

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Clopidogrel Teva Generics B.V. 75 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

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

Hjelpestoff:

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 13 mg hydrogenert lakserolje.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Rosa, rund og svakt konvekse filmdrasjerte tabletter.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

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

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

For ytterligere informasjon henvises til pkt. 5.1.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

- Voksne og eldre

1 tablett daglig. Kan tas uavhengig av matinntak.

Hos pasienter med akutt koronarsyndrom:

- Akutt koronarsyndrom uten ST-segment elevasjon (ustabil angina eller hjerteinfarkt uten Q-takk): klopido­grelbehandling skal innledes med en 300 mg startdose og deretter fortsettes med 75 mg en gang daglig (sammen med acetylsalisylsyre (ASA) 75-325 mg daglig). Ettersom høyere doser med ASA er assosiert med større blødningsrisiko, anbefales ikke ASA-doser som overstiger 100 mg. Den optimale behandlingstiden er ikke endelig fastsatt. Data fra kliniske studier støtter bruk opp til 12 måneder, og den maksimale nytten ble sett ved 3 måneder (se pkt. 5.1).
- Akutt hjerteinfarkt med ST-segment elevasjon: klopido­grel bør gis som en daglig enkeltdose på 75 mg og innledes med en 300 mg startdose i kombinasjon med ASA samt med eller uten trombolytika. For pasienter som er eldre enn 75 år bør

klopidogrelbehandling innledes uten startdose. Kombinasjonsterapi bør begynne så tidlig som mulig etter symptomstart og fortsette i minst 4 uker. Fordelen med kombinasjonen klopidogrel og ASA utover 4 uker er ikke undersøkt her (se pkt. 5.1).

- Farmakogenetikk
Langsomme CYP2C19-omsettere ("poor metabolisers") kan ha nedsatt effekt av klopidogrel. Det optimale doseringsregimet for langsomme omsettere er ennå ikke bestemt (se pkt. 5.2).
- Barn og unge
Sikkerhet og effekt for klopidogrel er ennå ikke fastslått hos barn og unge.
- Nedsatt nyrefunksjon
Det er begrenset klinisk erfaring hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4).
- Nedsatt leverfunksjon
Det er begrenset klinisk erfaring hos pasienter med moderat leversykdom. Disse pasientene kan ha blødningstendens (se pkt. 4.4).

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor et eller flere av hjelpestoffene.
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon.
- Aktiv patologisk blødning som f.eks. peptisk ulcus eller intrakraniell blødning.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Blødning og hematologiske forstyrrelser

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

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

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

Trombotisk trombocytopen purpura (TTP)

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

Nylig gjennomgått hjerneinfarkt

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

Cytokrom P450 2C19 (CYP2C19)

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

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

Nedsatt nyrefunksjon

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

Nedsatt leverfunksjon

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

Hjelpestoffer

Dette legemiddelet inneholder hydrogenert ricinusolje som kan forårsake magebesvær eller diaré.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

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

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

Acetylsalisylsyre (ASA): ASA påvirket ikke klopido­grelmediert hemming av ADP-indusert trombocyttaggregasjon, men klopido­grel forsterker virkningen av ASA på kollagenindusert trombocyttaggregasjon. Samtidig behandling med ASA (2 x 500 mg i en dag) viste imidlertid 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 opp til ett år (se pkt. 5.1).

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

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

NSAIDs: I en klinisk studie på friske forsøkspersoner økte okkult gastrointestinalt blodtap ved samtidig tilførsel av klopido­grel og naproksen. På grunn av manglende interaksjonsstudier er det foreløpig uklart om det er økt risiko for gastrointestinale blødninger med alle NSAIDs. Derfor bør

samtidig inntak av NSAIDs inkludert COX-2-hemmere og klopido­grel skje med forsiktighet (se pkt. 4.4).

Annen samtidig behandling: Da klopido­grel blir omdannet til sin aktive metabolitt delvis av CYP2C19, kan det ventes at bruk av legemidler som hemmer aktiviteten til dette enzymet kan resultere i reduserte nivå av den aktive metabolitten av klopido­grel. Som forsiktighetsregel skal samtidig bruk av legemidler som hemmer CYP2C19 frarådes (se pkt. 4.4 og 5.2).

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

Protonpumpehemmere:

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

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

Det er ikke bevis for at andre legemidler som nedsetter syresekresjonen, som H₂-blokkere (bortsett fra cimetidin som er en hemmer av CYP2C19) og antacida, påvirker klopido­grels hemming av blodplateaggregasjonen.

Andre legemidler:

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

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

Studier med humane levermikrosomer viste at klopido­grels karboksylsyremetabolitt kunne hemme aktiviteten av Cytokrom P₄₅₀ 2C9. Dette kan potensielt føre til forhøyede plasmanivåer av legemidler som fenytoin og tolbutamid og de NSAIDs som metaboliseres av Cytokrom P₄₅₀ 2C9. Data fra CAPRIE studien indikerte imidlertid at fenytoin og tolbutamid kan gis samtidig med klopido­grel.

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

4.6 Graviditet og amming

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

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

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

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

Sikkerhet ved klopido­grelbehandling er evaluert hos mer enn 42 000 pasienter som har deltatt i kliniske studier, hvorav over 9 000 er behandlet i ett år eller mer. Klinisk relevante bivirkninger observert i studiene CAPRIE, CURE, CLARITY og COMMIT er beskrevet nedenfor. Generelt var klopido­grel 75 mg/dag sammenlignbar med ASA 325 mg/dag i CAPRIE, uavhengig av alder, kjønn og rase. I tillegg til erfaringer fra kliniske studier har bivirkninger blitt spontanrapportert.

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

I CAPRIE var total forekomst av blødninger hos pasienter behandlet med enten klopido­grel eller ASA 9,3 %. Forekomsten av alvorlige tilfeller var 1,4 % for klopido­grel og 1,6 % for ASA.

I CURE var forekomsten av større blødninger med klopido­grel+ASA avhengig av doseringen av ASA (<100 mg: 2,6 %; 100-200 mg: 3,5 %; >200 mg: 4,9 %) og det samme gjaldt for forekomsten av større blødninger med placebo+ASA (<100 mg: 2,0 %; 100-200 mg: 2,3 %; >200 mg: 4,0 %).

Risikoen for blødninger (livstruende, større, mindre, andre) avtok under studien: 0-1 måned (klopido­grel: 9,6 %; placebo: 6,6 %), 1-3 måneder (klopido­grel: 4,5 %; placebo: 2,3 %), 3-6 måneder (klopido­grel: 3,8 %; placebo: 1,6 %), 6-9 måneder (klopido­grel: 3,2 %; placebo: 1,5 %), 9-12 måneder (klopido­grel: 1,9 %; placebo: 1,0 %). Det var ingen økt forekomst av større blødninger med klopido­grel+ASA i løpet av 7 dager etter koronar bypassoperasjon hos pasienter som avsluttet behandlingen mer enn fem dager før det kirurgiske inngrepet (4,4 % klopido­grel+ASA mot 5,3 % placebo+ASA). Hos pasienter som fortsatte behandling innenfor fem dager før bypassoperasjonen var forekomsten 9,6 % for klopido­grel+ASA og 6,3 % for placebo+ASA.

I CLARITY var det en generell økning av blødninger i klopido­grel+ASA gruppen (17,4 %) mot placebo+ASA gruppen (12,9 %). Insidensen av større blødninger var omtrent den samme mellom gruppene (1,3 % mot 1,1 % for henholdsvis klopido­grel+ASA gruppen og placebo+ASA gruppen). 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 (0,6 % mot 0,5 % i henholdsvis klopido­grel+ASA gruppen og placebo+ASA gruppen).

Bivirkninger som enten oppstod i kliniske studier eller ble spontanrapportert er angitt under. Frekvenskonvensjonen er: vanlig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlig ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$); svært sjeldne ($< 1/10\,000$). Innenfor hvert organklasser­system er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Organklasser	Vanlig	Mindre vanlig	Sjeldne	Svært sjeldne
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Trombocytopeni, leukopeni, eosinofili	Neutropeni, inkludert alvorlig neutropeni	Trombotisk trombocytopen purpura (TTP) (se pkt. 4.4), aplastisk anemi, pancytopeni, agranulocytose, alvorlig trombocytopeni, granulocytopeni, anemi
Forstyrrelser i immunsystemet				Serum sykdom, anafylaktiske reaksjoner
Psykiatriske lidelser				Hallusinasjoner, konfusjon
Nevrologiske sykdommer		Intrakraniell blødning (noen fatale tilfeller er rapportert), hodepine, parestier, svimmelhet		Smaksforstyrrelser
Øyesykdommer		Blødning i øyet (konjunktival, okulær, retinal)		
Sykdommer i øre og labyrint			Vertigo	
Karsykdommer	Hematom			Alvorlig blødning, blødning i operasjonssår, vaskulitt, hypotensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Neseblod			Blødning i luftveiene (blodige opphostninger, blødning i lungene), bronkospasme, interstituell pneumoni
Gastrointestinale sykdommer	Gastrointestinal blødning, diaré, abdominal smerte, dyspepsi	Magesår og duodenalsår, gastritt, oppkast, kvalme, forstoppelse, flatulens	Retroperitoneal blødning	Fatale tilfeller av gastrointestinal og retroperitoneal blødning, pankreatitt, kolitt (inkludert ulcerøs eller lymfocytisk kolitt), stomatitt
Sykdommer i lever og gallevei				Akutt leversvikt, hepatitt, unormale leverfunksjonstester

Organklassesystem	Vanlig	Mindre vanlig	Sjeldne	Svært sjeldne
Hud og underhudsykdommer	Blåmerker	Utslett, pruritus, Hudblødninger (purpura)		Bulløs dermatitt (toksisk epidermal nekrolyse, Stevens Johnson syndrom, erythema multiforme), angioødem, erytematøs utslett, urtikaria, eksem, lichen planus
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett				Muskulo-skeletale blødninger (hemartrose), artritt, artralgi, myalgi
Sykdommer i nyre og urinveier		Hematuri		Glomerulonefritt, økning i serumkreatinin
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Blødning på innstikksted			Feber
Undersøkelser		Forlenget blødningstid, nedgang i antall nøytrofile granulocytter, nedgang i antall trombocytter		

4.9 Overdosering

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Hemmere av blodplateaggregasjon, eksklusiv heparin, ATC-kode: B01A C04.

Klopido­grel er et prodrug, hvor en av metabolittene hemmer blodplateaggregasjonen. Klopido­grel må metaboliseres av CYP450-enzymene for å omdannes til den aktive metabolitten som hemmer blodplateaggregasjonen. Den aktive metabolitten av klopido­grel hemmer selektivt bindingen av adenosindifosfat (ADP) til dens P2Y₁₂-reseptor på blodplatene og den påfølgende ADP-medierte aktiveringen av glykoprotein GPIIb/IIIa-komplekset, og hemmer derfor blodplateaggregasjonen. På grunn av den irreversible bindingen blir blodplatene påvirket hele sin levetid (omtrent 7-10 dager) og normal blodplatefunksjon gjenopprettes i en hastighet som gjenspeiler blodplatenes "turnover". Blodplateaggregasjon induisert av andre agonister enn ADP hemmes også ved å hindre forsterkningen av plateaktivering av fritt ADP.

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

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

Sikkerhet og effekt av klopido­grel er undersøkt i 4 dobbeltblinde studier med over 80 000 pasienter: CAPRIE-studien, hvor klopido­grel sammenlignes med ASA og CURE-, CLARITY- og COMMIT-studiene hvor klopido­grel sammenlignes med placebo, begge legemidlene gitt i kombinasjon med ASA og annen standardbehandling.

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

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

Klopido­grel reduserte signifikant hyppigheten av nye iskemiske tilfeller (kombinert endepunkt for hjerteinfarkt, hjerneinfarkt og vaskulær død) sammenlignet med ASA. I «intention to treat» analysen ble det observert 939 tilfeller i klopido­grelgruppen og 1 020 tilfeller i ASA-gruppen (en relativ reduksjon i risiko (RRR) på 8,7 % [95 % KKI: 0,2 til 16,4]; $p=0,045$), hvilket tilsvarer 10 pasienter [KI: 0 til 20] som beskyttes mot nye iskemiske hendelser når en behandler 1 000 pasienter i 2 år. Analyse av total mortalitet (sekundært endepunkt) viste ingen signifikant forskjell mellom klopido­grel (5,8 %) og ASA (6,0 %).

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

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

Akutt koronarsyndrom

I CURE-studien ble det inkludert 12 562 pasienter med akutt koronarsyndrom uten ST-segment elevasjon (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 hjerte­enzymet eller troponin I eller T som var minst to ganger høyere enn den øvre grensen for normalverdi. Pasientene ble randomisert til klopido­grel (300 mg startdose fulgt av 75 mg/dag, $N=6259$) eller placebo ($N=6303$), begge gitt i kombinasjon med ASA (75-325 mg en gang daglig) og annen standardbehandling. Pasientene ble behandlet i inntil ett år. I CURE fikk 823 (6,6 %) pasienter samtidig behandling med GPIIb/IIIa-hemmer. Heparin ble gitt til mer enn 90 % av pasientene og den relative blødningsforekomsten i klopido­grel- og placebo­gruppen ble ikke signifikant påvirket av samtidig heparinbehandling.

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

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

Antall pasienter som opplevde et co-primært endepunkt (kardiovaskulær død, hjerteinfarkt, hjerneslag eller refraktær iskemi) var 1035 (16,5 %) i klopido­grel gruppen og 1.187 (18,8 %) i placebo gruppen, noe som gir en relativ risiko reduksjon på 14 % (95 % KI av 6 –21 %. $p=0,00005$) for klopido­grel gruppen. Denne fordelingen kan hovedsakelig tilskrives den statistisk signifikante reduksjonen i forekomst av hjerteinfarkt [287 (4,6 %) i den klopido­grelbehandlede gruppen og 365 (5,8 %) i den placebobehandlede gruppen]. Det var ingen observert effekt på forekomsten av rehospitalisering grunnet ustabil angina.

Resultatene fra populasjoner med ulike karakteristika (ustabil angina eller hjerteinfarkt uten Q-takk, høy eller lavrisikogruppe, diabetes, behov for revaskularisering, alder, kjønn etc.) tilsvarte resultatene i den primære analysen. Spesielt, i en post-hoc analyse av 2172 pasienter (17 % av den totale CURE populasjonen) som fikk innlagt stent (Stent-CURE), viste dataene at klopido­grel sammenlignet med placebo, gir en signifikant RRR på 26,2 % til støtte for klopido­grel for det co-primære endepunktet (kardiovaskulær død, hjerteinfarkt, eller hjerneslag) og også en signifikant RRR på 23,9 % for det andre co-primære endepunktet (kardiovaskulær død, hjerteinfarkt, hjerneslag eller refraktær iskemi). Dessuten var det ingenting særskilt ved sikkerhetsprofilen til klopido­grel i denne subgruppen pasienter. Dermed er resultatene fra denne subgruppen i overensstemmelse med de overordnede studieresultatene.

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

Sikkerhet og effekt av klopido­grel til pasienter med akutt hjerteinfarkt med ST-segment elevasjon er undersøkt i 2 randomiserte, placebokontrollerte, dobbeltblinde studier, CLARITY 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 % reduksjon i favor av klopido­grel (95 % KI: 24, 47 %; $p < 0,001$) hovedsakelig relatert til reduksjon av okkluderte infarktrelaterte arterier. Denne fordelingen var konsistent på tvers av alle forhåndsangitte subgrupper

inkludert pasienters alder og kjønn, lokalisering av infarkt og type fibrinolytikum eller heparin som var brukt.

COMMIT-studien med 2x2 faktoriell design inkluderte 45.852 pasienter som kom til lege innen 24 timer etter begynnende symptomer på mistenkt hjerteinfarkt med unormal EKG (f.eks. ST-elevasjon, ST-depresjon eller venstre grenblokkade). Pasientene fikk klopido­grel (75 mg/dag, n=22 961) eller placebo (n=22 891) i kombinasjon med ASA (162 mg/dag) i 28 dager eller inntil utskrivning fra sykehuset. De co-primære endepunktene var død av enhver årsak og første tilfelle av reinfarkt, slag eller død. Populasjonen inkluderte 27,8 % kvinner, 58,4 % 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 fordelingen var konsistent på tvers av alder, kjønn, og med eller uten fibrinolytika og ble observert så tidlig som 24 timer.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

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

Distribusjon

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

Metabolisme

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

Eliminering

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

Farmakogenetikk

Flere polymorfe CYP450-enzym­er 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 og 2-okso-klopido­grel-intermediatet har på blodplater, målt ved *ex vivo* blodplateaggregasjon, er forskjellig avhengig av CYP2C19 genotype. CYP2C19*1 allelet tilsvarer fullt funksjonell metabolisme, mens CYP2C19*2 og CYP2C19*3 allelene tilsvarer nedsatt metabolisme. CYP2C19*2 og CYP2C19*3 allelene står for 85 % av alleler med redusert funksjon blant hvite og 99 % blant asiater. Andre alleler forbundet med redusert metabolisme inkluderer CYP2C19*4,*5,*6,*7 og *8, men disse er mindre vanlig i den generelle befolkning. Publiserte forekomster for de vanlige CYP2C19 fenotyper og genotyper er listet opp i tabellen under.

Forekomst av CYP2C19 fenotyper og genotyper

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

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

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

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

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

Spesielle grupper

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

Nedsatt nyrefunksjon

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

Redusert leverfunksjon

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

Etnisitet

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

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

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

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

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne:

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

Filmdrasjering:

Hydroksypropylcellulose (E463)
Titandioksid (E171)
Rødt jernoksid (E172)
Talkum
Propylenglykol

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet og lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

OPA/Al/PVC-Al-blisterpakninger med 28, 30, 50, 56, 84, 90 og 100 filmdrasjerte tabletter eller perforerte endose blisterpakninger med 28x1, 28x1 (kalenderpakning), 30x1, 50x1, 56x1, 84x1, 90x1 og 100x1 filmdrasjerte tabletter i en kartong.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Teva Generics B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

10. OPPDATERINGSDATO

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

VEDLEGG II

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

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

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Krka, d.d., Novo mesto- Locna
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovenia

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5, 2031 GA Haarlem
Nederland

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

B. VILKÅR FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

Legemiddel underlagt reseptplikt.

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

Ikke relevant.

- **ANDRE VILKÅR**

Legemiddelovervåkningssystem

Innehaver av markedsføringstillatelsen må sørge for at et legemiddelovervåkningssystem, som beskrevet i versjon 8 presentert i Modul 1.8.1 i søknaden om markedsføringstillatelse, er på plass og fungerer før legemidlet bringes på markedet og deretter så lenge som legemidlet er på markedet.

Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter ("PSURs")

Tidsplan for innsendelse av PSUR for Clopidogrel Teva Generics B.V. bør følge PSUR-tidsplanen til referanseproduktet.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

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

Clopidogrel Teva Generics B.V. 75 mg filmdrasjert tablett
klopidogrel

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

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

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også hydrogenert ricinusolje.
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 filmdrasjerte tabletter
28x1 filmdrasjerte tabletter
30 filmdrasjerte tabletter
30x1 filmdrasjerte tabletter
50 filmdrasjerte tabletter
50x1 filmdrasjerte tabletter
56 filmdrasjerte tabletter
56x1 filmdrasjerte tabletter
84 filmdrasjerte tabletter
84x1 filmdrasjerte tabletter
90 filmdrasjerte tabletter
90x1 filmdrasjerte tabletter
100 filmdrasjerte tabletter
100x1 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet og lys.

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

Teva Generics B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

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

Clopidogrel Teva Generics B.V. 75 mg

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

**BLISTER (28, 28x1, 30, 30x1, 50, 50x1, 56, 56x1, 84, 84x1, 90, 90x1, 100, 100x1 filmdrasjerte
tabletter)**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Clopidogrel Teva Generics B.V. 75 mg filmdrasjerte tabletter
klopidogrel

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Teva Generics B.V.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. ANNET

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

BLISTER (28x1 filmdrasjerte tabletter -kalenderpakning)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Clopidogrel Teva Generics B.V. 75 mg filmdrasjerte tabletter
klopidogrel

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Teva Generics B.V.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. ANNET

Man
Tir
Ons
Tor
Fre
Lør
Søn

B. PAKNINGSVEDLEGG

PAKNINGSVEDLEGG: INFORMASJON TIL BRUKEREN

Clopidogrel Teva Generics B.V. 75 mg filmdrasjerte tabletter klopidogrel

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

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

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

1. HVA CLOPIDOGREL TEVA GENERICS B.V. ER, OG HVA DET BRUKES MOT

Clopidogrel Teva Generics B.V. tilhører en gruppe legemidler som kalles platehemmere. Blodplater er veldig små bestandeler i blodet, mindre enn røde og hvite blodlegemer, og de klumper seg sammen når blod størkner. Ved å hindre denne sammenklumpingen, nedsetter platehemmende medikamenter muligheten for at blodpropper dannes (en prosess som kalles trombosering).

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

Du har fått forskrevet Clopidogrel Teva Generics B.V. for å forhindre dannelsen av blodpropper og for å minske risikoen for disse alvorlige hendelsene fordi:

- Du har åreforkalkning (også kalt aterosklerose), og
- Du har tidligere hatt hjerteinfarkt eller hjerneinfarkt eller en tilstand kjent som perifer arteriell karsykdom, eller
- Du har hatt en alvorlig type brystsmerte kjent som ”ustabil angina pectoris” eller hjerteinfarkt. For å behandle dette er det mulig at legen din har satt inn en stent i den blokkerte eller innsnevrede blodåren for å gjenopprette effektiv blodstrøm. Legen din bør også gi deg acetylsalisylsyre (et stoff som finnes i mange legemidler som brukes for smertelindring og febernedssettelse samt for å forhindre dannelsen av blodpropper).

2. HVA DU MÅ TA HENSYN TIL FØR DU BRUKER CLOPIDOGREL TEVA GENERICS B.V.

Bruk ikke Clopidogrel Teva Generics B.V.:

- hvis du er allergisk (overfølsom) overfor klopidogrel eller et av de andre innholdsstoffene i Clopidogrel Teva Generics B.V.
- dersom du lider av en medisinsk tilstand med pågående blødning, som f.eks. magesår eller hjerneblødning
- dersom du har alvorlig leversykdom

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

Vis forsiktighet ved bruk av Clopidogrel Teva Generics B.V.:

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

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

Når du tar Clopidogrel Teva Generics B.V.:

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

Clopidogrel Teva Generics B.V. er ikke beregnet til barn eller ungdom.

Bruk av andre legemidler sammen med Clopidogrel Teva Generics B.V.:

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

Du bør spesielt fortelle legen din hvis du bruker:

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

Hvis du har opplevd sterke brystmerter (ustabil angina eller hjerteinfarkt), kan du få foreskrevet klopido-rel 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 Teva Generics B.V. sammen med mat og drikke

Clopidogrel Teva Generics B.V. kan tas med eller uten mat.

Graviditet og amming

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

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

Rådfør deg med lege angående amming når du bruker Clopidogrel Teva Generics B.V. .

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

Kjøring og bruk av maskiner:

Clopidogrel Teva Generics B.V. antas ikke å påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Viktige opplysninger om noen av innholdsstoffene i Clopidogrel Teva Generics B.V.:

Clopidogrel Teva Generics B.V. inneholder hydrogenert ricinusolje som kan forårsake magebesvær eller diaré.

3. HVORDAN DU BRUKER CLOPIDOGREL TEVA GENERICS B.V.

Bruk alltid Clopidogrel Teva Generics B.V. slik legen din har fortalt deg. Kontakt legen eller apoteket hvis du er usikker.

Hvis du har hatt sterke bryst smerter (ustabil angina eller hjerteinfarkt), kan legen din starte behandlingen med å gi deg 300 mg Clopidogrel Teva Generics B.V. (4 tabletter á 75 mg) en gang. Siden er den vanlige dosen en 75 mg tablett en gang daglig, som skal tas gjennom munnen med eller uten mat, og til samme tid hver dag.

Du skal ta Clopidogrel Teva Generics B.V. så lenge legen din skriver det ut til deg.

Dersom du tar for mye av Clopidogrel Teva Generics B.V.:

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

Dersom du har glemt å ta Clopidogrel Teva Generics B.V.:

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

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

For pakningsstørrelsen med 28x1 tabletter kan du sjekke hvilken dag du sist tok tablett en ved å se på kalenderen som er trykt på blisterpakningen.

Dersom du avbryter behandling med Clopidogrel Teva Generics B.V.:

Ikke avbryt behandlingen. Kontakt legen din eller apoteket før du stopper.

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

4. MULIGE BIVIRKNINGER

Som alle legemidler kan Clopidogrel Teva Generics B.V. forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Kontakt legen din umiddelbart dersom du får:

- feber, tegn til infeksjon eller ekstrem tretthet. Dette kan skyldes sjeldne tilfeller av minsket antall av noen blodlegemer.

- Tegn på leverproblemer som gulnende hud og/eller øyne (gulsott), med eller uten samtidig blødning som oppstår under huden som små røde prikker og/eller forvirring (se pkt. 2 "Vis forsiktighet ved bruk av Clopidogrel Teva Generics B.V. ").
- Hevelse i munnen eller hudlidelser som utslett, kløe og blemmer i huden. Dette kan være tegn på en allergisk reaksjon.

Den vanligst rapporterte bivirkningen (oppstår hos 1 til 10 av 100 pasienter) med Clopidogrel Teva Generics B.V. er blødninger.

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

Hvis du får langvarig blødning mens du bruker Clopidogrel Teva Generics B.V.

Hvis du skjærer deg eller skades, kan det ta lenger tid enn vanlig før det slutter å blø. Grunnen til det er måten medisinen virker på, siden den hemmer dannelsen av blodpropper. Ved mindre sår eller skader, f.eks. hvis du skjærer deg under barbering, er det vanligvis ingen fare. Men er du bekymret over blødningen din, bør du raskt snakke med legen din (se pkt. 2 "Vis forsiktighet ved bruk av Clopidogrel Teva Generics B.V. ").

Andre bivirkningene som er rapportert med Clopidogrel Teva Generics B.V. er:

Vanlige bivirkninger (oppstår hos 1 til 10 av 100 pasienter): Diaré, magesmerter, fordøyelsesbesvær eller halsbrann.

Mindre vanlige bivirkninger (oppstår hos 1 til 10 av 1000 pasienter): Hodepine, magesår, oppkast, kvalme, forstoppelse, unormalt mye luft i mage eller tarm, utslett, kløe, svimmelhet, prikking eller nummenhet i huden.

Sjeldne bivirkninger (oppstår hos 1 til 10 av 10000 pasienter): Vertigo.

Svært sjeldne bivirkninger (oppstår hos færre enn 1 av 10000 pasienter): Gulsott; sterke smerter i magen, med eller uten ryggmerter; feber; pustevansker, noen ganger samtidig med hoste; generaliserte allergiske reaksjoner; hevelse i munnen; hudblemmer; hudallergi; betennelse i munnslimhinnen (stomatitt); lavere blodtrykk; forvirring; hallusinasjoner; leddsmerter; muskelsmerter; smaksforandringer.

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

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

5. HVORDAN DU OPPBEVARER CLOPIDOGREL TEVA GENERICS B.V.

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke Clopidogrel Teva Generics B.V. etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterbrett etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet og lys.

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

6. YTTERLIGERE INFORMASJON

Sammensetning av Clopidogrel Teva Generics B.V.

- Virkestoffet er klopido­grel. Hver film­drasjerte tablett inneholder 75 mg klopido­grel (som hydroklorid).
- Andre innholds­stoffer er mikrokrystallinsk cellulose, kollodial vannfri silika, krysspovidon (type A), makro­gol 6000, hydrogenert lakserolje i tablettkjernen og hydroksypropylcellulose (E463), titandioksid (E171), rødt jernoksid (E172), talkum og propylenglykol i film­drasjeringen.

Hvordan Clopidogrel Teva Generics B.V. ser ut og innholdet i pakningen

De film­drasjerte tablettene er rosa, runde og svakt konvekse.

Esker med 28, 30, 50, 56, 84, 90 og 100 film­drasjerte tabletter i blisterpakninger eller esker med 28x1, 28x1 (kalenderpakning), 30x1, 50x1, 56x1, 84x1, 90x1 og 100x1 film­drasjerte tabletter i perforerte endose blisterpakninger er tilgjengelig.

Ikke alle paknings­størrelser er pålagt markeds­ført.

Innehaver av markeds­føringstillatelsen

Teva Generics B.V., Computerweg 10, 3542 DR Utrecht, Nederland

Tilvirker

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

Pharmachemie B.V., Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Nederland

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

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A.

Tél/Tél: +32 3 820 73 73

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium S.A.

Tél/Tel: +32 3 820 73 73

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД

Тел: +359 2 489 95 82

Magyarország

Teva Magyarország Zrt

Tel.: +36 1 288 64 00

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.

Tel: +420 251 007 111

Malta

Teva Ελλάς A.E.

Tel: +30 210 72 79 099

Danmark

Teva Denmark A.S.

Tlf: +45 44 98 55 11

Nederland

Teva Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 800 0228400

Deutschland

Teva Generics GmbH

Tel: (49) 351 834 0

Norge

Teva Sweden AB

Tlf: (46) 42 12 11 00

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech

Eesti filiaal

Tel: +372 611 2409

Österreich

Teva Generics GmbH

Tel: (49) 351 834 0

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.

Τηλ: +30 210 72 79 099

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.

Tel.: +(48) 22 345 93 00

España

TEVA PHARMA, S.L.U
Tél: +(34) 91 387 32 80

France

Teva Santé
Tél: +(33) 1 55 91 7800

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 (0)42 9395 892

Ísland

Teva UK Limited
Sími: +(44) 1323 501 111.

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +(39) 0289179805

Κύπρος

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

Latvija

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 67 784 980

Lietuva

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

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: (351) 214 235 910

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +4021 212 08 90

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Teva Sweden AB
Puh/Tel: +(46) 42 12 11 00

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +(46) 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +(44) 1323 501 111

Dette pakningsvedlegget ble sist godkjent

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