

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

DuoPlavin 75 mg/75 mg filmdrasjerte tabletter
DuoPlavin 75 mg/100 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

DuoPlavin 75 mg/75 mg filmdrasjerte tabletter

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

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 7 mg laktose og 3,3 mg hydrogenert ricinusolje.

DuoPlavin 75 mg/100 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 75 mg klopido­grel (som hydrogensulfat) og 100 mg acetylsalisylsyre (ASA).

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 8 mg laktose og 3,3 mg hydrogenert ricinusolje.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

DuoPlavin 75 mg/75 mg filmdrasjerte tabletter

Gul, oval, svakt bikonveks, merket med «C75» på den ene siden og «A75» på den andre siden.

DuoPlavin 75 mg/100 mg filmdrasjerte tabletter

Lys rosa, oval, svakt bikonveks, merket med «C75» på den ene siden og «A100» på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

DuoPlavin er indisert for sekundærprofylakse av ateroskrotiske hendelser hos voksne pasienter som allerede tar både klopido­grel og acetylsalisylsyre (ASA). DuoPlavin er et fast dosert kombinasjonslegemiddel for fortsettelse av behandling ved:

- Akutt koronarsyndrom uten ST-segment-elevasjon (ustabil angina eller hjerteinfarkt uten Q-takk), inkludert pasienter med innlagt stent etter perkutan koronar intervensjon (PCI)
- Akutt hjerteinfarkt med ST-segment-elevasjon (STEMI) til pasienter med PCI (inkludert pasienter med innlagt stent) eller pasienter med behov for medisinsk trombolytisk behandling/behandling med fibrinolytika.

For ytterligere informasjon se pkt. 5.1.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne og eldre

DuoPlavin 75 mg/75 mg filmdrasjerte tabletter

DuoPlavin skal gis som én enkelt daglig dose på 75 mg/75 mg.

DuoPlavin 75 mg/100 mg filmdrasjerte tabletter

DuoPlavin skal gis som én enkelt daglig dose på 75 mg/100 mg.

DuoPlavin fast dose-kombinasjon tas etter at behandlingen er startet opp med klopido­grel og ASA gitt separat, og erstatter individuelle klopido­grel- og ASA-produkter.

- *Hos pasienter med akutt koronarsyndrom uten ST-segment-elevasjon* (ustabil angina eller hjerteinfarkt uten Q-takk): er den optimale behandlingstiden 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). Dersom behandlingen med DuoPlavin avsluttes, kan pasientene ha fordel av å fortsette med ett legemiddel som hemmer blodplateaggregasjonen.
- *Hos pasienter med akutt hjerteinfarkt med ST-segment-elevasjon:*
 - Hos pasienter under medisinsk behandling bør behandling med DuoPlavin 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 (se pkt. 5.1). Dersom behandlingen med DuoPlavin avsluttes, kan pasientene ha fordel av å fortsette med ett legemiddel som hemmer blodplateaggregasjonen.
 - Når PCI er påtenkt, bør behandling med DuoPlavin begynne så tidlig som mulig etter symptomstart og fortsette i opptil 12 måneder (se pkt. 5.1).

Hvis en dose glemmes:

- Innen mindre enn 12 timer etter planlagt tidspunkt: pasienten bør ta dosen straks, og så ta neste dose på det opprinnelig planlagte tidspunktet.
- Etter mer enn 12 timer: pasienten bør ta neste dose ved det opprinnelig planlagte tidspunktet og bør ikke doble dosen.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av DuoPlavin hos barn i alderen under 18 år har ikke blitt fastslått. DuoPlavin er ikke anbefalt i denne aldersgruppen.

Nedsatt nyrefunksjon

DuoPlavin skal ikke brukes av pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.3). Det er begrenset klinisk erfaring hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4). DuoPlavin skal derfor brukes med forsiktighet hos disse pasientene.

Nedsatt leverfunksjon

DuoPlavin skal ikke brukes av pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3). Det er begrenset klinisk erfaring hos pasienter med moderat leversykdom. Disse pasientene kan ha blødningstendens (se pkt. 4.4). DuoPlavin skal derfor brukes med forsiktighet hos disse pasientene.

Administrasjonsmåte

For oral bruk.

Kan tas med eller uten mat.

4.3 Kontraindikasjoner

Begge virkestoffene medfører at DuoPlavin er kontraindisert ved:

- Overfølsomhet overfor virkestoffene 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.

Innhold av ASA medfører at DuoPlavin også er kontraindisert ved:

- Overfølsomhet overfor ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs) og hos pasienter med syndromet som består av astma, rhinitt og nesepolypper. Pasienter med allerede eksisterende mastocytose, som kan utvikle alvorlige overfølsomhetsreaksjoner ved bruk av acetylsalisylsyre (inkl. sirkulatorisk sjokk med flushing, hypotensjon, takykardi og oppkast).
- Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min).
- Svangerskapets tredje trimester (se pkt. 4.6).

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). Siden preparatet inneholder to platehemmere bør DuoPlavin 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 andre NSAIDs inkludert COX-2-hemmere, heparin, glykoprotein IIb/IIIa-hemmere, selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI), sterke CYP2C19-induktorer, trombolytika eller andre legemidler som medfører økt risiko for blødning som f. eks. pentoksifyllin (se pkt. 4.5). Pasientene bør følges nøye med hensyn til tegn på blødning, inkludert okkult blødning, spesielt under de første behandlingsukene, og/eller etter invasive hjerteprosedyrer eller kirurgi. På grunn av risiko for økt blødningsintensitet, anbefales ikke samtidig behandling med DuoPlavin og orale antikoagulantia (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).

Pasienter skal informere leger og tannleger om at de bruker DuoPlavin før eventuell kirurgi planlegges. De skal også informere lege og tannlege om at de bruker DuoPlavin før de begynner på nye legemidler. Når elektiv kirurgi vurderes, skal behovet for kombinasjonsbehandling mot blodplateaggregasjon vurderes og man skal se på muligheten for å bruke kun ett legemiddel mot blodplateaggregasjon. Hvis pasienter midlertidig må avbryte behandling mot blodplateaggregasjon, skal DuoPlavin seponeres 7 dager før inngrepet.

DuoPlavin forlenger blødningstiden og bør brukes med forsiktighet hos pasienter som har lesjoner med blødningstendens (spesielt gastrointestinale og intraokulære).

Pasienter skal informeres om at det kan ta lenger tid å stoppe blødninger når de bruker DuoPlavin, og at de skal rapportere uventede blødninger (i form av lokalisasjon eller varighet) til legen sin.

Trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP)

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

Ervervet hemofili

Ervervet hemofili har blitt rapportert etter bruk av klopidogrel. I tilfeller der isolert aktivert partiell 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 transitorisk iskemisk anfall eller slag

Hos pasienter som nylig har hatt transitorisk iskemisk anfall (TIA) eller slag, som har høy risiko for nye iskemiske hendelser, har det blitt vist at kombinasjonen av ASA og klopidogrel gir økning av større blødninger. Derfor bør denne kombinasjonen brukes med forsiktighet bortsett fra i kliniske situasjoner hvor nytten av kombinasjonen er vist.

Cytokrom P450 2C19 (CYP2C19)

Farmakogenetikk: Hos pasienter med redusert CYP2C19-metabolisme (poor metabolisers) 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 delvis metaboliseres til den aktive metabolitten av CYP2C19, kan bruk av legemidler som hemmer aktiviteten av dette enzymet ventes å gi lavere nivå av den aktive metabolitten av klopido­grel. Klinisk relevans av dette er usikker. Som forsiktighetsregel skal samtidig bruk av sterke eller moderate CYP2C19-inhibitorer frarådes (se pkt. 4.5 for en liste av CYP2C19-inhibitorer, 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 har blitt rapportert, bør det undersøkes om pasienter tidligere har opplevd hypersensitivitet mot tienopyridiner (f. eks. klopido­grel, tiklopidin, prasugrel) (se pkt. 4.8). Tienopyridiner kan forårsake milde til alvorlige allergiske reaksjoner slik som utslett, angioødem, eller hematologiske kryssreaksjoner som trombocytopeni og nøytropeni. Pasienter som tidligere har utviklet allergiske reaksjoner og/eller hematologiske reaksjoner mot ett tienopyridin kan ha økt risiko for å utvikle den samme eller andre reaksjoner mot et annet tienopyridin. Oppfølging mht. tegn på hypersensitivitet hos pasienter med kjent allergi mot tienopyridiner er anbefalt.

Forsiktighet påkrevd på grunn av ASA

- Hos pasienter med astma eller allergi i sykdomshistorien, siden de har økt risiko for overfølsomhetsreaksjoner.
- Hos pasienter med urinsyregikt, siden lave doser av ASA øker konsentrasjonen av urinsyre.
- Hos barn under 18 år er det en mulig forbindelse mellom ASA og Reyes syndrom. Reyes syndrom er en meget sjelden sykdom som kan være dødelig.
- Pga. risiko for hemolyse må dette legemidlet kun brukes under tett medisinsk oppfølging hos pasienter med glukose-6-fosfatdehydrogenasemangel (G6PD-mangel) (se pkt. 4.8).
- Alkohol kan øke risikoen for gastrointestinal skade når det tas sammen med ASA. Pasientene bør få informasjon om risikoen for gastrointestinal skade og blødning når klopido­grel/ASA og alkohol inntas samtidig, spesielt hvis alkoholforbruket er kronisk eller høyt. (Se pkt. 4.5)

Legemiddelindusert utslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)

Legemiddelindusert utslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) er rapportert hos pasienter som bruker NSAIDs, slik som ASA. Noen av disse tilfellene har vært fatale eller livstruende. Symptomer på DRESS inkluderer vanligvis, men ikke utelukkende, feber, utslett, lymfadenopati og/eller hevelse i ansiktet. Andre kliniske manifestasjoner kan inkludere hepatitt, nefritt, hematologiske abnormiteter, myokarditt eller myositt. I noen tilfeller kan symptomer på DRESS ligne på en akutt virusinfeksjon. Eosinofili er ofte tilstede. På grunn av at denne tilstanden varierer i uttrykk kan andre organsystemer enn de som er nevnt her være involvert. Det er viktig å merke seg at tidlig manifestasjon av hypersensitivitet, slik som feber eller lymfadenopati, kan være tilstede også uten synlig utslett. Hvis tegn eller symptomer som tyder på disse reaksjonene forekommer, skal behandling med ASA seponeres og pasienten må evalueres umiddelbart (se pkt. 4.8).

Gastrointestinalt (GI)

DuoPlavin brukes med forsiktighet hos pasienter med tidligere peptisk ulcus eller gastroduodenal blødning eller mindre symptomer fra øvre GI-traktus, siden dette kan skyldes magesår som kan føre til mageblødning. GI-bivirkninger, inkludert magesmerter, halsbrann, kvalme, oppkast og GI-blødninger kan forekomme. Mindre alvorlige symptomer fra GI som dyspepsi, er vanlige og kan forekomme når

som helst under behandling. Leger bør være oppmerksomme på tegn på GI-sår og blødning, også i fravær av tidligere GI-symptomer. Pasienter må informeres om tegn og symptomer på GI-bivirkninger, og hva de må gjøre hvis de oppstår (se pkt. 4.8).

Hos pasienter som samtidig får nikorandil og NSAIDs, inkludert cyklooksygenasehemmere (COX-hemmere), acetylsalisylysyre (ASA) og lysinacetylsalisylylat (LAS), er det en økt risiko for alvorlige komplikasjoner som gastrointestinale sår, perforering og blødning (se pkt. 4.5).

Hjelpestoffer

DuoPlavin inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder også hydrogenert ricinusolje, som kan forårsake urolig mage eller 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

På grunn av risiko for økt blødningsintensitet, anbefales ikke samtidig behandling med DuoPlavin og orale antikoagulantia (se pkt. 4.4). Selv om klopido-rel 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 klopido-rel og warfarin på grunn av uavhengige virkninger på hemostasen.

Glykoprotein IIb/IIIa-hemmere

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

Heparin

I en klinisk studie med friske forsøkspersoner medførte ikke klopido-rel at heparindosen måtte justeres eller at effekten av heparin på koagulasjonen ble påvirket. Samtidig tilførsel av heparin hadde ingen effekt på klopido-relinusert hemming av trombocyttagregasjonen. En farmakodynamisk interaksjon mellom DuoPlavin 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 klopido-rel, 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). Sikkerhet for samtidig bruk av DuoPlavin og andre trombolytika er ikke endelig vist, og bør gis med forsiktighet (se pkt. 4.4).

NSAIDs

I en klinisk studie med friske forsøkspersoner økte okkult gastrointestinalt blodtap ved samtidig tilførsel av klopido-rel og naproksen. Derfor er samtidig inntak av NSAIDs, inkludert COX-2-hemmere, ikke anbefalt (se pkt. 4.4).

Eksperimentelle data antyder at samtidig inntak av ibuprofen kan hemme effekten av lavdose ASA på blodplateaggregasjon. Disse dataene er imidlertid begrenset og usikkerheten knyttet til ekstrapolering av *ex vivo* data til den kliniske situasjonen medfører at det ikke kan trekkes en sikker konklusjon for regelmessig bruk av ibuprofen. Ingen klinisk relevant effekt er ventet ved sporadisk bruk av ibuprofen (se pkt. 5.1).

Metamizol

Metamizol kan redusere virkningen av ASA på plateaggregasjon ved samtidig behandling. Denne kombinasjonen bør derfor brukes med forsiktighet hos pasienter som tar lavdose ASA som kardioproteksjon.

SSRI

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

Annen samtidig behandling med klopido­grel

CYP2C19-induktorer

Da klopido­grel blir delvis omdannet til sin aktive metabolitt 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-inhibitorer

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

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

Protonpumpehemmere (PPI)

Omeprazol 80 mg 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 en gang daglig. Dette var forbundet med en gjennomsnittlig reduksjon av blodplateaggregasjons­hemming på henholdsvis 15 % og 11 %. Disse resultatene indikerer at klopido­grel kan gis sammen med pantoprazol.

Det er ikke bevis for at andre legemidler som reduserer magesyre, som H₂-blokkere eller antacida, påvirker klopido­grels hemming av blodplateaggregasjonen.

Boostret antiretroviral behandling (ART): Hiv-pasienter behandlet med boostrede antiretrovitale behandlinger (ART), har høy risiko for vaskulære hendelser).

Hos hiv-infiserte pasienter som behandles med antivirale midler/behandlinger boostret med ritonavir eller kobicistat (ART) er det sett en signifikant redusert platehemming. Selv om den kliniske relevansen til disse funnene er usikre, så har det vært spontane rapporter om pasienter med hiv-

infeksjon behandlet med ritonavir boostret ART, som har opplevd nye okklusive hendelser etter re-vaskularisering eller som har hatt trombotiske hendelser under et behandlingsforløp der klopido­grel igangsettes med høyere startdose. Eksponering for klopido­grel og gjennomsnittlig platehemming kan reduseres ved samtidig bruk av ritonavir. Samtidig bruk av klopido­grel og boostret ART bør derfor frarådes.

Andre legemidler

Kliniske studier er gjennomført for å undersøke mulighetene for farmakodynamiske og farmakokinetiske interaksjoner med klopido­grel og annen samtidig medisiner­ing. 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.

Digoksin eller teofyllins farmakokinetikk ble ikke endret ved samtidig tilførsel av klopido­grel. Antacida endret ikke absorpsjonsgraden av klopido­grel.

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

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

Rosuvastatin: Det er vist at klopido­grel øker rosuvastatineksponering hos pasienter 1,4 ganger (AUC) uten effekt på C_{maks} etter gjentagende administrering av en 75 mg dose med klopido­grel.

Annen samtidig behandling med ASA

Interaksjoner med følgende legemidler er rapportert for ASA:

Legemidler som øker urinsyreutskillelsen (benzbromaron, probenecid, sulfinpyrazon)
Forsiktighet er nødvendig, siden ASA kan hemme effekten av legemidler som øker urinsyreutskillelsen via kompetitiv eliminasjon av urinsyre.

Metotreksat

Metotreksat i doser over 20 mg/uke bør brukes med forsiktighet sammen med DuoPlavin grunnet tilstedeværelse av ASA som kan hemme renal utskillelse av metotreksat. Dette kan igjen føre til benmargstoksisitet.

Tenofovir

Samtidig administrasjon av tenofovirdisoproksilfumarat og NSAIDs kan øke risikoen for nyresvikt.

Valproinsyre

Samtidig bruk av salicylater og valproinsyre kan føre til redusert proteinbinding og hemming av metabolisme for valproinsyre, og dermed økte nivåer av totalt og fritt valproinsyre i serum.

Varicella vaksine

Det anbefales at pasienter ikke bruker salicylater de første 6 ukene etter varicellavaksinasjon. Tilfeller av Reyes syndrom er sett ved bruk av salicylater under varicellainfeksjon (se pkt. 4.4).

Acetazolamid

Forsiktighet anbefales ved samtidig administrering av salicylater og acetazolamid på grunn av økt risiko for metabolsk acidose.

Nikorandil

Hos pasienter som samtidig får nikorandil og NSAIDs, inkludert acetylsalisylsyre (ASA) og lysin acetylsalisylat (LAS), er det en økt risiko for alvorlige komplikasjoner som gastrointestinale sår, perforering og blødning (se pkt. 4.4).

Andre interaksjoner med ASA

Interaksjoner med høyere doser av ASA (anti-inflammatoriske) har vært rapportert for følgende legemidler: angiotensinkonvertase (ACE)-hemmere, fenytoin, betablokkere, diuretika og perorale antidiabetika.

Alkohol

Alkohol kan øke risikoen for gastrointestinal skade når det tas sammen med ASA. Pasientene bør få informasjon om risikoen for gastrointestinal skade og blødning når klopido­grel/ASA og alkohol inntas samtidig, spesielt hvis alkoholforbruket er kronisk eller høyt. (Se pkt. 4.4.)

Andre interaksjoner med klopido­grel og ASA

Over 30 000 pasienter har vært inkludert i kliniske studier med klopido­grel i tillegg til ASA ved vedlikeholdsdoser på 325 mg eller lavere, og har fått diverse legemidler samtidig, inkludert diuretika, betablokkere, ACE-hemmere, kalsiumantagonister, kolesterolsenkende legemidler, kardilaterende midler, antidiabetiske midler (inkludert insulin), antiepileptika, og GPIIb/IIIa-hemmere, uten at det ble vist klinisk signifikante ugunstige interaksjoner.

Bortsett fra spesifikke informasjon om legemiddelinteraksjoner beskrevet over, har det ikke blitt utført interaksjonsstudier av DuoPlavin og andre legemidler som vanligvis gis til pasienter med ateroskrotisk sykdom.

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det finnes ingen kliniske data på eksponering for DuoPlavin under graviditet. DuoPlavin bør ikke brukes i løpet av graviditetens to første trimestre hvis ikke den kliniske tilstanden til kvinnen gjør behandling med klopido­grel/ASA nødvendig.

DuoPlavin er kontraindisert i graviditetens tredje trimester grunnet innholdet av ASA.

Klopido­grel:

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

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

ASA:

Lave doser (opp til 100 mg/døgn):

Kliniske studier tyder på at doser opp til 100 mg/døgn ved begrenset obstetrisk bruk under spesiell overvåkning er trygt.

Doser på 100-500 mg/døgn:

Det er mangelfull klinisk erfaring knyttet til bruk av doser over 100 mg/døgn og opp til 500 mg/døgn. Derfor gjelder anbefalingene nedenfor for doser på og over 500 mg/døgn også for dette doseringsområdet.

Doser på og over 500 mg/døgn:

Hemming av prostaglandinsyntesen kan påvirke graviditet og/eller embryo-/fosterutvikling på en negativ måte. Data fra epidemiologiske studier antyder en økt risiko for spontanabort og for hjertemisdannelse og gastroschise etter bruk av hemmere av prostaglandinsyntesen tidlig i svangerskapet. Den totale risikoen for kardiovaskulær misdannelse økte fra mindre enn 1 % opp til ca. 1,5 %. Det er antatt at risikoen øker med dose og varighet av behandlingen. Administrering av hemmere av prostaglandinsyntesen hos dyr er vist å resultere i reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Acetylsalisylsyre skal ikke gis inntil den 24. uken med amenoré (graviditetens 5. måned) hvis ikke absolutt nødvendig. Hvis acetylsalisylsyre brukes av en kvinne som prøver å bli gravid eller inntil den 24. uken med amenoré (graviditetens 5. måned), bør dosen være lav og varigheten av behandlingen så kort som mulig.

Fra begynnelsen av graviditetens sjette måned kan alle hemmere av prostaglandinsyntesen utsette:

- fosteret for:
 - hjerte-/lungetoksisitet (med prematur lukking av ductus arteriosus og pulmonal hypertensjon);
 - renal dysfunksjon som kan utvikle seg til nyresvikt med oligohydramnion;
- moren og den nyfødte, ved endt graviditet:
 - mulig forlengelse av blødningstid på grunn av hemming av blodplateaggregasjon som kan oppstå selv ved veldig lave doser;
 - hemming av livmorkontraksjoner som kan resultere i forsinket eller forlenget fødsel.

Amming

Det er ukjent om klopido­grel blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Dyrestudier har vist utskillelse av klopido­grel i morsmelk. Det er kjent at ASA utskilles i begrenset mengde i morsmelk hos mennesker. Amming skal opphøre under behandling med DuoPlavin.

Fertilitet

Man har ingen fertilitetsdata for DuoPlavin. Klopido­grel er ikke vist å påvirke fertiliteten i dyrestudier. Det er ikke kjent om ASA-dosen i DuoPlavin påvirker fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

DuoPlavin 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 42 000 pasienter som har deltatt i kliniske studier, inkludert over 30 000 pasienter behandlet med klopido­grel og ASA, og over 9000 er behandlet i ett år eller mer. Klinisk relevante bivirkninger observert i fire hovedstudier, studien CAPRIE (en studie som sammenlignet klopido­grel alene med ASA), og studiene CURE, CLARITY og COMMIT (studier som sammenligner klopido­grel og ASA med ASA alene) er beskrevet nedenfor. Samlet var klopido­grel 75 mg/dag lik ASA 325 mg/dag i CAPRIE, uavhengig av alder, kjønn og etnisitet.

I tillegg til erfaring fra kliniske studier er bivirkninger blitt spontant rapportert.

Blødninger er den vanligste bivirkningen som ble meldt både i kliniske studier og i vanlig klinisk bruk; først og fremst i løpet av den første behandlingsmåneden.

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 + 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 + ASA, og 6,3 % for placebo+ ASA.

I CLARITY var det en generell økning av blødninger i klopido­grel + ASA-gruppen i forhold til gruppen som fikk ASA alene. Insidensen av større blødninger var omtrent den samme mellom gruppene. Dette var konsistent på tvers av pasientsubgrupper definert ut fra karakteristika ved baseline og type fibrinolytikum eller heparinbehandling.

I COMMIT var den generelle hyppigheten av ikke-cerebrale større blødninger eller cerebrale blødninger lav og omtrent den samme i begge 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 med klopido­grel alene, med ASA alene eller med klopido­grel i kombinasjon med ASA i kliniske studier eller som ble rapportert spontant, er angitt under. Frekvensene er: 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 ($< 1/10\,000$) eller ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hvert organklassesystem er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Organklasse-system	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne eller ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Trombocytopeni, leukopeni, eosinofili	Nøytropeni, inkl. alvorlig	Trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP) (se pkt. 4.4), beinmargssvikt*, aplastisk anemi, pancytopeni, bicytopeni*, agranulocytose, alvorlig trombocytopeni, ervervet hemofili A, granulocytopeni, anemi, hemolytisk anemi hos pasienter med glukose-6-fosfat dehydrogenase (G6PD)-mangel* (se pkt. 4.4)
Hjerte-sykdommer				Kounis syndrom (vasospastisk allergisk angina/allergisk hjerteinfarkt) i sammenheng med en overfølsomhetsreaksjon på acetysalisylsyre* eller klopido­grel**

Organklasse-system	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne eller ikke kjent
Forstyrrelser i immunsystemet				Anafylaktisk sjokk*, serumsykdom, anafylaktoide reaksjoner, kryssreaktiv legemiddelhypersensitivitet mellom tienopyridiner (f. eks. tiklopidin, prasugrel) (se pkt. 4.4)** , autoimmunt insulinsyndrom, som kan føre til alvorlig hypoglykemi, spesielt hos pasienter med HLA DRA4-subtype (hyppigere i den japanske befolkningen)** , forverring av symptomer på matallergi*
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer				Hypoglykemi*, urinsyregikt* (se pkt. 4.4)
Psykiatriske lidelser				Hallusinasjoner, forvirring
Nevrologiske sykdommer		Intrakraniell blødning (noen tilfeller med fatal utgang, særlig hos eldre), hodepine, parestesier, svimmelhet		Smaksforstyrrelser, ageusi
Øyesykdommer		Blødning i øyet (konjunktival, okulær, retinal)		
Sykdommer i øre og labyrint			Vertigo	Hørselstap* eller tinnitus*
Karsykdommer	Hematom			Alvorlig blødning, blødning i operasjonssår, vaskulitt (inkludert Henoch-Schönlein purpura*), hypotensjon

Organklasse-system	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne eller ikke kjent
Sykdommer i respirasjons-organer, thorax og mediastinum	Neseblødning			Blødning i luftveiene (blodige opphostinger, blødning i lungene), bronkospasme, interstitiell pneumonitt, ikke-kardiogent pulmonært ødem ved kronisk bruk og i sammenheng med en hypersensitivitetsreaksjon på acetylsalisylsyre*, eosinofil pneumoni.

Organklasse-system	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne eller ikke kjent
Gastrointestinale sykdommer	Gastrointestinal blødning, diaré, abdominal smerte, dyspepsi	Magesår og duodenalsår, gastritt, oppkast, kvalme, forstoppelse, flatulens	Retroperitoneal blødning	Gastrointestinal og retroperitoneal blødning med fatalt utfall, pankreatitt. Øvre gastrointestinale lidelser (øsofagitt, øsofageal sårdannelse, perforasjon, erosiv gastritt, erosiv duodenitt, gastroduodenalt sår/perforering)*, dannelse av intestinale diafragmalignende strikturer* ^a , nedre gastrointestinale lidelser (sår i tynntarm [jejunum og ileum] og tykktarm [kolon og rektum], kolitt og tarmperforering)*, øvre gastrointestinale symptomer* som gastralgi (se pkt. 4.4), disse ASA-relaterte GI-bivirkningene kan både være eller ikke være assosiert med blødning, og kan inntreffe ved hvilken som helst dose acetylsalisylsyre, og hos pasienter med eller uten varselsymptomer eller tidligere alvorlige GI-hendelser*. Kolitt (inkludert ulcerøs eller lymfocytisk kolitt), stomatitt, akutt pankreatitt i sammenheng med en overfølsomhetsreaksjon på acetylsalisylsyre*
Sykdommer i lever og galleveier				Akutt leversvikt, leverskade, hovedsakelig hepatocellulær*, hepatitt, økning av leverenzymmer*, unormale leverfunksjonstester, kronisk hepatitt*

Organklasse-system	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne eller ikke kjent
Hud- og underhuds-sykdommer	Blåmerker	Utslett, pruritus, hudblødninger (purpura)		Bulløs dermatitt (toksisk epidermal nekrolyse, Stevens Johnson syndrom, erythema multiforme, akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP)), angioødem, legemiddelindusert hypersensitivitets-syndrom, legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) (se pkt. 4.4)*, erytematøs eller eksfoliativt utslett, urtikaria, eksem, lichen planus, fast lokalisert utbrudd (fixed eruption)*
Lidelser i kjønnsorganer og bryst-sykdommer			Gynekomasti	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett				Muskel-/skjelettblødninger (hemartrose), artritt, artralgi, myalgi
Sykdommer i nyre og urinveier		Hematuri		Nyresvikt*, akutt nedsatt nyrefunksjon (særlig hos pasienter med allerede nedsatt nyrefunksjon, hjertesvikt, nefrittisk syndrom eller samtidig behandling med diuretika)*, glomerulonefritt, økt kreatinin i blod
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons-stedet	Blødning ved stikksted			Feber, ødem*
Undersøkelser		Forlenget blødningstid, redusert antall nøytrofile granulocytter, redusert antall trombocytter		

* Informasjon publisert i litteraturen for ASA med frekvens "Ikke kjent".

**** Informasjon relatert til klopido­grel med frekvens «Ikke kjent».**

^a Intestinal diafragmasykdom har blitt rapportert i forbindelse med kronisk bruk.

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

Klopido­grel

Overdose som følge av klopido­greladministrering kan føre til forlenget blødningstid og påfølgende blødningskomplikasjoner. Egnede behandling bør vurderes hvis blødning observeres.

Ingen antidot til klopido­grel er kjent. Hvis rask korrigering av den forlengede blødningstiden er påkrevet, kan trombocytttransfusjon motvirke effektene av klopido­grel.

ASA

Følgende symptomer er forbundet med moderat forgiftning: svimmelhet, hodepine, øresus, forvirring og gastrointestinale symptomer (kvalme, oppkast og magesmerter).

Ved alvorlig forgiftning oppstår alvorlig forstyrrelse av syre-basebalansen. Initial hyperventilering fører til respiratorisk alkalose. Dette resulterer i respiratorisk acidose pga. suppresjon av respirasjonssenteret. En metabolsk acidose oppstår også pga. innhold av salisylater. Fordi barn, spedbarn og småbarn ofte bare ses i et sent stadium av forgiftningen, vil de normalt allerede ha nådd acidosestadiet.

Følgende symptomer kan også oppstå: hypertermi og svetting, som fører til dehydrering, rastløshet, kramper, hallusinasjoner og hypoglykemi. Depresjon av nervesystemet kan føre til koma, kardiovaskulær kollaps og respirasjonsstans. Den dødelige dosen av acetylsalisylsyre er 25-30 g. Salisylatkonsentrasjoner i plasma over 300 mg/l (1,67 mmol/L) tyder på forgiftning.

Overdosering med ASA/klopido­grel fastdosekombinasjon kan føre til økt blødning og påfølgende blødningskomplikasjoner pga. den farmakologiske aktiviteten til klopido­grel og ASA.

Ikke-kardiogent pulmonært ødem kan inntreffe med akutt og kronisk overdose av acetylsalisylsyre (se pkt. 4.8).

Om en toksisk dose er inntatt, er sykehusinnleggelse nødvendig. Ved moderat forgiftning kan man forsøke å fremkalle brekninger; hvis dette ikke går, er ventrikkelskylling indisert. Aktivt kull (adsorbent) og natriumsulfat (laksativum) gis deretter. Alkalisering av urin (250 mmol natriumbikarbonat i 3 timer) under monitorering av pH i urin er indisert. Hemodialyse er foretrukket behandling ved alvorlig forgiftning. Andre tegn på forgiftning behandles symptomatisk.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antitrombotiske midler, hemmere av blodplateaggregasjon, unntatt heparin, ATC-kode: B01AC30.

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 av klopido­grel hemmer selektivt bindingen av

adenosindifosfat (ADP) til dens P2Y₁₂-reseptor på blodplatene og den påfølgende ADP-medierte aktivering 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 frigitt ADP.

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

Farmakodynamiske effekter

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

Acetylsalisylsyre hemmer trombocyttaggregasjonen ved irreversibel hemming av prostaglandin­syklooksygenase og hemmer derved dannelsen av tromboksan A₂, som er en induktor av trombocyttaggregasjon og vasokonstriksjon. Denne effekten varer gjennom trombocyttenes levetid.

Eksperimentelle data tyder på at ibuprofen gitt samtidig kan hemme effekten som lave doser ASA har på blodplateaggregasjonen. I en studie hvor en enkelt dose på 400 mg ibuprofen ble gitt innen 8 timer før eller innen 30 minutter etter at en 81 mg ASA-tablett med umiddelbar frisetting ble gitt, hadde ASA nedsatt effekt på dannelsen av tromboksan eller blodplateaggregasjonen. Begrensningene til disse dataene og usikkerhetene omkring ekstrapolering av *ex vivo*-data til en klinisk situasjon innebærer imidlertid at ingen sikker konklusjon kan trekkes vedrørende regelmessig bruk av ibuprofen. Ingen klinisk relevant effekt er ventet ved sporadisk bruk av ibuprofen.

Klinisk effekt og sikkerhet

Sikkerhet og effekt av klopido­grel + ASA er undersøkt i 3 dobbeltblinde studier med over 61 900 pasienter: CURE-, CLARITY- og COMMIT-studiene hvor klopido­grel + ASA sammenlignes med ASA alene, begge legemidlene gitt i kombinasjon med annen standardbehandling.

I CURE-studien ble det inkludert 12562 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 hjerte­enzymene 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) i tillegg til ASA (75-325 mg/dag) eller ASA alene (N=6303) (75-325 mg/dag), 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 blødningsforekomsten i klopido­grel + ASA-gruppen og gruppen som fikk ASA alene ble ikke signifikant påvirket av samtidig heparinbehandling.

Antall pasienter med primært endepunkt [kardiovaskulær død, hjerteinfarkt, eller hjerneslag] var 582 (9,3 %) i klopido­grel + ASA-gruppen og 719 (11,4 %) i gruppen som fikk ASA alene, noe som gir en 20 % relativ risikoreduksjon (RRR) (95 % KI: 10 % - 28 %, p=0,00009) for klopido­grel + ASA-gruppen [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 koronararterie bypassoperasjon (CABG)]. Nye kardiovaskulære hendelser (primært endepunkt) ble forhindret, med relative risikoreduksjoner på henholdsvis 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 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 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 ko-primært endepunkt (kardiovaskulær død, hjerteinfarkt, hjerneslag eller refraktær iskemi) var 1035 (16,5 %) i klopido­grel + ASA-gruppen og 1187 (18,8 %) i ASA-gruppen, noe som gir en relativ risikoreduksjon på 14 % (95 % KI: 6 –21 %, $p=0,0005$) for klopido­grel + ASA-gruppen. Denne fordelingen kan hovedsakelig tilskrives den statistisk signifikante reduksjonen i forekomst av hjerteinfarkt [287 (4,6 %) i klopido­grel + ASA-gruppen og 363 (5,8 %) i ASA-gruppen]. Det var ingen observert effekt på forekomsten av ny sykehusinnleggelse 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 ko-primære endepunktet (kardiovaskulær død, hjerteinfarkt, eller hjerneslag) og også en signifikant RRR på 23,9 % for det andre ko-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.

Sikkerhet og effekt av klopido­grel til pasienter med akutt hjerteinfarkt med ST-segment-elevasjon 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, $n=1752$) + ASA eller ASA alene ($n=1739$), (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 sammensatte 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 klopido­grel + ASA-gruppen og 21,7 % i gruppen som fikk ASA alene, 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 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.

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 til lege 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, $n=22\ 961$) + ASA (162 mg/dag) eller ASA alene (162 mg/dag) ($n=22\ 891$) 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 fikk fibrinolytika.

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

Langtidsbehandling (12 måneder) med klopido­grel pluss ASA 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 (ACS)

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

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

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

Denne 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 STEMI eller 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 blodplatereaktivering (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 –. 95 pasienter (7 %) i den kontrollerte nedtrappingsgruppen og 118 pasienter (9 %) i kontrollgruppen (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 for 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 ($p = 0,14$).

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med DuoPlavin i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved behandling av koronar aterosklerose (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Klopidogrel:

Absorpsjon

Etter enkelte og gjentatte orale doser med 75 mg daglig absorberes klopidogrel raskt. Gjennomsnittlige maksimal plasmanivåer av uforandret klopidogrel (omtrent 2,2-2,5 ng/ml etter en enkelt dose på 75 mg) 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 (inaktive) hovedmetabolitten bindes reversibelt til humane plasmaproteiner *in vitro*. Bindingen er ikke-mettet *in vitro* innenfor et bredt konsentrasjonsområde.

Biotransformasjon

Klopidogrel gjennomgår omfattende metabolisme i leveren. *In vitro* og *in vivo* blir klopidogrel metabolisert via to hovedveier: én er mediert av esteraser og fører til hydrolyse til det inaktive karboksylsyrederivatet (85 % av sirkulerende metabolitter), og én er mediert av flere cytokrom P450-enzymmer. 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. Den aktive metabolitten dannes primært av CYP2C19 med bidrag fra flere andre CYP-enzymmer, inkludert CYP1A2, CYP2B6 og CYP3A4. Den aktive tiolmetabolitten er blitt isolert *in vitro* og bindes raskt og irreversibelt til blodplateresptorer og hemmer dermed blodplateaggregasjonen.

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

Eliminasjon

Etter 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 omtrent 6 timer. Halveringstiden for eliminasjonen av hovedmetabolitten i sirkulasjonen (inaktiv) var 8 timer etter både enkel og gjentatt dosering.

Farmakogenetikk

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

CYP2C19*1-allelet tilsvarer fullt funksjonell metabolisme, mens CYP2C19*2 og CYP2C19*3-allelene tilsvarer ikke-funksjonell metabolisme. CYP2C19*2- og CYP2C19*3-allelene står for majoriteten av alleler med redusert funksjon blant kaukasiske (85 %) og asiatiske (99 %) "poor metaboliser". 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 crossoverstudie med 40 friske deltakere, 10 i hver av de 4 CYP2C19-metabolsmegruppene ("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 etablert i kliniske utfallsstudier.

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

Virkningen av CYP2C19 genotype på klinisk utfall hos pasienter behandlet med klopido­grel har ikke blitt evaluert i prospektive, randomiserte, kontrollerte studier. Det har imidlertid vært et antall retrospektive analyser for å evaluere denne virkningen hos klopido­grelbehandlede pasienter med genotyperesultat: CURE (n=2721), CHARISMA (n=2428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1477) og ACTIVE-A (n=601), i tillegg til et antall publiserte kohortstudier.

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

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

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

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

Spesielle populasjoner

Farmakokinetikken til den aktive metabolitten av klopido­grel i spesielle populasjoner 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.

Nedsatt leverfunksjon

Etter doser på 75 mg klopido­grel daglig i 10 dager til 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.

Etnisitet

Prevalens av CYP2C19-alleler som gir intermediaer eller langsom CYP2C19-omsetting, er forskjellig avhengig av etnisitet (se Farmakogenetikk). I litteraturen er begrensede data fra asiatiske populasjoner

tilgjengelige for å vurdere klinisk utbytte, med tanke på klinisk utfall av genotypebestemmelse av dette CYP-enzymet.

Acetylsalisylsyre (ASA):

Absorpsjon:

Etter absorpsjon blir ASA i DuoPlavin hydrolysert til salisylysyre. Maksimal plasmakonsentrasjon av salisylysyre nås innen 1 time etter dosering, slik at ASA i praksis ikke er påvisbar i plasma 1,5 - 3 timer etter dosering.

Distribusjon: ASA bindes svakt til plasmaproteiner, og tilsynelatende distribusjonsvolum er lavt (10 liter). Metabolitten til ASA, salisylysyre, har høy bindingsgrad til plasmaproteiner, men bindingsgraden er konsentrasjonsavhengig (ikke-lineær). Ved lave konsentrasjoner (<100 mikrogram/ml) er ca. 90 % av salisylysyren bundet til albumin. Salisylysyre distribueres i stor grad til alt vev og alle væsker i kroppen, inkludert sentralnervesystemet, morsmelk og fostervev.

Biotransformasjon og eliminasjon: ASA i DuoPlavin hydrolyseres raskt i plasma til salisylysyre, med halveringstid 0,3 til 0,4 timer for ASA-doser fra 75 til 100 mg. Salisylysyre gjennomgår primært konjugering i lever til salisylylurinsyre, et fenolisk glukuronid, et acylglukuronid og flere mindre viktige metabolitter. Salisylysyre i DuoPlavin har en halveringstid på ca. 2 timer i plasma. Salisylylat har metningskinetikk, og total clearance er redusert ved høyere serumkonsentrasjoner på grunn av leverens begrensede kapasitet for dannelse av både salisylylurinsyre og fenolisk glukuronid. Etter inntak av toksiske doser (10-20 g) kan halveringstiden i plasma være forlenget til over 20 timer. Eliminasjonen av salisylysyre følger 0. ordens kinetikk ved høye ASA-doser (dvs. eliminasjonshastigheten er konstant i forhold til plasmakonsentrasjonen), med tilsynelatende halveringstid på 6 timer eller lenger. Renal utskillelse av uforandret ASA avhenger av urinens pH. Når urinens pH øker til over 6,5 vil renal clearance av fritt salisylylat øke fra <5 % til >80 %. Etter terapeutiske doser gjenfinnes ca. 10 % utskilt i urinen som salisylysyre, 75 % som salisylylurinsyre, 10 % som fenolglukuronid og 5 % som acylglukuronid av salisylysyre.

Basert på farmakokinetiske og metabolske karakteristikk for begge substanser er klinisk signifikante farmakokinetiske interaksjoner usannsynlig.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Klopidogrel

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

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

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

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

Klopidogrel viste ikke tegn til påvirkning av fertilitet hos hann- eller hunnrotter og var ikke teratogen i rotter eller kaniner. Gitt til diende rotter forårsaket klopidogrel en liten 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.

Acetylsalisylsyre

Enkeltdosestudier har vist at toksisitet av oral ASA er lav. Toksisitetstester ved gjentatt dosering har vist at nivåer opptil 200 mg/kg/dag er godt tolerert hos rotter; hunder synes å være mer sensitive, sannsynligvis på grunn av hundedyrs høye følsomhet for de ulcerogene effektene av NSAIDs. Ingen gentoksisitet eller klastogenisitet av betydning er sett med ASA. Selv om ingen formelle studier av karsinogenitet har blitt utført for ASA, har det blitt vist at det ikke er tumorfremkallende.

Data for reproduksjonstoksisitet viser at ASA er teratogent i flere laboratoriedyr.

Hos dyr har hemmere av prostaglandinsyntesen vist økt tap av befruktede egg før og etter implantering og økt embryo-/fosterdødelighet. I tillegg er det rapportert en økt forekomst av forskjellige misdannelser, inkludert kardiovaskulære, hos dyr som er gitt en hemmer av prostaglandinsyntesen i løpet av organogenesen.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Kjerne

Mannitol (E421)

Makrogol 6000

Cellulose, mikrokrySTALLinsk

Hydroksypropylcellulose, lavsubstituert

Maisstivelse

Ricinusolje, hydrogenert

Stearinsyre

Silika, kolloidal vannfri

DuoPlavin 75 mg/75 mg filmdrasjerte tabletter

Drasjering

Laktosemonohydrat

Hypromellose (E464)

Titandioksid (E171)

Triacetin (E1518)

Gult jernoksid (E172)

DuoPlavin 75 mg/100 mg filmdrasjerte tabletter

Drasjering

Laktosemonohydrat

Hypromellose (E464)

Titandioksid (E171)

Triacetin (E1518)

Rødt jernoksid (E172)

Poleringsmiddel

Karnaubavoks

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25°C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

DuoPlavin 75 mg/75 mg filmdrasjerte tabletter

Aluminiumblistre i eske av papp med 14, 28, 30 og 84 filmdrasjerte tabletter.

DuoPlavin 75 mg/100 mg filmdrasjerte tabletter

Aluminiumblistre i eske av papp med 14, 28 og 84 filmdrasjerte tabletter.

Endose aluminiumsblistere i eske av papp med 30x1, 50x1, 90x1 og 100x1 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

DuoPlavin 75 mg/75 mg filmdrasjerte tabletter

EU/1/10/619/001 – Kartonger á 14 filmdrasjerte tabletter i aluminiumblistre
EU/1/10/619/002 – Kartonger á 28 filmdrasjerte tabletter i aluminiumblistre
EU/1/10/619/003 – Kartonger á 30 x 1 filmdrasjert tablett i aluminiumblistre
EU/1/10/619/004 – Kartonger á 50 x 1 filmdrasjert tablett i aluminiumblistre
EU/1/10/619/005 – Kartonger á 84 filmdrasjerte tabletter i aluminiumblistre
EU/1/10/619/006 – Kartonger á 90 x 1 filmdrasjert tablett i aluminiumblistre
EU/1/10/619/007 – Kartonger á 100 x 1 filmdrasjert tablett i aluminiumblistre
EU/1/10/619/015 – Kartonger á 30 filmdrasjerte tabletter i aluminiumblistre

DuoPlavin 75 mg/100 mg filmdrasjerte tabletter

EU/1/10/619/008 – Kartonger á 14 filmdrasjerte tabletter i aluminiumblistre
EU/1/10/619/009 – Kartonger á 28 filmdrasjerte tabletter i aluminiumblistre
EU/1/10/619/010 – Kartonger á 30 x 1 filmdrasjert tablett i aluminiumblistre
EU/1/10/619/011 – Kartonger á 50 x 1 filmdrasjert tablett i aluminiumblistre
EU/1/10/619/012 – Kartonger á 84 filmdrasjerte tabletter i aluminiumblistre
EU/1/10/619/013 – Kartonger á 90 x 1 filmdrasjert tablett i aluminiumblistre
EU/1/10/619/014 – Kartonger á 100 x 1 filmdrasjert tablett i aluminiumblistre

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 15. mars 2010

Dato for siste fornyelse: 19. november 2014

10. OPPDATERINGSDATO

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

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER 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 ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Sanofi Winthrop Industrie
1 rue de la Vierge
Ambarès et Lagrave
F-33565 Carbon Blanc Cedex
Frankrike

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

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

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

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Ikke relevant.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

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

DuoPlavin 75 mg/75 mg filmdrasjerte tabletter
klopidogrel/acetylsalisylsyre

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder: 75 mg klopidogrel (som hydrogensulfat) og 75 mg acetylsalisylsyre.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: laktose og hydrogenert ricinusolje.
Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 filmdrasjerte tabletter
28 filmdrasjerte tabletter
30 x 1 filmdrasjert tablett
50 x 1 filmdrasjert tablett
84 filmdrasjerte tabletter
90 x 1 filmdrasjert tablett
100 x 1 filmdrasjert tablett
30 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

Utl.dato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25°C.

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

Følg lokale regler for destruksjon.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/10/619/001 – 14 filmdrasjerte tabletter
EU/1/10/619/002 – 28 filmdrasjerte tabletter
EU/1/10/619/003 – 30 x 1 filmdrasjert tablett
EU/1/10/619/004 – 50 x 1 filmdrasjert tablett
EU/1/10/619/005 – 84 filmdrasjerte tabletter
EU/1/10/619/006 – 90 x 1 filmdrasjert tablett
EU/1/10/619/007 – 100 x 1 filmdrasjert tablett
EU/1/10/619/015 – 30 filmdrasjerte tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

DuoPlavin 75 mg/75 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet [kun på ytre emballasje]

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

PC:
SN:

NN:

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

BLISTER / 14, 28 eller 84 tabletter
--

1. LEGEMIDLETS NAVN

DuoPlavin 75 mg/75 mg tabletter
klopidogrel/acetylsalisylsyre

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Sanofi Winthrop Industrie

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Man.
Tir.
Ons.
Tor.
Fre.
Lør.
Søn.

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

BLISTER / 30, 30x1, 50x1, 90x1 og 100x1 tabletter
--

1. LEGEMIDLETS NAVN

DuoPlavin 75 mg/75 mg tabletter
klopidogrel/acetylsalisylsyre

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Sanofi Winthrop Industrie

3. UTLØPSDATO

Utl. dato {MM/ÅÅÅÅ}

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. ANNET

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

DuoPlavin 75 mg/100 mg filmdrasjerte tabletter
klopidogrel/acetylsalisylsyre

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder: 75 mg klopidogrel (som hydrogensulfat) og 100 mg acetylsalisylsyre.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: laktose og hydrogenert ricinusolje.
Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 filmdrasjerte tabletter
28 filmdrasjerte tabletter
30x 1 filmdrasjert tablett
50x 1 filmdrasjert tablett
84 filmdrasjerte tabletter
90x 1 filmdrasjert tablett
100x 1 filmdrasjert tablett

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

Utl.dato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25°C.

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

Følg lokale regler for destruksjon

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/10/619/008 14 filmdrasjerte tabletter
EU/1/10/619/009 28 filmdrasjerte tabletter
EU/1/10/619/010 30x 1 filmdrasjert tablett
EU/1/10/619/011 50x 1 filmdrasjert tablett
EU/1/10/619/012 84 filmdrasjerte tabletter
EU/1/10/619/013 90x 1 filmdrasjert tablett
EU/1/10/619/014 100x 1 filmdrasjert tablett

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

DuoPlavin 75 mg/100 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet [kun på ytre emballasje]

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

PC:
SN:

NN:

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER 14, 28 og 84 tabletter****1. LEGEMIDLETS NAVN**

DuoPlavin 75 mg/100 mg tabletter
klopidogrel/acetylsalisylsyre

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sanofi Winthrop Industrie

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Man.
Tir.
Ons.
Tor.
Fre.
Lør.
Søn.

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

BLISTER 30x1, 50x1, 90x1 og 100x1 tabletter
--

1. LEGEMIDLETS NAVN

DuoPlavin 75 mg/100 mg tabletter
klopidogrel/acetylsalisylsyre

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Sanofi Winthrop Industrie

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

DuoPlavin 75 mg/75 mg filmdrasjerte tabletter DuoPlavin 75 mg/100 mg filmdrasjerte tabletter klopidogrel/acetylsalisylsyre

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

1. Hva DuoPlavin er og hva det brukes mot

DuoPlavin inneholder klopidogrel og acetylsalisylsyre (ASA) og tilhører en gruppe legemidler som kalles blodplatehemmere. Blodplater er veldig små bestanddeler i blodet, og de klumper seg sammen når blodet koagulerer. Ved å hindre denne sammenklumpingen i noen typer blodkar (arterier), nedsetter blodplatehemmende legemidler muligheten for at blodpropper dannes (en prosess som kalles trombose).

DuoPlavin brukes av voksne for å forhindre dannelsen av blodpropper i åreforkalkede arterier og motvirker derfor aterotrombotiske hendelser (slik som slag, hjerteinfarkt eller død).

Du har fått forskrevet DuoPlavin i stedet for to separate legemidler, klopidogrel og ASA, for å forhindre dannelsen av blodpropper fordi 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.

2. Hva du må vite før du bruker DuoPlavin

Bruk ikke DuoPlavin:

- dersom du er allergisk overfor klopidogrel, acetylsalisylsyre (ASA) eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- hvis du er allergisk overfor legemidler i gruppen ikke-steroid antiinflammatoriske midler, vanligvis brukt til behandling av smerter og/eller betennelsestilstander i muskler og ledd.
- dersom du lider av en medisinsk tilstand som inkluderer kombinasjonen av astma, rennende nese og polypper (en type utvekster i nesen)
- dersom du lider av en medisinsk tilstand med pågående blødning, som f.eks. magesår eller hjerneblødning
- dersom du har alvorlig leversykdom
- dersom du har alvorlig nyresykdom
- dersom du er i svangerskapets siste 3 måneder

Advarsler og forsiktighetsregler:

Hvis noen av de situasjonene nevnt nedenfor gjelder for deg, bør du informere legen før du begynner å ta DuoPlavin:

- hvis du har risiko for blødninger på grunn av
 - 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 oppstått 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 en blodåre i hjernen (iskemisk slag) i løpet av de siste syv dagene.
- hvis du har nyresykdom eller leversykdom.
- hvis du har en sykehistorie med astma eller allergiske reaksjoner inkludert allergi mot noen legemidler brukt i behandlingen av din sykdom.
- hvis du har urinsyregikt.
- hvis du drikker alkohol, pga. økt risiko for blødning eller skade i mage/tarmkanalen.
- hvis du har en sykdom som kalles glukose-6-fosfat dehydrogenasemangel (G6PD-mangel) pga. risiko for en spesiell type anemi (lavt antall røde blodlegemer).

Mens du bruker DuoPlavin:

- Fortell legen
 - om planlagte operasjoner (gjelder også tannoperasjoner).
 - hvis du har mage- eller buksmerter eller blødning i mage eller tarmer (rød eller svart avføring).
- Du må også umiddelbart ta kontakt med lege om du utvikler en tilstand kjent som trombotisk trombocytopenisk purpura eller TTP som inkluderer feber og blødninger under huden som kan vises som små røde prikker, med eller uten uforklarlig og ekstrem trøtthet, forvirring, gulfarget hud eller øyne (gulsott) (se avsnitt 4).
- Hvis du skjærer eller skader deg, kan det ta lenger tid enn vanlig før du slutter å blø. Dette skyldes at legemidlet virker ved å hindre blodet i å levre seg. Ved mindre sår eller skader, f.eks. hvis du skjærer deg, ved barbering, er det vanligvis ingen fare. Men om blødningen bekymrer deg, skal du kontakte lege med en gang (se avsnitt 4 "Mulige bivirkninger").
- Legen kan komme til å forordne noen blodprøver.
- Fortell legen med en gang hvis du utvikler symptomer eller tegn på legemiddelindusert utslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS). Dette kan inkludere influensalignende symptomer og utslett med feber, hovne kjertler (forstørrede lymfeknuter) og en økning i en type hvite blodceller (eosinofili). Andre unormale resultater på blodprøve kan inkludere (men er ikke begrenset til) økte nivåer av leverenzymmer (se avsnitt 4 «Mulige bivirkninger»).

Barn og ungdom

DuoPlavin er ikke beregnet til barn eller ungdom under 18 år. Det er en mulig forbindelse mellom acetylsalisylsyre (ASA) og Reyes syndrom når legemidler som inneholder ASA gis til barn eller ungdom med en virusinfeksjon. Reyes syndrom er en meget sjelden sykdom som kan være dødelig.

Andre legemidler og DuoPlavin

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Visse andre legemidler kan innvirke på effekten av DuoPlavin og omvendt.

- Du bør spesielt fortelle legen din hvis du bruker
- Legemidler som kan øke risikoen for blødning, for eksempel:
 - perorale antikoagulantia, legemidler som svelges og som hindrer blodet i å koagulere,

- ASA eller et annet ikke-steroid antiinflammatorisk middel som vanligvis brukes til å behandle smerter og/eller betennelsestilstander i muskler og ledd,
- heparin eller et annet legemiddel til injeksjon som brukes for å forhindre blodpropper,
- tiklopidin, eller andre platehemmere
- en selektiv serotoninreopptakshemmer (inkludert, men ikke begrenset til fluoksetin eller fluvoksamin), legemidler som vanligvis brukes mot depresjon,
- rifampicin (brukes til å behandle alvorlige infeksjoner),
- omeprazol eller esomeprazol, legemidler mot sur mage
- metotreksat, et legemiddel som brukes ved alvorlig leddsykdom (revmatoid artritt) eller hudsykdom (psoriasis),
- acetazolamid, et legemiddel som brukes til behandling av glaukom (økt trykk i øyet), epilepsi eller til å øke utskillelsen av urin,
- probenecid, benzbromaron eller sulfinpyrazon, som brukes mot urinsyregikt (podagra),
- flukonazol eller vorikonazol, legemidler som behandler soppinfeksjoner,
- efavirenz eller tenofovir eller andre antiretrovirale legemidler (legemidler til behandling av hiv-infeksjoner)
- valproinsyre, valproat eller karbamazepin, legemidler til behandling av visse typer epilepsi,
- varicellavaksine, vaksine mot vannkopper eller helvetesild, i løpet av 6 uker etter at du har tatt DuoPlavin, eller hvis du har utbrudd av vannkopper eller helvetesild (se avsnitt 2 Barn og ungdom),
- moklobemid, legemiddel mot depresjon,
- repaglinid, et legemiddel mot diabetes,
- paklitaksel, et legemiddel brukt i behandling av kreft,
- nikorandil, et legemiddel mot brystmerter som stammer fra hjertet.
- opioider; mens du behandles med klopido­grel bør du informere din lege før du blir forskrevet opioider (brukes for å behandle kraftige smerter),
- rosuvastatin (brukes for å senke ditt kolesterolnivå).

Du skal slutte med annen behandling med klopido­grel mens du tar DuoPlavin.

Sporadisk bruk av ASA (ikke mer enn 1000 mg i løpet av 24 timer) vil vanligvis ikke gi problemer, men langtidsbruk av ASA i andre situasjoner bør diskuteres med din lege eller apoteket.

Graviditet og amming

Bruk ikke DuoPlavin under svangerskapets siste 3 måneder.

Det er anbefalt å ikke bruke dette legemidlet under svangerskapets første 6 måneder.

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 DuoPlavin, ta umiddelbart kontakt med legen din, siden det er anbefalt å ikke ta DuoPlavin når du er gravid.

Du skal ikke amme når du bruker dette legemidlet.

Ta kontakt med legen din før du tar dette legemidlet hvis du ammer eller planlegger å amme.

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

Kjøring og bruk av maskiner:

DuoPlavin forventes ikke å påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

DuoPlavin inneholder laktose.

Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

DuoPlavin inneholder hydrogenert ricinusolje

Denne kan forårsake urolig mage eller diaré.

3. Hvordan du bruker DuoPlavin

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

Den anbefalte dosen er én tablett DuoPlavin daglig som skal svelges med et glass vann, med eller uten mat.

Du bør ta tablettene til samme tid hver dag.

Avhengig av sykdommen din vil legen bestemme hvor lenge du skal behandles med DuoPlavin. Det skal brukes i minst fire uker hvis du har hatt hjerteinfarkt. Du skal uansett ta det så lenge legen bestemmer.

Dersom du tar for mye av DuoPlavin

Kontakt legen din eller legevakt på grunn av økt risiko for blødninger.

Dersom du har glemt å ta DuoPlavin

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

Hvis det er gått mer enn 12 timer siden du skulle ha tatt dosen, venter du og tar neste dose ved vanlig tidspunkt. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt tablett.

På pakningene med 14, 28 og 84 tabletter kan du kontrollere hvilken dag du sist tok en tablett ved å se på kalendermerkingen på blisterbrettet.

Dersom du avbryter behandling med DuoPlavin

Ikke avbryt behandlingen med mindre du har fått beskjed om det av legen din. Kontakt legen din før du avbryter eller starter behandlingen på nytt.

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 lege umiddelbart dersom du opplever:

- feber, tegn til infeksjon eller ekstrem tretthet. Dette kan skyldes en sjelden reduksjon av visse blodceller.
- 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 munnhulen eller hudproblemer som utslett eller kløe, hudblærer. Dette kan være tegn på en allergisk reaksjon.
- en alvorlig reaksjon som påvirker hud, blod og indre organer (DRESS) (se avsnitt 2 «Advarsler og forsiktighetsregler»).

Den vanligste bivirkningen av DuoPlavin er blødninger. Blødninger kan oppstå i magen eller tarmene, eller i form av blåmerker eller hematom (uvanlige blødninger eller blåmerker under huden), neseblod, blod i urinen. I noen få tilfeller er det også rapportert blødning i øyet, i hodet (særlig hos eldre), lunge eller ledd.

Hvis du får langvarig blødning mens du bruker DuoPlavin

Hvis du skjærer eller skader deg, kan det ta lenger tid enn vanlig før du slutter å blø. Dette skyldes at legemidlet virker ved å hindre blodet i å levre seg. Ved mindre sår eller skader, f.eks. hvis du skjærer deg, ved barbering, er det vanligvis ingen fare. Men om blødningen bekymrer deg, bør du ta

umiddelbart kontakt med lege (se avsnitt 2 ”Advarsler og forsiktighetsregler”).

Andre bivirkninger er:

Vanlige bivirkninger (kan påvirke opptil 1 av 10 personer):

Diaré, magesmerter, fordøyelsesbesvær eller halsbrann.

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

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

Sjeldne bivirkninger (kan påvirke opptil 1 av 1000 personer):

Svimmelhet, større bryster hos menn.

Svært sjeldne bivirkninger (kan påvirke opptil 1 av 10 000 personer):

Gulstott (gulfarging av hud og/eller øyne); svie i magen og/eller spiserøret, sterke magesmerter med eller uten ryggmerter; feber, pustevansker, noen ganger samtidig med hoste; generaliserte allergiske reaksjoner (f. eks. generell følelse av varme med plutselig generell uvelhet inntil besvimelse); hevelse i munnhulen, hudblemmer, hudallergi; betennelse i munnslimhinnen (stomatitt); lavere blodtrykk; forvirring; hallusinasjoner; leddsmerter; muskelsmerter; smaksforandringer eller tap av smakssans, betennelse i små blodårer.

Bivirkninger med ukjent frekvens (frekvensen kan ikke fastslås ut fra tilgjengelige data):

Gjennomtrengende sår i magesekk eller tolvfingertarm, intestinal diafragmasykdom (innsnevring av tarmkanalen) som kan forårsake symptomer som oppsvulming av magen, ubehag i magen og blod i avføringen, piping i ørene, hørselstap, plutselige livstruende allergiske eller overfølsomhetsreaksjoner inkludert bryst- eller magesmerter, nyresykdom, lavt blodsukker, podagra (urinsyregikt – smertefulle, hovne ledd forårsaket av urinsyrekrystaller), forverring av matallergier og en spesiell type anemi (lavt antall røde blodceller) (se avsnitt 2 «Advarsler og forsiktighetsregler»), opphovning. Dersom du opplever noen av disse symptomene, må du kontakte lege umiddelbart.

I tillegg kan legen din finne endringer i blod eller urinprøver.

Melding av bivirkninger

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

5. Hvordan du oppbevarer DuoPlavin

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og på blisteret, etter ”Utl. dato” eller ”EXP”. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager synlige tegn på forringelse.

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 DuoPlavin

DuoPlavin 75 mg/75 mg filmdrasjerte tabletter

Virkestoffene er klopido­grel og acetylsalisylsyre (ASA). Hver tablett inneholder 75 mg klopido­grel (som hydrogensulfat) og 75 mg acetylsalisylsyre.

Øvrige innholds­stoffer er:

- Tablettkjerne: mannitol (E421), makrogol 6000, mikrokrystallinsk cellulose, lavsubstituert hydroksypropylcellulose, maisstivelse, hydrogenert ricinusolje (se avsnitt 2 "DuoPlavin inneholder hydrogenert ricinusolje"), stearinsyre og vannfri kolloidal silika
- Drasjering: laktosemonohydrat (se avsnitt 2 "DuoPlavin inneholder laktose"), hypromellose (E464), titandioksid (E171), triacetin (E1518), gult jernoksid (E172)
- Poleringsmiddel: karnaubavoks.

DuoPlavin 75 mg/100 mg filmdrasjerte tabletter

Virkestoffene er klopido­grel og acetylsalisylsyre (ASA). Hver tablett inneholder 75 mg klopido­grel (som hydrogensulfat) og 100 mg acetylsalisylsyre.

Øvrige innholds­stoffer er:

- Tablettkjerne: mannitol (E421), makrogol 6000, mikrokrystallinsk cellulose, lavsubstituert hydroksypropylcellulose, maisstivelse, hydrogenert ricinusolje (se avsnitt 2 "DuoPlavin inneholder hydrogenert ricinusolje"), stearinsyre og vannfri kolloidal silika
- Drasjering: laktosemonohydrat (se avsnitt 2 "DuoPlavin inneholder laktose"), hypromellose (E464), titandioksid (E171), triacetin (E1518), rødt jernoksid (E172)
- Poleringsmiddel: karnaubavoks.

Hvordan DuoPlavin ser ut og innholdet i pakningen

DuoPlavin 75 mg/75 mg filmdrasjerte tabletter

DuoPlavin 75 mg/75 mg filmdrasjerte tabletter er ovale, svakt bikonvekse og gule og har gravert 'C75' på den ene siden og 'A75' på den andre siden. DuoPlavin leveres i pappkartonger med:

- 14, 28, 30 og 84 tabletter i aluminiumblister.
- 30x1, 50x1, 90x1 og 100x1 tabletter i endose-aluminiumblister.

DuoPlavin 75 mg/100 mg filmdrasjerte tabletter

DuoPlavin 75 mg/100 mg filmdrasjerte tabletter er ovale, svakt bikonvekse og lys rosa og har gravert 'C75' på den ene siden og 'A100' på den andre siden. DuoPlavin leveres i pappkartonger med:

- 14, 28 og 84 tabletter i aluminiumblister.
- 30x1, 50x1, 90x1 og 100x1 tabletter i endose-aluminiumblister.

Ikke alle paknings­størrelser vil nødvendigvis bli markeds­ført.

Innehaver av markeds­føringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markeds­føringstillatelsen:

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrike

Tilvirker:

Sanofi Winthrop Industrie
1 rue de la Vierge, Ambarès & Lagrave, F-33565 Carbon Blanc cedex, Frankrike

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

België/Belgique/ Belgien

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България

Swixx Biopharma EOOD

Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika

Sanofi s.r.o.

Tel: +420 233 086 111

Danmark

Sanofi A/S

Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel: 0800 52 52 010

Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Eesti

Swixx Biopharma OÜ

Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

sanofi-aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ

Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.

Tel: +34 93 485 94 00

France

sanofi-aventis France

Tél: 0 800 222 555

Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor ehf.

Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.

Tel: 800 536 389

Lietuva

Swixx Biopharma UAB

Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.

Tel.: +36 1 505 0050

Malta

Sanofi S.r.l.

Tel: +39 02 39394275

Nederland

Genzyme Europe B.V.

Tel: +31 20 245 4000

Norge

sanofi-aventis Norge AS

Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH

Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

Sanofi Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRLTel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.

Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy

Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

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