGR

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

Andre bivirkninger inkluderer:

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

Diaré, magesmerter, fordøyelsesbesvær eller halsbrann.

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

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

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

Vertigo, forstørrede bryster hos menn.

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

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

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

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

I tillegg kan legen din finne endringer i blod- eller urintester.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i 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 BGR

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på pakningen etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Blister

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet og lys.

Boks

Før åpning:

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Etter åpning:

Oppbevares ved høyst 25°C.

Hold boksen tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

Etter første åpning av boksen bør produktet brukes innen 2 måneder.

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 BGR

- Virkestoffet er klopidogetrel. Hver filmdrasjerte tablett inneholder 75 mg klopidogetrel (som hydrogensulfat).
- Andre innholdsstoffer er laktose (se pkt. 2 "Clopidogrel BGR inneholder laktose"), mikrokrySTALLinsk cellulose, pregelatinisert maisstivelse, makrogol 6000, hydrogenert lakserolje i tablettkjernen og hypromellose (E464), titandioksid (E171), rødt jernoksid (E172), talkum og propylenglykol i filmdrasjeringen.

Hvordan Clopidogrel BGR ser ut og innholdet i pakningen

De filmdrasjerte tablettene er rosa, runde og svakt konvekse.

Esker med 7, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90 og 100 filmdrasjerte tabletter i blisterbrett er tilgjengelig.

Esker med 30 og 500 filmdrasjerter tabletter i flasker er tilgjengelig.

Ikke alle pakningsstørrelser er pålagt markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Laboratoires BIOGARAN

15, boulevard Charles de Gaulle

92707 Colombes Cedex

Frankrike

Tilvirker:

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

KRKA-POLSKA Sp. z o.o., ul. Równoległa 5, 02-235 Warszawa, Poland

KRKA - FARMA d.o.o., V. Holjevca 20/E, 10450 Jastrebarsko, Croatia

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert MM/ÅÅÅÅ.

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.