

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## **1. LEGEMIDLETS NAVN**

Clopidogrel Sandoz 75 mg filmdrasjerte tabletter

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING**

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

Hjelpestoff: hver tablett inneholder 3,80 mg hydrogenert ricinusolje.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

## **3. LEGEMIDDELFORM**

Filmdrasjert tablett.

Hvite til elfenbenshvite, marmorerte, runde og bikonvekse filmdrasjerte tabletter.

## **4. KLINISKE OPPLYSNINGER**

### **4.1 Indikasjoner**

Klopidogrel er indisert hos voksne for forebyggende behandling av aterotrombotiske hendelser hos:

- 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**

- Voksne og eldre  
1 tablett daglig. Kan tas uavhengig av matinntak.
- Farmakogenetikk  
Langsomme CYP2C19-omsettere ("poor metabolisers") kan ha nedsatt effekt av klopidogrel. Det optimale doseringsregimet for langsomme omsettere er ennå ikke bestemt (se pkt. 5.2).
- Barn og unge  
Sikkerhet og effekt for klopidogrel er ennå ikke fastslått hos barn og unge.
- 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).

### **4.3 Kontraindikasjoner**

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor et eller flere av hjelpestoffene.
- 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 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 (NSAIDs) inkludert COX-2-hemmere. Pasientene bør følges nøye med hensyn til tegn på blødning, inkludert okkult blødning, spesielt under første behandlingsuke, og/eller etter invasive prosedyrer eller kirurgi. På grunn av risiko for økt blødningsintensitet, anbefales ikke samtidig behandling med klopido­grel med 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, og at de skal informere sin lege om enhver uvanlig blødning (lokalisasjon og varighet).

##### *Trombotisk trombocytopen purpura (TTP)*

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

##### *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: Funn i litteraturen sier at pasienter med genetisk redusert CYP2C19-funksjon har en lavere systemisk eksponering av den aktive metabolitten av klopido­grel og redusert hemming av blodplateaggregasjonen, og generelt har høyere risiko for kardiovaskulære hendelser etter myokardinfarkt enn pasienter med normal CYP2C19-funksjon (se pkt. 5.2).

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 legemidler som hemmer CYP2C19 frarådes (se pkt. 4.5 for en liste av CYP2C19-hemmere, se også pkt. 5.2).

##### *Nedsatt nyrefunksjon*

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

##### *Nedsatt leverfunksjon*

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

##### *Hjelpestoffer*

Clopido­grel Sandoz inneholder hydrogenert ricinusolje som kan forårsake magebesvær og diaré.

## 4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

*Perorale antikoagulantia:* På grunn av risiko for økt blødningsintensitet, anbefales ikke samtidig behandling med klopido­grel og perorale antikoagulantia (se pkt. 4.4).

*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 påvirker ikke klopido­grelmediert hemming av ADP-indusert trombocyttaggregasjon, men klopido­grel forsterker virkningen av ASA på kollagenindusert trombocyttaggregasjon. Samtidig behandling med ASA (2 x 500 mg i en dag) viste imidlertid ikke signifikant økning av den allerede forlengede blødningstiden ved klopido­grel behandling. En farmakodynamisk interaksjon mellom klopido­grel og ASA er mulig, og kan føre til økt blødningsrisiko. Forsiktighet skal derfor utvises ved samtidig bruk (se pkt. 4.4).

*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).

*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. Som forsiktighetsregel skal samtidig bruk av legemidler som hemmer CYP2C19frarådes (se pkt. 4.4 og 5.2).

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

*Protonpumpehemmere:*

I en "crossover" klinisk studie ble klopido­grel (300 mg ladningsdose etterfulgt av 75 mg/dag) gitt alene og med omeprazol (80 mg gitt samtidig med klopido­grel) i fem dager. Eksponering for den aktive metabolitten til klopido­grel var redusert med 45% (dag 1) og 40% (dag 5) ved samtidig administrasjon av klopido­grel og omeprazol. Gjennomsnittlig hemming av blodplateaggregasjonen med 5 µM ADP var redusert med 39% (24 timer) og 21% (dag 5) når klopido­grel og omeprazol ble administrert samtidig. I en annen studie ble det vist at å administrere klopido­grel og omeprazol med 12 timers avstand ikke forhindrer interaksjonen som trolig skyldes omeprazols hemming av CYP2C19. Esomeprazol ventes å forårsake en lignende 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). Ingen utvetydige data vedrørende farmakodynamisk interaksjon mellom klopido­grel og andre protonpumpehemmere er tilgjengelige.

Det er ikke bevis for at andre legemidler som nedsetter syresekresjonen, som H<sub>2</sub>-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 med klopido­grel. Antacida endret ikke absorpsjonen av klopido­grel.

Studier med humane levermikrosomer viste at klopido­grels karboksylsyremetabolitt kunne hemme aktiviteten av Cytokrom P<sub>450</sub> 2C9. Dette kan potensielt føre til forhøyede plasmanivåer av legemidler som fenytoin og tolbutamid og de NSAIDs som metaboliseres av Cytokrom P<sub>450</sub> 2C9. Data fra CAPRIE studien indikerte imidlertid at fenytoin og tolbutamid 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, 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**

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

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

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

## **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**

### **Erfaring etter kliniske studier:**

Sikkerhet ved klopido­grelbehandling er evaluert i ett år eller mer. Klinisk relevante bivirkninger observert i studien CAPRIE 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 1,4% for klopido­grel og 1,6% for ASA.

Bivirkninger som enten oppstod i kliniske studier eller ble spontan rapportert 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 ( $< 1/10,000$ ). Innenfor hvert organklassesystem er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

| System organklasse                                     | Vanlig                                                       | Mindre vanlig                                                                                 | Sjeldne                                   | Svært sjeldne                                                                                                                                       |
|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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, granulocytopeni, anemi |
| Forstyrrelser i immunsystemet                          |                                                              |                                                                                               |                                           | Serum sykdom, anafylaktiske reaksjoner                                                                                                              |
| Psykiatriske lidelser                                  |                                                              |                                                                                               |                                           | Hallusinasjoner, konfusjon                                                                                                                          |
| Nevrologiske sykdommer                                 |                                                              | Intrakraniell blødning (noen fatale tilfeller er rapportert), hodepine, parestier, svimmelhet |                                           | Smaksforstyrrelser                                                                                                                                  |
| 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                                             |
| Gastrointestinale sykdommer                            | Gastrointestinal blødning, diaré, abdominal smerte, dyspepsi | Magesår og duodenalsår, gastritt, oppkast, kvalme, forstoppelse, flatulens                    | Retroperitoneal blødning                  | Fatale tilfeller av gastrointestinal og retroperitoneal blødning, pankreatitt, kolitt (inkludert ulcerøs eller lymfocytisk kolitt), stomatitt       |

|                                                           |                          |                                                                                                  |  |                                                                                                                                                              |
|-----------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sykdommer i lever og gallevei                             |                          |                                                                                                  |  | Akutt leversvikt, hepatitt, unormale leverfunksjonstester                                                                                                    |
| Hud og underhudsykdommer                                  | Blåmerker                | Utslett, pruritus, Hudblødninger (purpura)                                                       |  | Bulløs dermatitt (toksisk epidermal nekrolyse, Stevens Johnson syndrom, erythema multiforme), angioødem, erytematøs utslett, urtikaria, eksem, lichen planus |
| Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett                 |                          |                                                                                                  |  | Muskulo-skeletale blødninger (hemartros), 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 |  |                                                                                                                                                              |

## 4.9 Overdosering

Overdose som følge av klopido­grel administrering kan føre til forlenget blødningstid og følgende blødningskomplikasjoner. Eget terapi bør vurderes hvis blødning observeres. Ingen 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: Hemmere av blodplateaggregasjon, eksklusiv heparin, ATC-kode: B01A C04.

Klopido­grel er et prodrug, hvor en av metabolittene hemmer blodplateaggregasjonen. Klopido­grel må metaboliseres av CYP450-enzymet for å omdannes til den aktive metabolitten som hemmer blodplateaggregasjonen. Den aktive metabolitten av klopido­grel hemmer selektivt bindingen av adenosindifosfat (ADP) til dens P2Y<sub>12</sub>-reseptor på blodplatene og den påfølgende ADP-medierte aktiveringen av glykoprotein GPIIb/IIIa-komplekset, og hemmer derfor blodplateaggregasjonen. På grunn av den irreversible bindingen blir blodplatene påvirket hele sin levetid (omtrent 7-10 dager) og normal blodplatefunksjon gjenopprettes i en hastighet som gjenspeiler blodplatenes "turnover". Blodplateaggregasjon induisert av andre agonister enn ADP hemmes også ved å hindre forsterkningen av plateaktivering av fritt ADP.

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

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.

#### *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 325 mg ASA pr. 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 1020 tilfeller i ASA-gruppen (en relativ reduksjon i risiko (RRR) på 8,7% [95% CI: 0,2 til 16,4];  $p=0,045$ ), hvilket tilsvarer 10 pasienter [CI: 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 ( $p=0,003$ ) hos pasienter rekruttert på grunn av PAD (spesielt de som også hadde hatt hjerteinfarkt i anamnesen) (RRR=23,7%; CI: 8,9 til 36,2) og svakere (ikke signifikant i forhold til ASA) hos slagpasienter (RRR=7,3%; CI: -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%; CI: -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  $\leq 75$  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.

## **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.

### *Metabolisme*

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 karboksylsyrederviatet (85% av sirkulerende metabolitter), og én er mediert av flere cytokrom P450-



enzymer. Klopido­grel metabo­liseres først til en interme­diær 2-okso-klopido­grel-metabo­litt. Påfølgende metabo­lisme av denne resulterer i dannel­se av den aktive metabo­litten, et tiolderivat av klopido­grel. *In vitro* er metabo­lismen medi­ert av CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 og CYP2B6. Den aktive tiolmetabo­litten er blitt isolert *in vitro* og bindes raskt og irreversibelt til blodplate­reseptorer, og hindrer dermed blodplateaggre­gasjonen.

#### Eliminering

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

#### Farmakogenetikk

Flere polymorfe CYP450-­enzymer aktiverer klopido­grel. CYP2C19 er involvert i dannel­se 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 tilsvarer nedsatt metabo­lisme. CYP2C19\*2 og CYP2C19\*3 allelene står for 85% av alleler med redusert funksjon blant hvite og 99% blant asiater. Andre alleler forbundet med redusert metabo­lisme inkluderer CYP2C19\*4,\*5,\*6,\*7 og \*8, men disse er mindre vanlig i den generelle befolkning. Publiserte forekomster for de vanlige CYP2C19 fenotyper og genotyper er listet opp i tabellen under.

#### Forekomst av CYP2C19 fenotyper og genotyper

|                                                                                | Forekomst (%)     |                   |                     |
|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|---------------------|
|                                                                                | Hvite<br>(n=1356) | Svarte<br>(n=966) | Kinesere<br>(n=573) |
| “Extensive metabolism” (normalt rask metabo­lisme):<br>CYP2C19*1/*1            | 74                | 66                | 38                  |
| ”Intermediate metabolism” (noe tregere metabo­lisme):<br>CYP2C19*1/*2 or *1/*3 | 26                | 29                | 50                  |
| “Poor metabolism” (treg metabo­lisme):<br>CYP2C19*2/*2, *2/*3 or *3/*3         | 2                 | 4                 | 14                  |

Per i dag er påvirkningen CYP2C19-genotype har på farmakokinetikken av den aktive metabo­litten av klopido­grel blitt undersøkt blant 227 personer i 7 rapporterte studier. Nedsatt CYP2C19-metabo­lisme blant ”intermediate metabo­lisers” og ”poor metabo­lisers” reduserte C<sub>maks</sub> og AUC av aktiv metabo­litt med 30-50% etter startdoser på 300 eller 600 mg og vedlikeholdsdoser på 75 mg. Lavere eksponering av aktiv metabo­litt medførte mindre platehemming og høyere restaktivitet i blodplate­ne. Per i dag er svekket hemming av blodplateaggre­gasjonen av klopido­grel beskrevet for ”intermediate metabo­lisers” og ”poor metabo­lisers” i 21 rapporterte studier med totalt 4520 personer. Den relative forskjellen i hemming av blodplateaggre­gasjonen mellom genotypgruppene på tvers av studier avhenger av metoden som er benyttet for å vurdere respons, men er typisk større enn 30%.

Sammenhengen mellom CYP2C19-genotype og resultat av klopido­grelbehandling ble evaluert i 2 *post hoc* studieanalyser (substudier av CLARITY [n=465] og TRITON-TIMI 38 [n=1477] og 5 kohortstudier (total n=6489). I CLARITY og i en av kohortstudiene (n=765; Trenk), var det ingen signifikant forskjell i antall kardiovaskulære hendelser mellom genotypene. I TRITON-TIMI 38 og 3 av kohortstudiene (n=3516; Collet, Sibbing, Giusti), hadde pasienter med tregere metabo­lisme (”intermediate” og ”poor” sammenslått) flere kardiovaskulære hendelser (død, myokardinfarkt og slag) eller trombose i stent sammenlignet med ”extensive metabo­lisers”. I den femte kohortstudien (n=2208; Simon), var økt antall hendelser kun sett hos ”poor metabo­lisers”.

Farmakogenetisk testing kan identifisere genotyper forbundet med variabilitet i CYP2C19-aktivitet.

Det kan være genetiske varianter av andre CYP450-enzymene som påvirker dannelsen av den aktive klopido­grel-metabolitten.

#### Spesielle grupper

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

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

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

#### *Redusert leverfunksjon*

Etter 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 leverenzymene. Klopido­grel i terapeutiske doser ga ingen effekt på leverenzymene hos mennesker.

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

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

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

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

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

#### *Tablettkjerne:*

Makrogol 6000

Cellulose, mikrokrySTALLinsk (E460)

Krysspovidon type A  
Ricinusolje, hydrogenert

*Filmdrasjering:*  
Makrogol 6000  
Etylcellulose (E462)  
Titandioksid (E171)

## **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

## **6.3 Holdbarhet**

3 år.

## **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

## **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Aluminiumsblistre (Alu/alu), i ytterkartong av papp med 14, 28, 30, 50, 84, 90 og 100 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ingen spesielle forholdsregler.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Acino Pharma GmbH  
Am Windfeld 35  
83714 Miesbach  
Tyskland

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/09/547/001-007

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

21/09/2009

## **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. INNEHAVER(E) AV TILVIRKERTILLATELSE  
ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

## **A. INNEHAVER AV TILVIRKERTILLATELSE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

### Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Acino AG  
Am Windfeld 35  
83714 Miesbach  
Tyskland

Salutas Pharma GmbH  
Otto-von-Guericke-Allee 1  
39179 Barleben  
Tyskland

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

## **B. VILKÅR FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

- **VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK SOM ER PÅLAGT INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Legemiddel underlagt reseptplikt.

- **VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKERHET OG EFFEKT AV LEGEMIDLET**

Ikke relevant.

- **ANDRE VILKÅR**

### *Pharmacovigilance system*

Innehaver av markedsføringstillatelsen må sikre at et system for pharmacovigilance, som beskrevet i versjon 3.0 og presentert i modul 1.8.1 i søknaden om markedsføringstillatelse, er på plass og er funksjonibelt før og mens preparatet er på markedet.

### *Risikoanalyseplan*

Ikke relevant.

Søknaden er basert på et referanselegemiddel hvor ingen sikkerhetsbekymringer vedrørende ytterligere risikominimering er blitt identifisert.

### *PSURs*

Innsendelsesfrekvensen av PSURs skal følge PSUR-frekvensen til referanselegemidlet.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

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

Clopidogrel Sandoz 75 mg filmdrasjerte tabletter  
Klopidogrel

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

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

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder også hydrogenert ricinusolje. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

14 filmdrasjerte tabletter  
28 filmdrasjerte tabletter  
30 filmdrasjerte tabletter  
50 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**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**



Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

|                                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV<br/>UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------|
| <b>11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN</b> |
|------------------------------------------------------------------------|

Acino Pharma GmbH  
Am Windfeld 35  
83714 Miesbach  
Tyskland

|                                                    |
|----------------------------------------------------|
| <b>12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)</b> |
|----------------------------------------------------|

EU/1/09/547/001-007

|                              |
|------------------------------|
| <b>13. PRODUKSJONSNUMMER</b> |
|------------------------------|

Batch

|                                                   |
|---------------------------------------------------|
| <b>14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING</b> |
|---------------------------------------------------|

Reseptpliktig legemiddel.

|                           |
|---------------------------|
| <b>15. BRUKSANVISNING</b> |
|---------------------------|

|                                        |
|----------------------------------------|
| <b>16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT</b> |
|----------------------------------------|

Clopidogrel Sandoz 75 mg

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

**BLISTER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Clopidogrel Sandoz 75 mg filmdrasjerte tabletter  
Klopidogrel

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Acino Pharma GmbH

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Batch

**5. ANNET**

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## PAKNINGSVEDLEGG: INFORMASJON TIL BRUKEREN

### **Clopidogrel Sandoz 75 mg filmdrasjerte tabletter**

Klopidogrel

#### **Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet.**

- 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 til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

#### **I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Clopidogrel Sandoz er, og hva det brukes mot
2. Hva du må ta hensyn til før du bruker Clopidogrel Sandoz
3. Hvordan du bruker Clopidogrel Sandoz
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Clopidogrel Sandoz
6. Ytterligere informasjon

### **1. HVA CLOPIDOGREL SANDOZ ER, OG HVA DET BRUKES MOT**

Klopidogrel, det aktive stoffet i Clopidogrel Sandoz tilhører en gruppe legemidler som kalles platehemmere. Blodplater (såkalte trombocytter) er veldig små bestandeler i blodet, og de klumper seg sammen når blod størkner. Ved å hindre denne sammenklumpingen, nedsetter platehemmende medikamenter muligheten for at blodpropper dannes (en prosess som kalles trombosering).

Clopidogrel Sandoz brukes 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 Sandoz for å forhindre dannelsen av blodpropper og for å minske risikoen for disse alvorlige hendelsene fordi:

- Du har åreforkalkning (også kalt aterosklerose), og
- Du har tidligere hatt hjerteinfarkt eller hjerneinfarkt eller en tilstand kjent som perifer arteriell karsykdom (forstyrrelse i blodomløpet i armer eller ben på grunn av tilstoppede blodårer).

### **2. HVA DU MÅ TA HENSYN TIL FØR DU BRUKER CLOPIDOGREL SANDOZ**

#### **Bruk ikke Clopidogrel Sandoz:**

- Hvis du er allergisk (overfølsom) overfor klopidogrel eller et av de andre innholdsstoffene i Clopidogrel Sandoz
- 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 Sandoz.

#### **Vis forsiktighet ved bruk av Clopidogrel Sandoz:**

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 leverskade/sykdom.

Når du tar Clopidogrel Sandoz:

- må du fortelle legen din om planlagte operasjoner (gjelder også tannoperasjoner).
- du må også fortelle legen din straks hvis du utvikler en medisinsk tilstand (kjent som trombotisk trombocytopen purpura eller TTP) som inkluderer feber og blåmerker under huden, som kan vises som små røde prikker, med eller uten uforklarlig ekstrem tretthet, forvirring og gulnende hud eller øyne (gulstøt) (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 unge**

Clopidogrel Sandoz er ikke beregnet til barn eller ungdom.

### **Bruk av andre legemidler sammen med Clopidogrel Sandoz**

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

Du bør spesielt fortelle legen din hvis du bruker:

- Perorale antikoagulantia, legemidler som nedsetter blodets evne til å levre seg,
- ikke-steroid antiinflammatoriske midler, vanligvis brukt for å behandle smertefulle og/eller betennelsestilstander i muskler og ledd,
- heparin eller noen andre legemidler som brukes for å forhindre blodpropper,
- protonpumpehemmere (f.eks. omeprazol) mot magesyre,
- flukonazol, vorikonazol, ciprofloksacin, eller kloramfenikol, legemidler til behandling av infeksjoner forårsaket av bakterier eller sopp,
- cimetidin, legemiddel mot magesyre,
- fluoksetin, fluvoksamin, eller moklobemid, legemidler mot depresjon,
- karbamazepin, eller okskarbazepin, legemidler til behandling av noen former for epilepsi, tiklopidin, et annet legemiddel som hemmer blodplateaggregasjonen.

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 Sandoz sammen med mat og drikke**

Clopidogrel Sandoz kan tas med eller uten mat.

### **Graviditet og amming**

Det er anbefalt å ikke ta dette legemidlet under graviditet og amming.

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

Rådfør deg med lege angående amming når du bruker Clopidogrel Sandoz.

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

#### **Kjøring og bruk av maskiner:**

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

#### **Viktige opplysninger om noen av innholdsstoffene i Clopidogrel Sandoz:**

Clopidogrel Sandoz inneholder hydrogenert ricinusolje som kan forårsake magebesvær eller diaré.

### **3. HVORDAN DU BRUKER CLOPIDOGREL SANDOZ**

Bruk alltid Clopidogrel Sandoz slik legen din har fortalt deg. Kontakt legen eller apoteket hvis du er usikker.

Siden er den vanlige dosen en 75 mg tablett en gang daglig, som skal tas gjennom munnen med eller uten mat, og til samme tid hver dag.

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

#### **Dersom du tar for mye av Clopidogrel Sandoz**

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

#### **Dersom du har glemt å ta Clopidogrel Sandoz**

Hvis du glemmer å ta en dose med Clopidogrel Sandoz, 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. Ta ikke dobbel dose for å kompensere den du glemt.

#### **Dersom du avbryter behandling med Clopidogrel Sandoz**

Ikke avbryt behandlingen. 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 Clopidogrel Sandoz forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

#### **Kontakt legen din umiddelbart dersom du får:**

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

**De mest vanlige bivirkningene** (påvirker 1 til 10 av 100 pasienter) rapportert med klopido­grel er blødninger. Disse 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 Sandoz.** Hvis du skjærer deg eller skades, kan det ta lenger tid enn vanlig før det slutter å blø. Grunnen til det er måten medisinen virker på, siden den hemmer dannelsen av blodpropper. Ved mindre sår eller skader, f.eks. hvis du skjærer deg under barbering, er det vanligvis ingen fare. Men er du bekymret over blødningen din, bør du raskt snakke med legen din (se pkt. 2 "Vis forsiktighet ved bruk av Clopidogrel Sandoz").

Bivirkninger kan forekomme med visse frekvenser definert som følgende:

- svært vanlige: påvirker mer enn 1 av 10 brukere
- vanlige: påvirker 1 til 10 av 100 brukere
- mindre vanlige: påvirker 1 til 10 av 1000 brukere
- sjeldne: påvirker 1 til 10 av 10 000 brukere
- svært sjeldne: påvirker færre enn 1 av 10 000 brukere
- ikke kjent: frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data.

**De andre bivirkningene som er rapportert med klopidogrel er:**

- vanlige bivirkninger:  
diaré, magesmerter, fordøyelsesbesvær, eller halsbrann.
- Mindre vanlige bivirkninger:  
Hodepine, magesår, oppkast, kvalme, forstoppelse, unormalt mye luft i mage eller tarm, utslett, kløe, svimmelhet, prikking eller nummenhet i huden.
- Sjeldne bivirkninger:  
vertigo.
- Svært sjeldne bivirkninger:  
Gulsott; sterke smerter i magen, med eller uten rygg smerter; feber; pustevansker, noen ganger samtidig med hoste; generaliserte allergiske reaksjoner; hevelse i munnen; hudblommer; hudallergi; betennelse i munnslimhinnen (stomatitt); lavere blodtrykk; forvirring; hallusinasjoner; leddsmerter; muskelsmerter; smaksforandringer.

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

Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

## **5. HVORDAN DU OPPBEVARER CLOPIDOGREL SANDOZ**

Oppbevares i den originale blisterpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke Clopidogrel Sandoz etter utløpsdatoen som er angitt på esken og på blisteret etter Utl.dato/EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Bruk ikke Clopidogrel Sandoz hvis du ser synlige tegn på forringelse på blisterpakningen eller de filmdrasjerte tablettene.

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

## **6. YTTERLIGERE INFORMASJON**

### **Sammensetning av Clopidogrel Sandoz**

Virkestoff er klopidogetel. Hver tablett inneholder 75 mg klopidogetel (som besilat).

Andre innholdsstoffer er:

#### *Tablettkjerne:*

makrogol 6000,  
mikrokrystallinsk cellulose (E460),  
krysspovidon, type A,  
hydrogenerert lakserolje

#### *Filmdrasjering:*

makrogol 6000,  
etylcellulose (E462),  
titandioksid (E171)

### **Hvordan Clopidogrel Sandoz ser ut og innholdet i pakningen**

Clopidogrel Sandoz 75 mg filmdrasjerte tabletter er hvite til elfenbenshvite, marmorerte, runde og bikonvekse. De leveres i pappkartonger med 14, 28, 30, 50, 84, 90 og 100 tabletter i aluminiumsbliiter. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen:**

Acino Pharma GmbH  
Am Windfeld 35  
83714 Miesbach  
Tyskland

### **Tilvirker**

Acino AG  
Am Windfeld 35  
83714 Miesbach  
Tyskland

Salutas Pharma GmbH  
Otto-von-Guericke-Allee 1  
39179 Barleben  
Tyskland

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

#### **België/Belgique/Belgien**

Sandoz N.V.  
Telecom Gardens  
Medialaan 40  
B-1800 Vilvoorde  
Tél/Tel: +32 (0)2 722 97 97

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Sandoz Pharmaceuticals GmbH  
Raiffeisenstraße 11  
D-83607 Holzkirchen  
Deutschland  
Tél/Tel: +49 8024 902 4000  
[info@sandoz.de](mailto:info@sandoz.de)



**България**

Representative office Sandoz d.d.  
Business Park Sofia, buil. 8B, fl. 6  
BG-1766 Sofia  
Тел.: + 359 2 970 47 47

**Česká republika**

Sandoz s.r.o.  
Jeseniova 30  
CZ-13000 Praha 3  
Tel: +420 221 421 611  
[office.cz@sandoz.com](mailto:office.cz@sandoz.com),

**Danmark**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
DK-2300 København S  
[info.sandoz-dk@sandoz.com](mailto:info.sandoz-dk@sandoz.com)

**Deutschland**

Sandoz Pharmaceuticals GmbH  
Raiffeisenstraße 11  
D-83607 Holzkirchen  
Tel: +49 8024 902 4000  
[info@sandoz.de](mailto:info@sandoz.de)

**Eesti**

Sandoz d.d. Eesti filiaal,  
Pärnu mnt 105,  
EE-11312 Tallinn,  
Tel: +372 6652400

**Ελλάδα**

Sambrook Med SA  
Καρτσιβάνη 6  
Π.Φάληρο  
GR-175 64 Πειραιας  
Τηλ: + 30 210 8194 322  
[ldimomeleti@gerolymatos.gr](mailto:ldimomeleti@gerolymatos.gr)

**España**

Sandoz Farmacéutica, SA  
Avda. Osa Mayor, 4  
E-28023 Aravaca (Madrid)  
Tel. +34 917401280  
[sandoz.responde@sandoz.com](mailto:sandoz.responde@sandoz.com)

**France**

Sandoz SAS  
49, avenue Georges Pompidou  
F-92593 Levallois-Perret Cedex  
Tél: +33 1 4964 4800

**Magyarország**

Sandoz Hungária Kft.  
Tímár u. 20.  
H-1034 Budapest  
Tel: +36 1 430 2890  
[info.hungary@sandoz.com](mailto:info.hungary@sandoz.com)

**Malta**

V.J.Salomone Pharma Limited  
79, Simpson Street  
MT-Marsa HMR 14  
Tel: + 356 21220174  
[info@vjsalomone.com](mailto:info@vjsalomone.com)

**Nederland**

Sandoz B.V.  
Veluwezoom 22  
NL-1327 AH Almere  
Tel: +31 36 5241600  
[info.sandoz-nl@sandoz.com](mailto:info.sandoz-nl@sandoz.com)

**Norge**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
DK-2300 København S  
Danmark  
[info.sandoz-dk@sandoz.com](mailto:info.sandoz-dk@sandoz.com)

**Österreich**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
A-6250 Kundl  
Tel: +43 (0)53382000

**Polska**

Lek Polska Sp.z o.o.  
ul. Domaniewska 50 C  
PL - 02-672 Warszawa  
Tel: +48 22 549 15 00

**Portugal**

Sandoz Farmacêutica Lda.  
Alameda da Beloura  
Edifício 1, 2º andar - Escritório 15  
P-2710-693 Sintra  
Tel: +351 21 0008781

**România**

Sandoz Pharma Services S.R.L.  
Victoria Business Park  
Soseaua Bucuresti-Ploiesti 73-81  
Corp 2, etaj 2, Sector 1-RO  
Tel: +40 21 4075183

**Ireland**

Sandoz Pharmaceuticals GmbH  
Raiffeisenstraße 11  
D-83607 Holzkirchen  
Germany  
Tel: +49 8024 902 4000  
[info@sandoz.de](mailto:info@sandoz.de)

**Ísland**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
DK-2300 København S  
Danmörk  
[info.sandoz-dk@sandoz.com](mailto:info.sandoz-dk@sandoz.com)

**Italia**

Sandoz S.p.A.  
Largo Umberto Boccioni, 1  
I-21040 Origgio / VA  
Tel: +39 02 96541

**Κύπρος**

Panicos Hadjigeorgiou  
για P. T. Hadjigeorgiou Co Ltd  
Ταχυδρομική Διεύθυνση: T.K. 53158 CY-3301  
Λεμεσός  
Διεύθυνση γραφείου: Γλτίζ 31 CY-3042  
Λεμεσός  
Τηλ: 00357 25372425  
[hapanicos@cytanet.com.cy](mailto:hapanicos@cytanet.com.cy)

**Latvija**

Sandoz d.d. Representative Office in Latvia  
Meza Str. 4  
LV-1048, Riga  
Tel: +371 67892006

**Lietuva**

Sandoz Pharmaceuticals d.d.,  
Branch Office Lithuania  
Seimyniskiu Str. 3A  
LT-09312 Vilnius  
Tel: +370 5 2636037

**Slovenija**

Lek Pharmaceuticals d.d.  
Verovškova 57  
SI-1526 Ljubljana  
Tel: +386 1 5802111  
[info.lek@sandoz.com](mailto:info.lek@sandoz.com)

**Slovenská republika**

Sandoz d.d. - organizačná zložka  
Galvaniho 15/C  
SK-821 04 Bratislava  
Tel: +421 2 48 200 600

**Suomi/Finland**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
DK-2300 København S  
Tanska/Danmark  
[info.sandoz-dk@sandoz.com](mailto:info.sandoz-dk@sandoz.com)

**Sverige**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
DK-2300 København S  
Danmark  
[info.sandoz-dk@sandoz.com](mailto:info.sandoz-dk@sandoz.com)

**United Kingdom**

Sandoz Ltd  
37 Woolmer Way  
Bordon GU35 9QE – UK  
Tel: +44 1420 478301  
[uk.drugsafety@sandoz.com](mailto:uk.drugsafety@sandoz.com)

**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/>