

VEDLEGG I

PREPARATOMTALE

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

1. LEGEMIDLETS NAVN

Clopidogrel dura 75 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

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

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 13 mg hydrogenert lakserolje.

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

Forebyggende behandling 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.

For ytterligere informasjon henvises til pkt. 5.1.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

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

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 6.1.
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon .
- Aktiv patologisk blødning som f.eks. peptisk ulcus eller intrakraniell blødning.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Blødninger 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 økt 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-steroid­e antiinflammatoriske midler inkludert COX-2-hemmere. Pasientene bør følges nøye med hensyn til tegn på blødning, inkludert okkult blødning, spesielt under de første behandlingsukene, og/eller etter invasive hjer­teprosedyrer eller kirurgi. På grunn av risiko for økt blødningsintensitet, anbefales ikke samtidig behandling med klopido­grel og orale antikoagulantia (se pkt. 4.5).

Hvis en pasient 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 er rapportert etter bruk av klopido­grel. I tilfeller der isolert forlengelse av aktivert partiell tromboplastintid (aPTT) med eller uten blødning er bekreftet, bør ervervet hemofili tas i betraktning. Pasienter med bekreftet ervervet hemofilidiagnose bør håndteres og følges opp av spesialister, og klopido­grel bør 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 me­ta­bo­li­se­ring 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. Kliniske relevans av dette er usikker. Som forsiktighetsregel skal samtidig bruk av sterke eller moderate CYP2C19-inhibitorer frarådes (se pkt. 4.5 for liste over CYP2C19-hemmere, se også pkt. 5.2).

Kryssreaksjoner blant tienopyridiner

Da kryssreaksjoner mellom tienopyridiner er rapportert, bør det undersøkes om pasienter tidligere har opplevd overfølsomhet overfor 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 med hensyn til tegn på overfølsomhet hos pasienter med kjent allergi overfor 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 legemidlet inneholder hydrogenert lakserolje som kan forårsake magesyke og diaré.

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 klopido­grel 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: 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 klopido­grel-mediert hemming av ADP-indusert trombocyttaggregasjon, men klopido­grel forsterket virkningen av ASA på kollagenindusert trombocyttaggregasjon. Samtidig behandling med ASA (2 x 500 mg i én 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 klopido­grel-indusert 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 hos 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).

Annen samtidig behandling:

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

Legemidler som hemmer CYP2C19 omfatter omeprazol og esomeprazol, fluvoksamin, fluoksetin, moklobemid, vorikonazol, flukonazol, tiklopidin, ciprofloksasin, cimetidin, karbamazepin, okskarbazepin 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 én 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 (bortsett fra cimetidin som er en hemmer av CYP2C19) og antacida, påvirker klopido­grels hemming av blodplateaggregasjonen.

Andre legemidler:

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

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

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

Bortsett fra den informasjonen om legemiddelinteraksjoner som er beskrevet over, er det ikke utført interaksjonsstudier med klopido­grel og andre legemidler som pasienter med ateroskrotisk sykdom ofte bruker. Pasientene som var med i kliniske studier med klopido­grel brukte imidlertid en rekke ulike legemidler samtidig, som diuretika, betablokkere, ACE-hemmere, kalsiumantagonister,

kolesterolsenkende midler, kardilaterende midler, antidiabetika (inkludert insulin), antiepileptika og GPIIb/IIIa-hemmere, uten at det ble påvist klinisk signifikante uønskede interaksjoner.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

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

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

Amming

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

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 42000 pasienter som har deltatt i kliniske studier, hvorav over 9000 er behandlet i ett år eller lenger. Klinisk relevante bivirkninger observert i studiene CAPRIE, CURE, CLARITY og COMMIT er beskrevet nedenfor. Generelt var klopido­grel 75 mg/dag sammenlignbar med ASA 325 mg/dag i CAPRIE, uavhengig av alder, kjønn og rase. 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.

Liste over bivirkninger i tabellform

Bivirkninger som enten oppstod i kliniske studier eller ble spontanrapportert er angitt under. Frekvensen er definert ved bruk av følgende konvensjon: 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 ($\leq 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Organklassesystem	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne, ikke kjent*
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Trombocytopeni, leukopeni, eosinofili	Neutropeni, inkludert alvorlig neutropeni	Trombotisk trombocytopen purpura (TTP) (se pkt. 4.4), aplastisk anemi, pancytopeni, agranulocytose, alvorlig trombocytopeni, ervervet hemofili A, granulocytopeni, anemi
Forstyrrelser i immunsystemet				Serumsykdrom, anafylaktiske reaksjoner, kryssreaktiv legemiddeloverfølsomhet mellom tienopyridiner (f.eks. tiklopidin, prasugrel) (se pkt. 4.4)*
Psykiatriske lidelser				Hallusinasjoner, konfusjon
Nevrologiske sykdommer		Intrakraniell blødning (noen fatale tilfeller er rapportert), hodepine, parestier, svimmelhet		Smaksforandringer
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 opphostninger, blødning i lungene), bronkospasme, interstituell 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 galleveier				Akutt leversvikt, hepatitt, unormale leverfunksjons-tester

Hud- og underhudssykdommer	Blåmerker	Utslett, pruritus, hudblødninger(purpura)		Bulløs dermatitt (toksisk epidermal nekrolyse, Stevens Johnson syndrom, erythema multiforme), angioødem, legemiddelindusert overfølsomhetssyndrom, legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), erytematøs utslett, urtikaria, eksem, lichen planus
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett				Muskuloskeletale blødninger (hemartrose), artritt, artralgi, myalgi
Sykdommer i nyre og urinveier		Hematuri		Glomerulonefritt, økning i serumkreatinin
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Blødning på innstikksted			Feber
Undersøkelser		Forlenget blødningstid, nedgang i antall nøytrofile granulocytter, nedgang i antall trombocytter		

* Informasjon relatert til klopidogrel med frekvens "ikke kjent".

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

Overdose som følge av 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 trombocyttransfusjon motvirke effektene av klopidogrel.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antitrombotiske midler, hemmere av blodplateaggregasjon, eksklusiv heparin, ATC-kode: B01A C04.

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 hemmer selektivt bindingen av adenosindifosfat (ADP) til P2Y₁₂-reseptoren på blodplatene og den påfølgende ADP-medierte aktiveringen av

glykoprotein GPIIb/IIIa-komplekset, og fører derfor til hemming av blodplateaggregasjonen. På grunn av den irreversible bindingen forblir blodplatene påvirket, og normal blodplatefunksjon gjenopprettes i en hastighet som gjenspeiler blodplatenes "turnover" (ca. 7-10 dager). Blodplateaggregasjon induisert av andre agonister enn ADP hemmes også ved å hindre forsterkningen av plateaktivering av fritt ADP.

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

Farmakodynamiske effekter

Gjentatt dosering med 75 mg daglig resulterte i en vesentlig hemming av ADP-indusert trombocyttaggregasjon fra første dag. Dette økte progressivt og nådde steady-state mellom dag 3 og dag 7. Ved steady-state var den gjennomsnittlige observerte graden av hemming mellom 40 % og 60 % ved en dose på 75 mg daglig. 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 4 dobbeltblinde studier med over 80.000 pasienter: CAPRIE-studien, hvor klopido­grel sammenlignes med ASA og CURE- CLARITY- og COMMIT-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 insidensen 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 1000 pasienter i 2 år. Analyse av total mortalitet (sekundært endepunkt) viste ingen signifikant forskjell mellom klopido­grel (5,8 %) og ASA (6,0 %).

I en subgruppeanalyse med hensyn til årsaker (hjerteinfarkt, hjerneinfarkt og PAD) syntes fordelene med klopido­grel størst (oppnådd statistisk signifikans ved $p=0,003$) 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 antydde 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.

Pediatrisk populasjon

I en doseeskaleringsstudie med 86 nyfødte eller spedbarn opptil 24 måneders alder med trombose­risiko (PICOLO), ble klopido­grel evaluert ved påfølgende doser på 0,01, 0,1 og 0,2 mg/kg hos nyfødte og spedbarn og ved bare 0,15 mg/kg hos nyfødte. Doseringen på 0,2 mg/kg ga gjennomsnittlig hemmingsprosent på 49,3 % (5 μ M ADP-indusert plateaggregering), noe som er sammenlignbart med voksne som tar 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 kirurgitrinn. Gjennomsnittstid fra palliasjon med shunt til første administrering av studiemedisin var 20 dager. Ca 88 % av pasientene fikk tilleggsbehandling med ASA (1 til 23 mg/kg/dag). Det var ingen signifikant forskjell mellom gruppene når det gjaldt det primære endepunktet sammensatt av død, shunt-trombose eller hjerterelatert intervensjon før 120 dagers alder etter en hendelse vurdert som trombotisk av natur (89 [19,1 %] i klopido­grelgruppen og 90 [20,5 %] i placebogruppen) (se pkt. 4.2). Blødning var den hyppigst rapporterte bivirkningen i både klopido­grel- og placebogruppen, det var imidlertid ingen signifikant forskjell i blødningshyppigheten mellom gruppene. I langtidsoppfølgingen av sikkerhet i studien fikk 26 pasienter som fremdeles hadde shunt ved ett års alder klopido­grel opp til 18 måneders alder. Ingen nye sikkerhetsproblemer ble oppdaget under denne langtidsoppfølgingen.

CLARINET og PICOLO-studiene ble utført med en løsning inneholdende klopido­grel. I en relativ biotilgjengelighetsstudie hos voksne ga 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 maksimalnivå av uforandret klopido­grel (ca. 2,2-2,5 ng/ml etter en enkelt dose med 75 mg) ble oppnådd ca. 45 minutter etter doseringen. Minst 50 % absorberes, basert på utskillelse av klopido­grels metabolitter i urinen.

Distribusjon

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

Biotransformasjon

Klopido­grel gjennomgår omfattende metabolisme i leveren. Klopido­grel blir metabolisert via to hovedveier *in vitro* og *in vivo*: en mediert av esteraser og fører til hydrolyse til det inaktive karboksylsyrederviatet (85 % av sirkulerende metabolitter), og en mediert av flere cytokrom P450-enzym. Klopido­grel metaboliseres først til en intermediaær 2-okso-klopido­grel-metabolitt. Påfølgende metabolisering av denne fører til dannelse av den aktive metabolitten, et tiolderivat av klopido­grel. Denne metabolske reaksjonsveien er mediert av CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 og CYP2B6 *in vitro*. Den aktive tiolmetabolitten som er isolert *in vitro*, 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 ^{14}C -merket klopido­grel hos mennesker, ble ca. 50 % utskilt i urinen og ca. 46 % i feces i løpet av 120 timer etter dosering. Etter en enkelt oral dose på 75 mg har klopido­grel en halveringstid på ca. 6 timer. Halveringstiden for eliminasjon av hovedmetabolitten (inaktiv) var 8 timer etter både enkel og gjentatt dosering.

Farmakogenetikk

Flere polymorfe CYP450-enzym aktiviserer klopido­grel. CYP2C19 er involvert i dannelsen av både den aktive metabolitten og den intermediaære 2-okso-klopido­grel-metabolitten. Farmakokinetikken og

effekten den aktive metabolitten har på blodplater, målt ved blodplateaggregasjon *ex vivo*, varierer 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 kaukasier, 4 % for svarte og 14 % for kinesere. Tester for bestemmelse av en pasients CYP2C19-genotype finnes.

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

I overensstemmelse med resultatene beskrevet over ble det vist i en metaanalyse av 6 studier med 335 klopido­grelbehandlede deltakere ved "steady state" at eksponering for aktiv metabolitt var redusert med 28 % hos "intermediate metabolisers" og 72 % hos "poor metabolisers" mens hemming av blodplateaggregering (5 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) 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 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 hos 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/minutt) var hemming av ADP-indusert trombocyttag­g­re­gasjon lavere (25 %) enn den som er observert hos friske forsøks­per­so­ner. Forlengelsen i blødningstiden var imidlertid lik den som er observert hos friske forsøks­per­so­ner som fikk 75 mg klopido­grel daglig. Den kliniske toleransen var god hos alle pasientene.

Nedsatt leverfunksjon

Etter gjentatt dosering med 75 mg klopido­grel daglig i 10 dager hos 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.

Rase

Prevalens av CYP2C19-alleler som ga middels rask eller langsom CYP2C19-metabolisme varierer avhengig av rase (se Farmakogenetikk). For den asiatiske populasjonen finnes det i litteraturen begrensede data for å kunne vurdere om ulike genotyper av denne CYPen har noen betydning for klinisk resultat.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I prekliniske studier hos rotte og bavian var den hyppigst observerte effekten 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 levermetabolismeenzymer. Klopido­grel i terapeutiske doser ga ingen effekt på levermetabolismeenzymer 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 hunnrotter og var ikke teratogent hos verken rotte eller kanin. Gift 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 (smaksending) ikke utelukkes.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne:

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Kolloidal vannfri silika
Krysspovidon (type A)
Makrogol 6000
Hydrogenert lakserolje

Filmdrasjering:

Polyvinylalkohol
Titandioksid (E171)
Rødt jernoksid (E172)
Gult jernoksid (E172)
Talkum

Makrogol 3000

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet og lys

6.5 Emballasje (type og innhold)

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

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Mylan dura GmbH, Wittichstraße 6, D-64295 Darmstadt, Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/560/001-009

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21 september 2009

Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

<Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (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

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

TAD Pharma GmbH
Heinz-Lohmann-Straße 5
27472 Cuxhaven
Tyskland

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

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

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

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Ikke relevant.

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Clopidogrel dura 75 mg filmdrasjerte tabletter

klopidogrel

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

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

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder hydrogenert lakserolje.

Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

7 filmdrasjerte tabletter

14 filmdrasjerte tabletter

28 filmdrasjerte tabletter

30 filmdrasjerte tabletter

50 filmdrasjerte tabletter

56 filmdrasjerte tabletter

84 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**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet og lys.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Mylan dura GmbH, Wittichstraße 6, D-64295 Darmstadt, Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/560/001-009

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Clopidogrel dura 75 mg

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

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Clopidogrel dura 75 mg filmdrasjerte tabletter

klopidogrel

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Mylan dura GmbH

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

5. ANNET

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

B. PAKNINGSVEDLEGG

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Clopidogrel dura 75 mg filmdrasjerte tabletter klopidogrel

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

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

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

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

1. Hva Clopidogrel Dura er og hva det brukes mot

Clopidogrel dura inneholder klopidogrel og tilhører en gruppe legemidler som kalles platehemmere. Blodplater er veldig små bestandeler 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 dura brukes hos voksne for å forhindre dannelse 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 dura for å forhindre dannelse 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.

2. Hva du må vite før du bruker Clopidogrel Dura

Bruk ikke Clopidogrel dura:

- hvis 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 dura.

Advarsler og forsiktighetsregler

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

- 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 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 er allergisk eller ha reagert på andre legemidler som brukes til behandling av sykdommen din.

Når du tar Clopidogrel dura:

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

Barn og ungdom

Dette legemidlet har ingen effekt hos barn, og skal derfor ikke gis til barn.

Andre legemidler og Clopidogrel dura

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 dura og omvendt.

Du bør spesielt fortelle legen din hvis du bruker:

- Perorale antikoagulantia, legemidler som nedsetter blodets evne til å koagulere,
- ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler til injeksjon, brukes vanligvis til behandling av smertefulle og/eller betennelsestilstander i muskler og ledd,
- heparin eller noen andre legemidler som brukes for å forhindre blodpropper,
- omeprazol, esomeprazol eller cimetidin, som er legemidler mot magesyre,
- flukonazol, vorikonazol, ciprofloksacin eller kloramfenikol, legemidler til behandling av infeksjoner forårsaket av bakterier eller sopp,
- fluoksetin, fluvoksamin eller moklobemid, legemidler til behandling av depresjon,
- karbamazepin eller okskarbazepin, legemidler til behandling av enkelte former for epilepsi,
- tiklopidin, et annet legemiddel som hindrer blodet i å levre seg (såkalt platehemmer).

Tilfeldig bruk av acetylsalisylsyre (ikke mer enn 1000 mg i løpet av 24 timer), et stoff som finnes i mange legemidler mot smerter og feber, vil vanligvis ikke gi problemer, men langtidsbruk i andre situasjoner bør diskuteres med legen din.

Graviditet og amming

Det er anbefalt å ikke ta dette legemidlet under graviditet.

Hvis du er gravid eller tror du er gravid, bør du snakke med din lege eller apoteket om dette før du begynner å ta Clopidogrel dura. Hvis du blir gravid mens du bruker Clopidogrel dura, 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 dura
Hvis du ammer eller planlegger å amme må du snakke med legen din før du tar dette legemidlet.

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

Kjøring og bruk av maskiner

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

Clopidogrel dura inneholder hydrogenert lakserolje

Dette kan forårsake magesyke og diaré.

3. Hvordan du bruker Clopidogrel Dura

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

Den anbefalte dosen er én 75 mg tablett én gang daglig, som skal tas gjennom munnen med eller uten mat, og til samme tid hver dag.

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

Dersom du tar for mye av Clopidogrel dura

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

Dersom du har glemt å ta Clopidogrel dura

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

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

Dersom du avbryter behandling med Clopidogrel dura

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 opplever:

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

Den vanligst rapporterte bivirkningen er blødning.

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

Hvis du får langvarig blødning mens du bruker Clopidogrel dura

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

Andre rapporterte bivirkningene omfatter:

Vanlige bivirkninger (forekommer hos inntil 1 av 10 personer):

Diaré, magesmerter, fordøyelsesbesvær eller halsbrann.

Mindre vanlige bivirkninger (forekommer hos inntil 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 (forekommer hos inntil 1 av 1000 personer):

Svimmelhet

Svært sjeldne bivirkninger (forekommer hos inntil 1 av 10 000 personer):

Gulstøtt, 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 generelt ubehag inntil besvimelse), hevelse i munnen, hudblærer, hudallergi, sårhet i munnen (stomatitt), lavere blodtrykk, forvirring, hallusinasjoner, leddsmerter, muskelsmerter, endret opplevelse av hvordan mat smaker.

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

Melding av bivirkninger

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

5. Hvordan du oppbevarer Clopidogrel Dura

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet og lys.

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

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Clopidogrel dura

Virkestoffet er klopidogrel. Hver filmdrasjerte tablett inneholder 75 mg klopidogrel (som hydroklorid).

Andre innholdsstoffer er:

-Tablettkjerne: mikrokrystallinsk cellulose, kolloidal vannfri silika, krysspovidon (type A), makrogol 6000, hydrogenert lakserolje (se avsnitt 2 "Clopidogrel Mylan inneholder hydrogenert lakserolje")

- Drasjering: polyvinylalkohol, titandioksid (E171), rødt jernoksid (E172), gult jernoksid (E172), talkum og makrogol 3000.

Hvordan Clopidogrel dura ser ut og innholdet i pakningen

De filmdrasjerte tablettene er rosa, runde og svakt konvekse.

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

Ikke alle pakningsstørrelser er pålagt markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Mylan dura GmbH, Wittichstraße 6, D-64295 Darmstadt, Tyskland

Tilvirker

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

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Tyskland

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

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl

Tél/Tel: + 0032 2 658 61 00

Lietuva

Mylan SAS

Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

България

Mylan SAS

Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl

Tél/Tel: + 0032 2 658 61 00 (Belgium)

Ceská republika

MylanPharmaceuticals s.r.o.

Tel: +420 274 770 201

Hungary

Mylan Kft

Tel: 36 1 8026993

Danmark

Mylan AB

Tel: + 46 8-555 227 50

Malta

George Borg Barthet Ltd

Tel: +356 21244205

Deutschland

Mylan dura GmbH

Tel: + 49-(0) 6151 9512 0

Nederland

Mylan B.V

Tel: + 31 (0)33 2997080

Eesti

Mylan SAS

Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Norge

Mylan AB

Tlf: + 46 8-555 227 50 (Sverige)

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ

Τηλ: +30 210 9936410

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH

Tel: +43 1 416 24 18

España

Mylan Pharmaceuticals, S.L

tel: + 34 93 3786400

Polska

Mylan Sp.z.o.o

Tel: +48 22 5466400

France

Mylan SAS

Tel: +33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.

Phone: + 00351 21 412 7200

Hrvatska

Generics [UK] Ltd

Tel: +44 1707 853000

România

Mylan SAS

Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Ireland

Mc Dermott Laboratories Ltd
Tel: + 1800 272 272
Allphar +353 1 4041600

Slovenija

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Ísland

Icepharma hfSími: + 354 540 8000

Slovenská republika

Mylan sr.o
Tel: +421 2 32 604 901

Italia

Mylan S.p.A
Tel: + +39/02-61246921

Suomi/Finland

Mylan OY
Puh/Tel: + 358 9-46 60 03

Κύπρος

Pharmaceutical Trading Co Ltd
Τηλ: +35 7 24656165

Sverige

Mylan AB
Tel: + 46 8-555 227 50

Latvija

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

United Kingdom

Generics [UK] Ltd
Tel: +44 1707 853000

Dette pakningsvedlegget ble sist godkjent.

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