

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Clopidogrel Taw Pharma 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 bikonvekse filmdrasjerte tabletter.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Sekundærprofylakse av aterotrombotiske hendelser:

Klopidogrel er indisert hos:

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

Hos pasienter med moderat til høy-risiko transitorisk iskemisk anfall (TIA) eller mindre iskemiske hjerneinfarkt (IS)

Klopidogrel i kombinasjon med ASA er indisert hos:

- Voksne pasienter med moderat til høy-risiko TIA (ABCD2¹ score ≥ 4) eller mindre hjerneinfarkt (NIHSS² ≤ 3) innen 24 timer etter enten TIA eller IS hendelsen.

Forebyggende behandling av aterotrombotiske og tromboemboliske hendelser ved atrieflimmer

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

For ytterligere informasjon henvises til pkt. 5.1.

¹ Age, Blood pressure, Clinical features, Duration, and Diabetes mellitus diagnosis

² National Institutes of Health Stroke Scale

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

- Voksne og elder

75 mg klopido­grel gis én gang daglig.

Hos pasien­ter med akutt koronar­syn­drom:

- Akutt koronar­syn­drom uten ST-segmen­te­le­vasjon (ustabil angina eller hjerteinfarkt uten Q-takk): klopido­grelbe­hand­ling skal innle­des med en 300 mg eller 600 mg startdose. En startdose på 600 mg kan vur­deres hos pasien­ter < 75 år når perku­tan koronar inter­vensjon er påtenkt (se pkt. 4.4). Be­hand­ling med klopido­grel bør for­settes med 75 mg én gang daglig (sammen med acetylsalisylsyre (ASA) 75-325 mg daglig). Ettersom høyere doser med ASA er assosiert med større blødningsrisiko, anbefales ikke ASA-doser som overstiger 100 mg. Den optimale be­hand­lingstiden er ikke endelig fastsatt. Data fra kliniske studier støtter bruk opp til 12 måneder, og den maksimale nytten ble sett ved 3 måneder (se pkt. 5.1).
- Akutt hjerteinfarkt med ST-segmen­te­le­vasjon:
 - Hos pasien­ter med behov for medisinsk trombo­lytisk be­hand­ling/be­hand­ling med fibrinolytika bør klopido­grel gis som en daglig enkeltdose på 75 mg og innle­des med en 300 mg startdose i kombinasjon med ASA samt med eller uten trombo­lytika. For medisinsk be­hand­lede pasien­ter som er eldre enn 75 år bør klopido­grelbe­hand­ling innle­des uten startdose. Kombinasjonsterapi bør begynne så tidlig som mulig etter symptomstart og fortsette i minst 4 uker. Fordelen med kombinasjonen klopido­grel og ASA utover 4 uker er ikke undersøkt her (se pkt. 5.1).
 - Når perku­tan koronar inter­vensjon (PCI) er påtenkt:
 - Klopido­grel bør innle­des med en startdose på 600 mg hos pasien­ter med primær PCI og hos pasien­ter med PCI mer enn 24 timer etter å ha fått be­hand­ling med fibrinolytika. Hos pasien­ter ≥ 75 år bør startdose på 600 mg adminis­treres med forsiktighet (se pkt. 4.4).
 - En startdose med 300 mg klopido­grel bør gis til pasien­ter med PCI innen 24 timer etter at de har fått be­hand­ling med fibrinolytika.
 - Be­hand­ling med klopido­grel bør for­sette med 75 mg én gang daglig sammen med ASA 75 mg – 100 mg daglig. Kombinasjonsterapi bør startes så tidlig som mulig etter symptomstart og fortsette i opptil 12 måneder (se pkt. 5.1).

Voksne pasien­ter med moderat til høy-risiko TIA eller mindre IS:

Voksne pasien­ter med moderat til høy-risiko TIA (ABCD2 score ≥4) eller mindre IS (NIHSS ≤3) bør få en startdose med klopido­grel 300 mg etterfulgt av klopido­grel 75 mg én gang daglig og ASA (75 mg - 100 mg én gang daglig). Be­hand­ling med klopido­grel og ASA bør startes innen 24 timer etter hendelsen og opprettholdes i 21 dager etterfulgt av enkel platehemmende be­hand­ling.

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

Hvis en dose glemmes:

- Innenfor 12 timer etter normalt doseringstidspunkt: pasien­ten bør ta dosen straks og så ta neste dose til vanlig tid
- Mer enn 12 timer: pasien­ten bør ta neste dose til vanlig tid og skal ikke ta dobbel dose.

Spesielle populasjoner

- *Eldre*
Akutt koronar­syn­drom uten ST-segmen­te­le­vasjon (ustabil angina eller hjerteinfarkt uten Q-takk):
 - En startdose på 600 mg kan vur­deres hos pasien­ter < 75 år når perku­tan koronar inter­vensjon er påtenkt (se pkt. 4.4).

Akutt hjerteinfarkt med ST-segment elevasjon:

- Hos pasienter med behov for medisinsk trombolytisk behandling/behandling med fibrinolytika: Hos pasienter eldre enn 75 år bør klopido­grelbehandling innledes uten startdose.

Hos pasienter med primær PCI og hos pasienter med PCI mer enn 24 timer etter å ha fått behandling med fibrinolytika:

- Hos pasienter ≥ 75 år bør en startdose på 600 mg administreres med forsiktighet (se pkt. 4.4).

- *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. 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 oppstår 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, eller selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI), eller sterke CYP2C19-induktorer eller andre medisinske produkter forbundet med blødningsrisiko, slik som pentoksyfyllin (se pkt. 4.5). På grunn av økt risiko for blødning anbefales ikke trippel platehemming (klopido­grel + ASA + dipyridamol) for sekundær forebygging av slag hos pasienter med akutt ikke-kardioembolisk iskemisk slag eller TIA (se pkt. 4.5 og pkt. 4.8). 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 som skal gjennomgå elektiv kirurgi og blodplatehemming 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 eller varighet).

Bruk av startdose på 600 mg klopido­grel er ikke anbefalt til pasienter som er ≥ 75 år med akutt koronarsyndrom uten ST-segment elevasjon på grunn av økt blødningsrisiko.

På grunn av begrensede kliniske data hos pasienter ≥ 75 år med STEMI PCI og økt blødningsrisiko, bør en startdose på 600 mg klopido­grel kun vurderes etter at legen har foretatt en individuell vurdering av pasientens blødningsrisiko.

Trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP)

Svært sjeldne tilfeller av trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP) er rapportert i forbindelse med behandling med klopido­grel, i noen tilfeller etter kort eksponering. TTP karakteriseres ved trombocytopeni og mikroangiopatisk hemolytisk anemi, assosiert med enten nevrologiske funn, nedsatt nyrefunksjon eller feber. TTP er en potensielt dødelig tilstand som krever rask behandling inkludert plasmaferese.

Ervervet hemofili

Ervervet hemofili har blitt rapportert etter bruk av klopido­grel. I tilfeller der isolert aktivert partiell tromboplastintid (aPTT) forlengelse med eller uten blødning er bekreftet, bør ervervet hemofili tas i betraktning. Pasienter med bekreftet ervervet hemofilidiagnose bør tas hånd om og følges opp av spesialister, og klopido­grel seponeres.

Nylig gjennomgått hjerneinfarkt

- *Oppstart av behandlingen*
 - Hos pasienter med akutte mindre hjerneinfarkt eller moderat til høy-risiko TIA bør dobbel platehemmende behandling (klopido­grel og ASA) startes innen 24 timer etter hendelsens start.
 - Det finnes ingen data for nytte-risiko vurdering av kortvarig dobbel platehemmende behandling hos pasienter med akutte mindre hjerneinfarkt eller moderat til høy-risiko TIA, som tidligere har hatt intrakraniell blødning (ikke-traumatisk).
 - Hos pasienter med mer alvorlige hjerneinfarkt bør klopido­grel som monoterapi startes først etter at det har gått 7 dager fra hendelsen.
- *Pasienter med mer alvorlige hjerneinfarkt (NIHSS > 4)*

På grunn av manglende data, anbefales ikke bruk av dobbel platehemmende behandling (se pkt. 4.1).
- *Pasienter med nylige mindre hjerneinfarkt eller moderat til høy-risiko TIA der inngrep er indisert eller planlagt*

Det finnes ingen data til å støtte bruken av dobbel platehemmende behandling hos pasienter der behandling med carotis endarterektomi eller intravaskulær trombektomi er indisert, eller hos pasienter med planlagt trombolyse eller antikoagulerende behandling. Dobbelt platehemmende behandling anbefales ikke i disse tilfellene.

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-hemmere frarådes (se pkt. 4.5 for liste over CYP2C19-hemmere, se også pkt. 5.2).

Bruk av legemidler som induserer aktiviteten til CYP2C19 forventes å gi økt nivå av den aktive metabolitten av klopido­grel og kan gi økt risiko for blødning. Som forsiktighetsregel skal samtidig bruk av sterke CYP2C19-induktorer frarådes (se pkt. 4.5).

CYP2C8-substrater

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

Kryssreaksjoner blant tienopyridiner

Da kryssreaksjoner mellom tienopyridiner 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 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

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

Orale antikoagulantia: Samtidig bruk av klopido­grel og orale antikoagulantia anbefales ikke fordi det kan gi økt blødningsintensitet (se pkt. 4.4). Selv om klopido­grel 75 mg daglig ikke endret farmakokinetikken til S-warfarin eller International Normalised Ratio (INR) hos pasienter på langtidsbehandling med warfarin, øker blødningsrisikoen ved samtidig bruk av klopido­grel og warfarin på grunn av uavhengige virkninger på hemostasen.

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

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

Heparin: I en klinisk studie med friske forsøkspersoner medførte ikke klopido­grel at heparindosen måtte justeres eller at effekten av heparin på koagulasjonen ble påvirket. Samtidig administrering av heparin hadde ingen effekt på klopido­grelindusert hemming av blodplateaggregasjonen. 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. Forekomsten 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 administrering av klopido­grel og naproksen. På grunn av manglende interaksjonsstudier er det foreløpig uklart om det er økt risiko for gastrointestinale blødninger med alle NSAIDs. Derfor bør samtidig inntak av NSAIDs inkludert COX-2-hemmere og klopido­grel skje med forsiktighet (se pkt. 4.4).

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

Annen samtidig behandling:

CYP2C19-induktorer

Da klopido­grel blir omdannet til sin aktive metabolitt delvis av CYP2C19, kan det forventes at bruk av legemidler som induserer aktiviteten til dette enzymet resulterer i økt nivå av den aktive metabolitten av klopido­grel.

Rifampicin er en sterk CYP2C19-induktor, noe som resulterer i både økt nivå av den aktive metabolitten av klopido­grel og blodplatehemming, som kan gi økt risiko for blødning. Som forsiktighetsregel skal samtidig bruk av sterke CYP2C19-induktorer frarådes (se pkt. 4.4).

CYP2C19-hemmere

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-hemmere frarådes (se pkt. 4.4 og 5.2).

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

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 reduserer magesyre, som H₂-blokkere eller antacida, påvirker klopido­grels hemming av blodplateaggregasjonen.

Boostret antiretroviral terapi (ART):

Hiv-pasienter behandlet med boostret antiretroviral terapi (ART) har høy-risiko for vaskulære hendelser.

En signifikant redusert blodplatehemming er observert hos hiv-pasienter behandlet med ritonavir- eller kobicistat-boostret ART. Selv om den kliniske relevansen av disse funnene er usikker, har det vært spontane rapporter om HIV-infiserte pasienter behandlet med ritonavir- eller kobicistat-boostret ART som har opplevd nye okklusive hendelser etter re-vaskularisering eller som har opplevd trombotiske hendelser under et klopido-grelregime med høyere startdose. Gjennomsnittlig platehemming kan reduseres ved samtidig bruk av klopido-grel og ritonavir. Samtidig bruk av klopido-grel og boostret ART behandling bør derfor frarådes.

Andre legemidler:

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

Digoksins eller teofyllins farmakokinetikk ble ikke endret ved samtidig administrering med klopido-grel. Antacida endret ikke absorpsjonen av klopido-grel.

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

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

Bortsett fra den informasjonen om legemiddelinteraksjoner som er beskrevet over, er det ikke utført interaksjonsstudier med klopido-grel og andre legemidler som pasienter med aterosklerotisk sykdom ofte bruker. Pasientene som var med i kliniske studier med klopido-grel 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.

Som med andre orale P2Y₁₂-hemmere, kan samtidig administrering med opioidagonister ha potensiale til å forsinke og redusere absorpsjonen av klopido-grel, muligens pga. forsinket gastrisk tømming. Den kliniske relevansen er ukjent. Vurder bruk av parenterale platehemmere hos pasienter med akutt koronarsykdom som har behov for samtidig administrasjon av morfin eller andre opioidagonister.

Rosuvastatin:

Det er vist at klopido-grel øker rosuvastatineksponering hos pasienter to ganger (AUC) og 1,3 ganger (C_{maks}) etter administrering av en 300 mg dose med klopido-grel, og 1,4 ganger (AUC) uten effekt på C_{maks} etter gjentakende administrering av en 75 mg dose med klopido-grel.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Siden det ikke finnes data for eksponering av klopido-grel under graviditet, er det som et forsiktighetstiltak ikke anbefalt å bruke klopido-grel 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 Taw Pharma.

Fertilitet

Dyrestudier har ikke vist at klopido­grel endrer fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Sikkerhet ved klopido­grelbehandling er evaluert hos mer enn 44 000 pasienter som har deltatt i kliniske studier, hvorav over 12 000 er behandlet i ett år eller lenger. Generelt var klopido­grel 75 mg/dag sammenlignbar med ASA 325 mg/dag i CAPRIE, uavhengig av alder, kjønn og rase. Klinisk relevante bivirkninger observert i studiene CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT og ACTIVE-A er beskrevet nedenfor. I tillegg til erfaringer fra kliniske studier har bivirkninger blitt spontanrapportert.

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

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

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

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

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

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

I TARDIS hadde pasienter med nylig iskemisk slag som fikk intensiv blodplatehemmende behandling med tre legemidler (ASA + klopido­grel + dipyridamol) flere blødninger og blødninger av større

alvorlighetsgrad sammenlignet med enten klopido­grel alene eller med kombinert ASA og dipyridamol (justert vanlig OR 2,54, 95 % KI 2,05-3,16, p<0,0001).

Bivirkningstabell

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 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 trombocytopenisk purpura (TTP) (se pkt. 4.4), aplastisk anemi, pancytopeni, agranulocytose, alvorlig trombocytopeni, ervervet hemofili A, granulocytopeni, anemi
Hjertesykdommer				Kounis syndrom (vasospastisk allergisk angina/allergisk hjerteinfarkt) i sammenheng med overfølsomhet mot klopido­grel*
Forstyrrelser i immunsystemet				Serumsykdom, anafylaktiske reaksjoner, kryssreaktiv legemiddel-overfølsomhet mellom tienopyridiner (f.eks. tiklopidin, prasugrel) (se pkt. 4.4)*, autoimmunt insulinsyndrom, som kan føre til alvorlig hypoglykemi, spesielt hos pasienter med HLA DRA4-subtype (hyppigere i den japanske befolkningen)*
Psykiatriske lidelser				Hallusinasjoner, forvirring

Organklassesystem	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne, ikke kjent*
Nevrologiske sykdommer		Intrakraniell blødning (noen fatale tilfeller er rapportert), hodepine, parestesier, svimmelhet		Smaksforandringer, ageusi
Øyesykdommer		Blødning i øyet (konjunktival, okulær, retinal)		
Sykdommer i øre og labyrint			Vertigo	
Karsykdommer	Hematom			Alvorlig blødning, blødning i operasjonssår, vaskulitt, hypotensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Neseblod			Blødning i luftveiene (hemoptyse, blødning i lungene), bronkospasme, interstitiell pneumonitt, 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 leverfunksjonstester
Hud- og underhudssykdommer	Blåmerker	Utslett, pruritus, hudblødninger (purpura)		Bulløs dermatitt (toksisk epidermal nekrolyse, Stevens Johnson syndrom, erythema multiforme, akutt generalisert eksantemøs pustulose (AGEP)), angioødem, legemiddelindusert overfølsomhets-syndrom, legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), erytematøs eller eksfoliativt utslett, urtikaria, eksem, lichen planus

Organklassesystem	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne, ikke kjent*
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett				Muskuloskeletale blødninger (hemartrose), artritt, artralgi, myalgi
Sykdommer i nyre og urinveier		Hematuri		Glomerulonefritt, økning i serumkreatinin
Sykdommer i kjønnsorganer og brystsykdommer			Gynekomasti	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Blødning på injeksjonsstedet			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 behandling bør vurderes hvis blødning observeres. Ingen antidot til klopido­grel er kjent. Hvis rask 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 blodplateaggregasjonen, unntatt heparin, ATC-kode: B01A C04.

Virkningsmekanisme

Klopido­grel er et prodrug, hvor en av metabolittene hemmer blodplateaggregasjonen. Klopido­grel må metaboliseres av CYP450-enzymene for å omdannes til den aktive metabolitten som hemmer blodplateaggregasjonen. Den aktive metabolitten 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 frigitt ADP.

Da den aktive metabolitten lages av CYP450-enzymmer 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 blodplateaggregasjon fra første dag: Dette økte progressivt og nådde steady-state mellom dag 3 og dag 7. Ved steady-state var den observerte gjennomsnittlige graden av hemming ved en dosering på 75 mg daglig mellom 40 % og 60 %. Blodplateaggregasjon og blødningstid vendte gradvis tilbake til baseline, vanligvis i løpet av 5 dager etter seponering.

Klinisk effekt og sikkerhet

Sikkerhet og effekt av klopido­grel er undersøkt i 7 dobbeltblinde studier med over 100 000 pasienter: CAPRIE-studien, hvor klopido­grel sammenlignes med ASA og CURE-, CLARITY-, COMMIT-, CHANCE-, POINT- og ACTIVE-A-studiene hvor klopido­grel sammenlignes med placebo, begge legemidlene gitt i kombinasjon med ASA og annen standardbehandling.

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

I CAPRIE-studien ble det inkludert 19 185 pasienter med aterotrombose i anamnesen i form av nylig hjerteinfarkt (< 35 dager), nylig hjerneinfarkt (mellom 7 dager og 6 måneder) eller konstatert perifer arteriell sykdom (PAD). Pasientene ble randomisert til klopido­grel 75 mg/dag eller ASA 325 mg/dag, og ble fulgt i 1 til 3 år. I subgruppen med hjerteinfarkt fikk de fleste pasientene ASA de første dagene etter det akutte infarkt.

Klopido­grel reduserte signifikant 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 1020 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 antydte en subgruppeanalyse at fordelene av klopido­grel for pasienter over 75 år var mindre enn den som ble observert hos pasienter ≤ 75 år.

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

Akutt koronarsyndrom

I CURE-studien ble det inkludert 12 562 pasienter med akutt koronarsyndrom uten ST-segmente­elevasjon (ustabil angina eller hjerteinfarkt uten Q-takk), og som kom innen 24 timer etter den siste episoden med brystmerter eller symptomer forenlig med iskemi. Pasientene skulle enten ha EKG-forandringer kompatible med ny iskemi eller forhøyede nivåer av hjerte­enzym­er eller troponin I eller T som var minst to ganger høyere enn den øvre grensen for normalverdi. Pasientene ble randomisert til klopido­grel (300 mg startdose etterfulgt av 75 mg/dag, $n = 6259$) eller placebo ($n = 6303$), begge gitt i kombinasjon med ASA (75-325 mg én gang daglig) og annen

standardbehandling. Pasientene ble behandlet i inntil ett år. I CURE fikk 823 (6,6 %) pasienter samtidig behandling med GPIIb/IIIa-hemmer. Hepariner ble gitt til mer enn 90 % av pasientene og den relative blødningsraten mellom klopido­grel- og placebo­gruppen ble ikke signifikant påvirket av samtidig heparinbehandling..

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

Bruken av klopido­grel i CURE ble assosiert med et redusert behov for trombolytisk behandling (RRR = 43,3 %; KI: 24,3 %, 57,5 %) og GPIIb/IIIa-hemmere (RRR = 18,2 %; KI: 6,5 %, 28,3 %). Antall pasienter som opplevde et koprime­rt endepunkt (kardiovaskulær død, hjerteinfarkt, hjerneslag eller refraktær iskemi) var 1 035 (16,5 %) i klopido­grelgruppen og 1187 (18,8 %) i placebo­gruppen, noe som gir en relativ risikoreduksjon på 14 % (95 % KI: 6 –21 %, $p = 0,00005$) for klopido­grelgruppen. Denne fordel­en kan hovedsakelig tilskrives den statistisk signifikante reduksjonen i forekomst av hjerteinfarkt [287 (4,6 %) i den klopido­grelbehandlede gruppen og 363 (5,8 %) i den placebo­behandlede gruppen]. Det var ingen observert effekt på forekomsten av rehospitalisering grunnet ustabil angina.

Resultatene fra populasjoner med ulike karakteristika (f.eks. ustabil angina eller hjerteinfarkt uten Q-takk, høy- eller lavrisikogruppe, diabetes, behov for revaskularisering, alder, kjønn osv.) tilsvarte resultatene i den primære analysen. Spesielt i en post-hoc analyse av 2 172 pasienter (17 % av den totale CURE-populasjonen) som fikk innlagt stent (Stent-CURE), viste dataene at klopido­grel sammenlignet med placebo gir en signifikant RRR på 26,2 % til støtte for klopido­grel for det koprime­re endepunktet (kardiovaskulær død, hjerteinfarkt eller hjerneslag) og også en signifikant RRR på 23,9 % for det andre koprime­re endepunktet (kardiovaskulær død, hjerteinfarkt, hjerneslag eller refraktær iskemi). Dessuten skapte sikkerhetsprofilen for klopido­grel ingen spesiell bekymring hos denne subgruppen av pasienter. Dermed er resultatene fra denne subgruppen i overensstemmelse med de overordnede studieresultatene.

Observerte fordeler med klopido­grel var uavhengig av andre akutte og langvarige kardiovaskulære behandlinger (som heparin/LMWH, GPIIb/IIIa-hemmere, lipidsenkende legemidler, betablokkere og ACE-hemmere). Effekten av klopido­grel var uavhengig av dosen av ASA (75-325 mg én gang daglig).

Akutt hjerteinfarkt med ST-segment elevasjon

Sikkerhet og effekt av klopido­grel til pasienter med akutt hjerteinfarkt med ST-segmentelevasjon (STEMI) er undersøkt i 2 randomiserte, placebokontrollerte, dobbeltblinde studier, CLARITY, en prospektiv subgruppeanalyse av CLARITY (CLARITY PCI) og COMMIT.

CLARITY-studien inkluderte 3491 pasienter innen 12 timer etter start av et hjerteinfarkt med ST-elevasjon og som var påtenkt trombolytisk behandling. Pasientene fikk klopido­grel (300 mg startdose og deretter 75 mg/dag, $n = 1752$) eller placebo ($n = 1739$), begge i kombinasjon med ASA (150 mg til 325 mg som startdose og deretter 75 til 162 mg/dag), et fibrinolytikum og om nødvendig, heparin. Pasientene ble fulgt opp i 30 dager. Det primære endepunktet var forekomst av okkludert infarktrelatert arterie på angiogrammet før utskrivning, eller død eller tilbakevendende hjerteinfarkt før koronarangiografi. For pasienter som ikke gjennomførte angiografi var det primære endepunktet død eller tilbakevendende hjerteinfarkt ved dag 8 eller ved utskrivning fra sykehuset. Pasientpopulasjonen inkluderte 19,7 % kvinner og 29,2 % av pasientene var ≥ 65 år. Totalt 99,7 % av pasientene fikk

fibrinolytika (fibrinspesifikt: 68,7 %, ikke-fibrinspesifikt: 31,1 %), 89,5 % heparin, 78,7 % betablokkere, 54,7 % ACE-hemmere og 63 % statiner.

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

CLARITY PCI-subgruppe­analysen involverte 1863 pasienter med STEMI som gjennomgikk PCI. Pasienter som fikk 300 mg startdose med klopido­grel ($n=933$) hadde en signifikant reduksjon i forekomst av kardiovaskulær død, hjerteinfarkt eller hjerneslag etter PCI, sammenlignet med de som fikk placebo ($n=930$) (3,6 % med klopido­grel som forbehandling sammenlignet med 6,2 % med placebo, OR: 0,54; 95 % KI: 0,35-0,85; $p=0,008$). Pasientene som fikk 300 mg startdose med klopido­grel hadde en signifikant reduksjon i forekomst av kardiovaskulær død, hjerteinfarkt eller hjerneslag i løpet av 30 dager etter PCI sammenlignet med de som fikk placebo (7,5 % med klopido­grel som forbehandling sammenlignet med 12,0 % med placebo, OR: 0,59; 95 % KI: 0,43-0,81; $p=0,001$). Imidlertid var dette sammensatte endepunktet, når det ble vurdert i den totale populasjonen i CLARITY-studien, ikke statistisk signifikant som sekundært endepunkt. Det ble ikke observert noen signifikant forskjell i hyppigheten av større eller mindre blødninger mellom begge behandlingene (2,0 % med klopido­grel som forbehandling sammenlignet med 1,9 % med placebo, $p>0,99$). Funnene i denne analysen støtter tidlig bruk av klopido­grel startdose ved STEMI og strategien for rutinemessig forbehandling med klopido­grel hos pasienter som gjennomgår PCI.

COMMIT-studien med 2x2 faktoriell design inkluderte 45 852 pasienter som kom innen 24 timer etter begynnende symptomer på mistenkt hjerteinfarkt med unormal EKG (dvs. ST-elevasjon, ST-depresjon eller venstre grenblokade). Pasientene fikk klopido­grel (75 mg/dag, $n = 22\ 961$) eller placebo ($n = 22\ 891$) i kombinasjon med ASA (162 mg/dag), i 28 dager eller inntil utskrivning fra sykehuset. De kopro­mære endepunktene var død av enhver årsak og første tilfelle av reinfarkt, slag eller død. Populasjonen inkluderte 27,8 % kvinner, 58,4 % av pasientene var ≥ 60 år (26 % ≥ 70 år) og 54,5 % av pasientene som fikk fibrinolytika.

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

Klopido­grel 600 mg startdose hos pasienter med akutt koronarsyndrom som gjennomgår PCI

CURRENT-OASIS-7 (*Clopidogrel and Aspirin Optimal Dose Usage to Reduce Recurrent Events Seventh Organization to Assess Strategies in Ischemic Syndromes*)

Denne randomiserte faktorielle studien inkluderte 25 086 individer med akutt koronarsyndrom (ACS) ment til å motta tidlig PCI. Pasientene ble tilfeldig gitt enten dobbeltdose (600 mg på dag 1, deretter 150 mg på dag 2-7, deretter 75 mg daglig) sammenlignet med standarddose (300 mg på dag 1 og deretter 75 mg daglig) klopido­grel, og høydose (300-325 mg daglig) sammenlignet med lavdose (75-100 mg daglig) ASA. De 24 835 inkluderte ACS-pasientene gjennomgikk koronar angiografi, og 17 263 fikk behandling med PCI. Blant de 17 263 pasientene som fikk behandling med PCI reduserte dobbeltdose klopido­grel frekvensen av primærendepunktet (3,9 % sammenlignet med 4,5 % justert HR= 0,86, 95 % KI: 0,74-0,99, $p=0,039$) og reduserte signifikant stenttrombose (1,6 % sammenlignet med 2,3 %, HR: 0,68; 95 % KI: 0,55-0,85; $p=0,001$), sammenlignet med standarddose. Større blødninger var mer vanlig med dobbeltdose enn med standarddose klopido­grel (1,6 % sammenlignet med 1,1 %, HR=1,41, 95 % KI 1,09-1,83, $p=0,009$). I denne studien har klopido­grel 600 mg startdose vist konsistent effekt hos pasienter ≥ 75 år og hos pasienter < 75 år.

ARMYDA-6 MI (*The Antiplatelet therapy for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty - Myocardial Infarction*)

Denne randomiserte, prospektive, internasjonale multisenterstudien evaluerte forbehandling med 600 mg sammenlignet med 300 mg klopido­grel som startdose i settingen med presserende PCI ved STEMI. Pasientene fikk klopido­grel 600 mg startdose (n=103) eller klopido­grel 300 mg startdose (n=98) før PCI, og ble deretter forskrevet 75 mg/dag fra dagen etter PCI opptil 1 år. Pasienter som fikk 600 mg startdose klopido­grel hadde en signifikant redusert infarktstørrelse sammenlignet med de som fikk 300 mg startdose. Det var sjeldnere trombolyse ved hjerteinfarkt med blodstrøm < 3 etter PCI ved 600 mg startdose (5,8 % sammenlignet med 16,3 %, p=0,031), forbedret LVEF ved utskrivning (52,1±9,5 % sammenlignet med 48,8±11,3 %, p=0,026), og 30-dagers alvorlige kardiovaskulære hendelser var færre (5,8 % sammenlignet med 15 %, p=0,049). Ingen økning i blødninger eller komplikasjoner ved tilgangsstedet ble observert (sekundære endepunkter på dag 30).

HORIZONS-AMI (*Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction*)

Denne post-hoc-analysestudien ble utført for å evaluere om en startdose med 600 mg klopido­grel gir raskere og økt hemming av blodplateaktivering. Analysen undersøkte virkningen av en startdose med 600 mg sammenlignet med 300 mg på 30-dagers kliniske utfall hos 3311 pasienter fra hovedstudien (n=1153; gruppe med startdose 300 mg; n=2158; gruppe med startdose 600 mg) før hjertekateterisering etterfulgt av en dose på 75 mg/dag i ≥ 6 måneder etter utskrivning. Resultatene viste signifikant lavere 30-dagers ikke-justert dødelighetsfrekvens (1,9 % sammenlignet med 3,1 %, p=0,03), reinfarkt (1,3 % sammenlignet med 2,3 %, p=0,02) og definitiv eller sannsynlig stenttrombose (1,7 % sammenlignet med 2,8 %, p=0,04) med 600 mg startdose uten høyere blødningsfrekvens. Ved multivariabel analyse var en startdose på 600 mg en uavhengig prediktor for lavere frekvens av 30-dagers alvorlige uønskede hjertehendelser (HR: 0,72 [95 % KI: 0,53–0,98], p=0,04). Større blødningsfrekvens (ikke-CABG-relatert) var 6,1 % i gruppen med startdose 600 mg og 9,4 % i gruppen med startdose 300 mg (p=0,0005). Mindre blødningsfrekvens var 11,3 % i gruppen med startdose 600 mg og 13,8 % i gruppen med startdose 300 mg (p=0,03).

Langtidsbehandling (12 måneder) med klopido­grel hos pasienter med STEMI etter PCI

CREDO (*Clopidogrel for the Reduction of Adverse Events During Observation*)

Denne randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte studien ble utført i USA og Canada for å evaluere fordelene med langtidsbehandling (12 måneder) med klopido­grel etter PCI. 2116 pasienter var randomisert til å få en startdose med 300 mg klopido­grel (n=1053) eller placebo (n=1063), 3 til 24 timer før PCI. Alle pasientene fikk også 325 mg acetylsalisylsyre. Deretter fikk alle pasientene klopido­grel 75 mg/dag til og med dag 28 i begge gruppene. Fra dag 29 og gjennom 12 måneder fikk pasienter i klopido­grel-gruppen 75 mg klopido­grel per dag og kontrollgruppen fikk placebo. Begge gruppene fikk ASA gjennom hele studien (81 til 325 mg/dag). Ved 1 år ble det observert signifikant reduksjon i den kombinerte risikoen for død, hjerteinfarkt eller hjerneslag med klopido­grel (26,9 % relativ reduksjon, 95 % KI: 3,9 %-44,4 %; p=0,02; absolutt reduksjon 3 %) sammenlignet med placebo. Det ble ikke observert noen signifikant økning i frekvensen av større blødninger (8,8 % med klopido­grel sammenlignet med 6,7 % med placebo, p=0,07) eller mindre blødninger (5,3 % med klopido­grel sammenlignet med 5,6 % med placebo, p=0,84) etter 1 år. Hovedfunnet i denne studien er at å fortsette med klopido­grel og ASA i minst 1 år fører til en statistisk og klinisk signifikant reduksjon av alvorlige trombotiske hendelser.

EXCELLENT (*Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting*)

Denne prospektive, åpne, randomiserte studien ble utført i Korea for å evaluere om dobbel blodplatehemming (dual antiplatelet therapy, DAPT) i 6 måneder ikke ville være dårligere (non-inferior) til DAPT i 12 måneder etter implantasjon av medikamentavgivende stent. Studien inkluderte 1443 pasienter som gjennomgikk implantasjon. Disse ble randomisert til å få DAPT i 6 måneder (ASA 100-200 mg/dag pluss klopido­grel 75 mg/dag i 6 måneder og deretter kun ASA i opptil 12 måneder), eller DAPT i 12 måneder (ASA 100-200 mg/dag pluss klopido­grel 75 mg/dag i 12 måneder). Det ble ikke observert noen signifikant forskjell i forekomsten av målkarsvikt (sammensatt av hjertedød, hjerteinfarkt eller målkarrevaskularisering), som var primært endepunkt mellom gruppene som fikk DAPT i 6 og 12 måneder (HR: 1,14; 95 % KI: 0,70-1,86 p=0,60). Studien viste heller ingen signifikant

forskjell i sikkerhetsendepunktet (sammensatt av død, hjerteinfarkt, hjerneslag, stenttrombose eller TIMI større blødning) mellom gruppene som fikk DAPT i 6 og 12 måneder (HR: 1,15; 95 % KI: 0,64-2,06; $p=0,64$). Hovedfunnet i denne studien var at DAPT i 6 måneder ikke var dårligere enn DAPT i 12 måneder når det gjaldt risikoen for målkarsvikt.

Nedtrapping av P2Y₁₂-hemmende midler ved akutt koronarsyndrom

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Det primære endepunktet (den kombinerte forekomsten av kardiovaskulær død, hjerteinfarkt, hjerneslag og BARC-blødning grad ≥ 2 ved 12 måneder) ble oppnådd og viste non-inferiority – ikke-underlegenhet. 95 pasienter (7 %) i den kontrollerte nedtrappingsgruppen og 118 pasienter (9 %) i kontrollgruppen (p non-inferiority = 0,0004) opplevde en hendelse. Den kontrollerte nedtrappingen førte ikke til en økt kombinert risiko for iskemiske tilfeller (2,5 % i nedtrappingsgruppen versus 3,2 % i kontrollgruppen, p non-inferiority = 0,0115), heller ikke i det sekundære hovedendepunktet BARC-blødning ≥ 2 ((5 %) i nedtrappingsgruppen versus 6 % i kontrollgruppen (p = 0,23)). Den kumulative forekomsten av alle blødningstilfeller (BARC-klasse 1 til 5) var 9 % (114 hendelser) i den kontrollerte nedtrappingsgruppen versus 11 % (137 hendelser) i kontrollgruppen (p = 0,14).

Dobbel platehemmende behandling (DAPT) ved akutte mindre hjerneinfarkt eller moderat til høy-risiko TIA

DAPT med kombinasjonen klopidogetrel og ASA som en behandling for å forhindre infarkt etter et akutt mindre hjerneinfarkt eller et moderat til høy-risiko TIA ble evaluert i to randomiserte, utprøversponsede studier (ISS) – CHANCE og POINT – med kliniske utfallsdata på sikkerhet og effekt.

CHANCE (*Clopidogrel in High-risk patients with Acute Non-disabling Cerebrovascular Events*)

Denne randomiserte, dobbeltblindede, multisenter, placebo-kontrollerte kliniske studien inkluderte 5170 kinesiske pasienter med akutt TIA (ABCD2 score ≥ 4) eller akutte mindre infarkt (NIHSS ≤ 3). Pasienter i begge gruppene fikk ASA på dag 1 (med dosering som varierte fra 75 til 300 mg, etter vurdering av behandlende lege). Pasientene som ble randomisert til klopidogetrel-ASA-gruppen fikk en startdose på 300 mg klopidogetrel på dag 1, etterfulgt av 75 mg klopidogetrel daglig på dag 2 frem til dag 90, og ASA dose på 75 mg daglig på dag 2 frem til dag 21. Pasienter som ble randomisert til ASA-gruppen fikk placebo av klopidogetrel på dag 1 til dag 90 og ASA dose på 75 mg daglig på dag 2 til dag 90.

Det primære effektutfallet var nye tilfeller av hjerneslag (iskemisk eller blødning) i løpet av de første 90 dagene etter det akutte mindre hjerneinfarkt eller høy-risiko TIA. Dette oppsto hos 212 pasienter (8,2 %) i klopidogetrel-ASA-gruppen sammenlignet med 303 pasienter (11,7 %) i ASA-gruppen (hazard ratio [HR], 0,68; 95 % konfidensintervall [KI], 0,57 til 0,81; $p < 0,001$). Hjerneinfarkt oppsto hos 204 pasienter (7,9 %) i klopidogetrel-ASA-gruppen sammenlignet med 295 pasienter (11,4 %) i ASA-gruppen (HR, 0,67; 95 % KI, 0,56 til 0,81; $p < 0,001$). Hjerneblødning oppsto hos 8 pasienter i hver av de to gruppene (0,3 % i hver gruppe). Moderat eller alvorlig blødning oppsto hos syv pasienter (0,3 %) i klopidogetrel-ASA-gruppen og hos åtte pasienter (0,3 %) i ASA-gruppen (p = 0,73). Blødningsraten (alle typer blødning) var på 2,3 % i klopidogetrel-ASA-gruppen sammenlignet med 1,6 % i ASA-gruppen (HR, 1,41; 95 % KI, 0,95 til 2,10; p = 0,09).

POINT (*Platelet-Oriented Inhibition in New TIA and Minor Ischemic Stroke*)

Denne randomiserte, dobbeltblindede, multisenter, placebo-kontrollerte kliniske studien inkluderte 4881 internasjonale pasienter med akutt TIA (ABCD2 score ≥ 4) eller mindre slag (NIHSS ≤ 3). Alle pasientene i begge gruppene fikk ASA på dag 1 til dag 90 (50-325 mg, etter vurdering av behandlende lege). Pasientene som ble randomisert valgt til klopidogetrel-gruppen fikk en startdose på 600 mg klopidogetrel på dag 1, etterfulgt av 75 mg klopidogetrel daglig på dag 2 frem til dag 90. Pasienter som ble randomisert valgt til placebo-gruppen fikk placebo av klopidogetrel på dag 1 frem til dag 90.

Det primære effektutfallet var en sammensetning av flere alvorlige iskemiske hendelser (hjerneinfarkt, hjerteinfarkt eller død som følge av en iskemisk vaskulær hendelse) på dag 90. Dette oppsto hos 121 pasienter (5,0 %) som fikk klopidogetrel og ASA sammenlignet med 160 pasienter (6,5 %) som fikk ASA som monoterapi (HR, 0,75; 95 % KI, 0,59 til 0,95; p = 0,02). Det andre utfallet av hjerneinfarkt oppsto hos 112 pasienter (4,6 %) som fikk klopidogetrel og ASA sammenlignet med 155 pasienter (6,3 %) som fikk ASA som monoterapi (HR, 0,72; 95 % KI, 0,56 til 0,92; p = 0,01). Det primære sikkerhetsutfallet av alvorlig blødning oppsto hos 23 av 2432 pasienter (0,9 %) som fikk klopidogetrel pluss ASA og hos 10 av 2449 pasienter (0,4 %) som fikk ASA som monoterapi (HR, 2,32; 95 % KI, 1,10 til 4,87; p = 0,02). Mindre alvorlige blødninger oppsto hos 40 pasienter (1,6 %) som fikk

klopidogrel pluss ASA og hos 13 pasienter (0,5 %) som fikk ASA som monoterapi (HR, 3,12; 95 % KI, 1,67 til 5,83; $p < 0,001$).

CHANCE og POINT tidsforløp analyse

Det var ingen fordel på effekten å fortsette DAPT i mer enn 21 dager. En fordeling av alvorlige iskemiske hendelser og alvorlige blødninger i tidsforløpet av behandlingen, ble utført for å analysere påvirkningen av det korte tidsforløpet av DAPT.

Tabell 1- Fordeling av alvorlige iskemiske hendelser og alvorlige blødninger i tidsforløpet av tildelt behandling i CHANCE og POINT

Utfall i CHANCE og POINT	Tildelt behandling	Antall hendelser			
		Total	1. uke	2. uke	3. uke
Alvorlig iskemisk hendelse	ASA (n=5035)	458	330	36	21
	KLP+ASA(n=5016)	328	217	30	14
	Differanse	130	113	6	7
Alvorlig blødning	ASA (n=5035)	18	4	2	1
	KLP+ASA (n=5016)	30	10	4	2
	Differanse	-12	-6	-2	-1

Atrieflimmer

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

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

ACTIVE-A-studien (n = 7554) var en multisenter, randomisert, dobbelblind, placebokontrollert studie som sammenlignet klopidogrel 75 mg/dag pluss ASA (n = 3722) med placebo pluss ASA (n = 3782). Anbefalt ASA-dosering var 75 til 100 mg/dag. Behandlingstiden var opptil 5 år.

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

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

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

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

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

Pediatrisk populasjon

I en doseeskaleringsstudie med 86 nyfødte eller spedbarn opptil 24 måneders alder med tromboserisiko (PICOLO), ble klopido­grel evaluert ved påfølgende doser på 0,01, 0,1 og 0,2 mg/kg hos nyfødte og spedbarn og ved bare 0,15 mg/kg hos nyfødte. Doseringen på 0,2 mg/kg ga gjennomsnittlig hemmingsprosent på 49,3 % (5 μ M ADP-indusert plateaggregering), noe som er sammenlignbart med voksne som tar 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 blødningsraten 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 oppløsning med klopido­grel. I en relativ biotilgjengelighetsstudie hos voksne ga klopido­greloppløsningen lignende omfang og litt høyere absorpsjonsrate av den sirkulerende (inaktive) hovedmetabolitten sammenlignet med den godkjente tableten.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter enkelte og gjentatte orale doser med 75 mg daglig absorberes klopido­grel raskt. Gjennomsnittlig maksimal plasmanivå av uforandret klopido­grel (ca. 2,2-2,5 ng/ml etter én 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-enzymmer. Klopidogrel metaboliseres først til en intermediær 2-okso-klopidogrel-metabolitt. Påfølgende metabolisme av 2-okso-klopidogrelmetabolitten fører til dannelse av den aktive metabolitten, et tiolderivat av klopidogrel. Den aktive metabolitten dannes primært av CYP2C19 med bidrag fra flere andre CYP-enzymmer, inkludert CYP1A2, CYP2B6 og CYP3A4. Den aktive tiolmetabolitten som er isolert *in vitro*, bindes raskt og irreversibelt til blodplatereseporer og hemmer dermed blodplateaggregasjonen.

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

Eliminasjon

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

Farmakogenetikk

Flere polymorfe CYP450-enzymmer aktiverer klopidogrel. CYP2C19 er involvert i dannelsen av både den aktive metabolitten og den intermediære 2-okso-klopidogrel-metabolitten. Farmakokinetikken og effekten den aktive metabolitten har på blodplater, målt ved 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 av "poor" CYP2C19 metaboliserende genotyper er ca. 2 % for kaukasiere, 4 % for svarte og 14 % for kinesere. Tester for bestemmelse av en pasients CYP2C19-genotype finnes.

En crossover-studie med 40 friske deltakere, 10 i hver av de 4 CYP2C19 metaboliserer-gruppene ("ultrarapid", "extensive", "intermediate" og "poor"), evaluerte farmakokinetikk og antiblodplaterespons av 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 hos "poor metabolisers" med gjennomsnittlig IPA (5 μM ADP) på 24 % (24 timer) og 37 % (dag 5), sammenlignet med IPA på 39 % (24 timer) og 58 % (dag 5) hos "extensive metabolisers" og 37 % (24 timer) og 60 % (dag 5) hos "intermediate metabolisers". Når "poor metabolisers" fulgte 600 mg/150 mg-regimet var eksponering for aktiv metabolitt høyere enn ved 300 mg/75 mg-regimet. I tillegg var IPA 32 % (24 timer) og 61 % (dag 5), noe som var høyere enn når "poor metabolisers" fulgte 300 mg/75 mg-regimet, og var lik de andre CYP2C19-metaboliserergruppene når disse fulgte 300 mg/75 mg-regimet. Et passende doseringsregime for denne pasientpopulasjonen har ikke blitt fastslått i kliniske utfallsstudier.

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

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

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

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

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

Ingen av disse analysene hadde tilstrekkelig størrelse for å kunne oppdage forskjellig utfall hos ”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 blodplateaggregasjon 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. I tillegg var den kliniske toleransen 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 gir 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 rotte 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 hunrotte og var ikke teratogent hos verken rotte eller kanin. Gitt til diegivende rotter forårsaket klopidogrel en viss forsinkelse i utviklingen av avkommet. Spesifikke farmakokinetiske studier utført med radioaktivt merket klopidogrel har vist at modersubstansen eller dens metabolitter utskilles i morsmelk. Som en følge av dette kan en direkte effekt (svak toksisitet) eller en indirekte effekt (smaksendring) ikke utelukkes.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

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 (polyetylglykol)

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-bliSer med 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90 og 100 filmdrasjerte tabletter i eske.
KalenderbliSer av OPA/Al/PVC-Al i esker som inneholder 7, 14, 28, 56, 84 filmdrasjerte tabletter.
Perforert endosebliSer av OPA/Al/PVC-Al i esker som inneholder 30x1 og 50x1 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Taw Pharma (Ireland) Limited
104 Lower Baggot Street
Dublin 2
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/559/001-016/NO

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21. september 2009

Dato for siste fornyelse: 22. mai 2014

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

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.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE
ESKE**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Clopidogrel Taw Pharma 75 mg filmdrasjerte tabletter
klopidogrel

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

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

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Den inneholder også hydrogenert lakserolje.
Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

7 filmdrasjerte tabletter
14 filmdrasjerte tabletter
28 filmdrasjerte tabletter
30 filmdrasjerte tabletter
30x1 filmdrasjerte tabletter
50 filmdrasjerte tabletter
50x1 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 AVF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Taw Pharma (Ireland) Limited
104 Lower Baggot Street
Dublin 2
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

7 filmdrasjerte tabletter: EU/1/09/559/001/NO
14 filmdrasjerte tabletter: EU/1/09/559/002/NO
28 filmdrasjerte tabletter: EU/1/09/559/003/NO
30 filmdrasjerte tabletter: EU/1/09/559/004/NO
50 filmdrasjerte tabletter: EU/1/09/559/005/NO
56 filmdrasjerte tabletter: EU/1/09/559/006/NO
84 filmdrasjerte tabletter: EU/1/09/559/007/NO
90 filmdrasjerte tabletter: EU/1/09/559/008/NO
100 filmdrasjerte tabletter: EU/1/09/559/009/NO
30x1 filmdrasjerte tabletter: EU/1/09/559/010
50x1 filmdrasjerte tabletter: EU/1/09/559/011
7 filmdrasjerte tabletter kalenderblister: EU/1/09/559/012
14 filmdrasjerte tabletter kalenderblister: EU/1/09/559/013
28 filmdrasjerte tabletter kalenderblister: EU/1/09/559/014
56 filmdrasjerte tabletter kalenderblister: EU/1/09/559/015
84 filmdrasjerte tabletter kalenderblister: EU/1/09/559/016

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTOLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Clopidogrel Taw Pharma 75 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

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

PC
SN
NN

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

BLISTER ESKER AV 7, 14, 28, 30, 30x1, 50, 50x1, 56, 84, 90 og 100

1. LEGEMIDLETS NAVN

Clopidogrel Taw Pharma 75 mg filmdrasjerte tabletter

klopidogrel

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Taw Pharma (Ireland) Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

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

KALENDER BLISTER ESKER AV 7, 14, 28, 56, og 84

1. LEGEMIDLETS NAVN

Clopidogrel Taw Pharma 75 mg filmdrasjerte tabletter

klopidogrel

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Taw Pharma (Ireland) Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNE

M
Ti
O
To
F
L
S

Uke 1

Uke 2 (for esker med 14, 28, 56, 84)

Uke 3 (for esker med 28, 56, 84)

Uke 4 (for esker med 28, 56, 84)

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Clopidogrel Taw Pharma 75 mg filmdrasjerte tabletter klopidogrel

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

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

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

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

1. Hva Clopidogrel Taw Pharma er og hva det brukes mot

Clopidogrel Taw Pharma 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 legemidler muligheten for at blodpropper dannes (en prosess som kalles trombosering).

Clopidogrel Taw Pharma brukes hos voksne for å forhindre dannelse av blodpropper (trombose) 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 Taw Pharma 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, eller
- Du har hatt en alvorlig type brystsmerte kjent som "ustabil angina pectoris" eller hjerteinfarkt. For å behandle dette er det mulig at legen har satt inn en stent i den blokkerte eller innsnevrede blodåren for å gjenopprette effektiv blodstrøm. Legen kan også gi deg acetylsalisylsyre (et stoff som finnes i mange legemidler som brukes for smertelindring og febernedsettelse samt for å forhindre dannelsen av blodpropper).
- Du har hatt symptomer på et slag som gikk over i løpet av kort tid (også kjent som forbigående iskemisk anfall) eller et iskemisk slag med mild alvorlighetsgrad. Legen kan også gi deg acetylsalisylsyre innen de første 24 timene.
- Du har uregelmessig hjerterytme, en sykdom kalt "atrieflimmer", og du kan ikke ta legemidler kjent som "orale antikoagulantia" (vitamin K-antagonister) som forhindrer dannelsen av nye blodpropper og som hindrer vekst av allerede eksisterende blodpropper. Du skal ha blitt fortalt at orale antikoagulantia er mer effektive enn acetylsalisylsyre eller kombinasjonen Clopidogrel Taw Pharma pluss acetylsalisylsyre mot denne sykdommen. Legen kan ha forskrevet Clopidogrel Taw Pharma pluss acetylsalisylsyre dersom du ikke kan bruke orale antikoagulantia og du ikke har risiko for store blødninger.

2. Hva du må vite før du bruker Clopidogrel Taw Pharma

Bruk ikke Clopidogrel Taw Pharma:

- dersom du er allergisk overfor klopidogrel eller noen av de andre innholdstoffene 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 snakke med lege før du starter med Clopidogrel Taw Pharma.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du begynner å ta Clopidogrel Taw Pharma hvis noen av de nedenfor nevnte situasjonene gjelder for deg:

- 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.
- hvis du har hatt en ikke-traumatisk hjerneblødning.

Når du tar Clopidogrel Taw Pharma:

- Må du fortelle legen om planlagte operasjoner (gjelder også tannoperasjoner).
- Må du også fortelle legen straks hvis du utvikler såkalt trombotisk trombocytopenisk 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 gulfarging av hud eller øyne (gulstott) (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 legemidlet virker på, siden det hemmer dannelsen av blodpropper. Ved mindre sår eller skader, f.eks. hvis du skader deg under barbering, er det vanligvis ingen fare. Dersom du er bekymret over blødningen din, bør du umiddelbart snakke med legen (se avsnitt 4 "Mulige bivirkninger").
- Legen kan ta blodtester.

Barn og ungdom

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

Andre legemidler og Clopidogrel Taw Pharma

Snakk 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 Taw Pharma og omvendt.

Du bør spesielt fortelle legen hvis du bruker:

- legemidler som kan øke risikoen for blødning, for eksempel:
 - orale antikoagulantia, legemidler som nedsetter blodets evne til å koagulere,
 - ikke-steroid antiinflammatoriske midler, vanligvis brukt for å behandle smertefulle og/eller betennelsestilstander i muskler og ledd,
 - heparin eller noen andre legemidler til injeksjon som brukes for å forhindre blodpropper,
 - tiklopidin eller andre platehemmere,

- en selektiv serotoninreopptakshemmer (inkludert, men ikke begrenset til fluoksetin eller fluvoxamin), legemidler som vanligvis brukes mot depresjon,
- rifampicin (brukes til å behandle alvorlige infeksjoner),
- omeprazol eller esomeprazol, som er legemidler mot urolig mage,
- flukonazol eller vorikonazol, legemidler til behandling av soppinfeksjoner,
- efavirenz, eller andre antiretrovirale legemidler (legemidler til behandling av HIV-infeksjon),
- karbamazepin, legemiddel til behandling av noen former for epilepsi,
- moklobemid, legemiddel mot depresjon,
- repaglinid, et legemiddel mot diabetes,
- paklitaksel, et legemiddel brukt i behandling av kreft,
- opioider; mens du behandles med klopido­grel bør du informere din lege før du blir foreskrevet opioider (brukes til behandling av kraftige smerter).
- rosuvastatin (brukes for å senke ditt kolesterolnivå).

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

Inntak av Clopidogrel Taw Pharma med mat og drikke

Clopidogrel Taw Pharma kan tas med eller uten mat.

Graviditet og amming

Det er anbefalt å ikke ta dette legemidlet under graviditet.

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller tror at du kan være gravid. Hvis du blir gravid mens du bruker Clopidogrel Taw Pharma, ta umiddelbart kontakt med legen, siden det ikke er anbefalt å ta klopido­grel når du er gravid.

Du bør ikke amme når du tar Clopidogrel Taw Pharma

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du ammer eller planlegger å amme.

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

Kjøring og bruk av maskiner

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

Clopidogrel Taw Pharma inneholder hydrogenert lakserolje

Dette kan forårsake magesyke eller diaré.

3. Hvordan du bruker Clopidogrel Taw Pharma

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

Den anbefalte dosen, inkludert for pasienter med en tilstand som kalles "atrieflimmer" (uregelmessige hjerteslag), er en 75 mg tablett med Clopidogrel Taw Pharma daglig, som skal tas gjennom munnen med eller uten mat, og til samme tidspunkt hver dag.

Hvis du har hatt sterke brystmerter (ustabil angina eller hjerteinfarkt), kan legen gi deg 300 mg eller 600 mg Clopidogrel Taw Pharma (4 eller 8 tabletter á 75 mg) én gang ved behandlingsstart. Den anbefalte dosen er deretter én 75 mg tablett med Clopidogrel Taw Pharma én gang daglig, som beskrevet over.

Dersom du har hatt symptomer på iskemisk slag som går over i løpet av kort tid (også kjent som forbigående iskemisk anfall) eller et slag med mild alvorlighetsgrad, kan legen din gi deg 300 mg Clopidogrel Taw Pharma (4 tabletter á 75 mg) som en startdose. Den anbefalte dosen er deretter én 75 mg tablett med Clopidogrel Taw Pharma én gang daglig, med acetylsalisylsyre i 3 uker, som beskrevet over. Deretter kan legen forskrive enten Clopidogrel Taw Pharma alene eller acetylsalisylsyre alene.

Du skal ta Clopidogrel Taw Pharma så lenge legen skriver det ut til deg.

Dersom du tar for mye av Clopidogrel Taw Pharma

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

Dersom du har glemt å ta Clopidogrel Taw Pharma

Hvis du glemmer å ta en dose med Clopidogrel Taw Pharma, 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. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt tablett.

For pakningsstørrelsene 7, 14, 28, 56 og 84 tabletter (kalenderblister) kan du kontrollere hvilken dag du sist tok en tablett Clopidogrel Taw Pharma ved å se på kalenderen som er trykt på blisteret.

Dersom du avbryter behandling med Clopidogrel Taw Pharma

Ikke avbryt behandlingen med mindre legen har bestemt det. Kontakt legen 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 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 under huden som viser seg 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 ved bruk av Clopidogrel Taw Pharma er blødninger.

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

Hvis du får langvarig blødning mens du bruker Clopidogrel Taw Pharma

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

Andre rapporterte bivirkninger 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, forstørrede bryster hos menn.

Svært sjeldne bivirkninger (forekommer hos inntil 1 av 10 000 personer):
Gulsott, sterke magesmerter, med eller uten ryggsmarter; 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, hudblemmer, hudallergi, sårhet i munnen (stomatitt), lavt blodtrykk, forvirring, hallusinasjoner, leddsmerter, muskelsmerter, endret opplevelse av hvordan mat smaker eller manglende smakssans.

Bivirkninger med frekvens ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data):
Overfølsomhetsreaksjoner med smerter i bryst eller mage, vedvarende symptomer på lavt blodsukker.

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

Melding av bivirkninger

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

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterbrett etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte 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 som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Clopidogrel Taw Pharma

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

Andre innholds­stoffer er:

- Tablettkjerne: mikrokrystallinsk cellulose, kollodial vannfri silika, krysspovidon (type A), makrogol 6000, hydrogenert lakserolje (se avsnitt 2 "Clopidogrel Taw Pharma inneholder hydrogenert lakserolje").
- Drasjering: polyvinylalkohol, titandioksid (E 171), rødt jernoksid (E 172), gult jernoksid (E 172), talkum og makrogol 3000.

Hvordan Clopidogrel Taw Pharma ser ut og innholdet i pakningen

De filmdrasjerte tablettene er rosa, runde og bikonvekse.

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

Esker med 7, 14, 28, 56, 84 filmdrasjerte tabletter i kalenderblistre er tilgjengelige.

Esker med 30x1 og 50x1 filmdrasjerte tabletter i perforerte endoseblistre er tilgjengelige.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Taw Pharma (Ireland) Limited

104 Lower Baggot Street

Dublin 2

Irland

Tilvirker:

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

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

Viatis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Mylan Healthcare UAB

Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

(Belgique/Belgien)

Ceská republika

Mylan Healthcare CZ s.r.o.

Tel: +420 222 004 400

Magyarország

Viatis Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatis ApS

Tlf: +45 28116932

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatis Healthcare GmbH

Tel: + 49 800 0700 800

Nederland

Mylan B.V

Tel: + 31 (0) 20 426 3300

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal

Tel: + 372 6363 052

Norge

ViatisAS

Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatros Hellas Ltd

Τηλ: +30 210 0 100 002

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH

Tel: +43 1 416 24 18

España

Viatis Pharmaceuticals, S.L.U.

Tel: + 34 900 102 712

Polska

Mylan Healthcare Sp. z o.o

Tel.: +48 22 546 64 00

France

Viatrix Santé

Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Viatrix Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Mylan Ireland Limited

Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Italia

Viatrix Italia S.r.l.

Tel: + 39 02 612 46921

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd

Τηλ: + 357 2220 7700

Latvija

Mylan Healthcare SIA

Tel: +371 676 055 80

Portugal

Mylan, Lda.

Tel: + 351 21 412 72 56

România

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Mylan Healthcare d.o.o.

Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatrix Slovakia s.r.o

Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Mylan Finland OY

Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viatrix AB

Tel: + 46 (0)8 630 19 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited

Tel: +353 18711600

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.