

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Plavix 75 mg filmdrasjerte tabletter  
Plavix 300 mg filmdrasjerte tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

### Plavix 75 mg filmdrasjerte tabletter

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

### Hjelpestoffer med kjent effekt:

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

### Plavix 300 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 300 mg klopidogrel (som hydrogensulfat).

### Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 12 mg laktose og 13,2 mg hydrogenert ricinusolje.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

### Plavix 75 mg filmdrasjerte tabletter

Rosa, rund og bikonveks, merket med «75» på den ene siden og «1171» på den andre siden.

### Plavix 300 mg filmdrasjerte tabletter

Rosa, avlang, merket med «300» på den ene siden og «1332» på den andre siden.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

*Sekundærprofylakse av ateroskrotiske hendelser:*

Klopidogrel er indisert hos:

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

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

Klopidogrel i kombinasjon med ASA er indisert hos:

- Voksne pasienter med moderat til høy-risiko TIA (ABCD<sup>2</sup> score  $\geq 4$ ) eller mindre hjerneinfarkt (NIHSS<sup>2</sup>  $\leq 3$ ) innen 24 timer etter enten TIA eller hjerneinfarkt hendelsen.

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

For ytterligere informasjon henvises til pkt. 5.1.

## 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

### Dosering

- Voksne og eldre

#### Plavix 75 mg filmdrasjerte tabletter

75 mg klopidogrel gis en gang daglig.

#### Plavix 300 mg filmdrasjerte tabletter

Tabletten med 300 mg klopidogrel er ment for bruk til oppstartsdosen.

Hos pasienter med akutt koronarsyndrom:

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

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

---

<sup>1</sup> Alder, blodtrykk, kliniske funn, varighet, diabetes mellitus diagnose

<sup>2</sup> National Institutes of Health Stroke Scale

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

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

Hvis en dose glemmes:

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

### Spesielle populasjoner

- Eldre

Akutt koronarsyndrom uten ST-segment elevasjon (ustabil angina eller hjerteinfarkt uten Q-takk):

- En startdose på 600 mg kan vurderes hos pasienter  $< 75$  år når perkutan koronar intervensjon er påtenkt (se pkt. 4.4).

Akutt hjerteinfarkt med ST-segment elevasjon:

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

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

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

- Pediatrisk populasjon

Klopidogrel bør ikke brukes hos barn pga. usikker effekt (se pkt. 5.1).

- Nedsatt nyrefunksjon

Det er begrenset klinisk erfaring hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4).

- Nedsatt leverfunksjon

Det er begrenset klinisk erfaring hos pasienter med moderat leversykdom. Disse pasientene kan ha blødningstendens (se pkt. 4.4).

### Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

Kan tas med eller uten mat.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 2 eller pkt. 6.1.
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon.
- Aktiv patologisk blødning som f.eks. peptisk ulcus eller intrakraniell blødning.

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

*Blødning og hematologiske forstyrrelser*

På grunn av risikoen for blødninger og hematologiske bivirkninger, bør bestemmelse av antall blodceller og/eller andre passende tester umiddelbart vurderes hvis kliniske symptomer som tyder på blødning oppstår under behandlingen (se pkt. 4.8). I likhet med andre platehemmere bør klopidogrel brukes med forsiktighet hos pasienter som kan ha økt blødningsrisiko i forbindelse med traume, kirurgiske inngrep eller andre patologiske tilstander, og hos pasienter som behandles med ASA, heparin, glykoprotein IIb/IIIa-hemmere eller ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAIDs) inkludert COX-2-hemmere, eller selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI), eller sterke CYP2C19-induktorer 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 første behandlingsuke, og/eller etter invasive hjerteprosedyrer eller kirurgi. På grunn av risiko for økt blødningsintensitet, anbefales ikke samtidig behandling med klopidogrel og orale antikoagulantia (se pkt. 4.5). 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).

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

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

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

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

#### *Trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP)*

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

#### *Ervervet hemofili*

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

#### *Nylig gjennomgått hjerneinfarkt*

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

- *Pasienter med mer alvorlige hjerneinfarkt (NIHSS > 4)*  
På grunn av manglende data, anbefales ikke bruk av dobbel platehemmende behandling (se pkt. 4.1).
- *Pasienter med nylige mindre hjerneinfarkt eller moderat til høy-risiko TIA der inngrep er indisert eller planlagt*  
Det finnes ingen data til å støtte bruken av dobbel platehemmende behandling hos pasienter der behandling med carotis endarterektomi eller intravaskulær trombektomi er indisert, eller hos pasienter med planlagt trombolyse eller antikoagulerende behandling. Dobbelt platehemmende behandling anbefales ikke i disse tilfellene.

#### *Cytokrom P450 2C19 (CYP2C19)*

Farmakogenetikk: Hos pasienter med redusert CYP2C19-metabolisme gir anbefalte doser klopidogrel redusert dannelse av den aktive metabolitten av klopidogrel og mindre effekt på blodplatefunksjonen. Tester for å identifisere en pasients CYP2C19 genotype finnes.

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

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

#### *CYP2C8-substrater*

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

#### *Kryssreaksjoner blant tienopyridiner*

Da kryssreaksjoner mellom tienopyridiner har blitt rapportert, bør det undersøkes om pasienter tidligere har opplevd overfølsomhet 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 overfølsomhet hos pasienter med kjent allergi mot tienopyridiner er anbefalt.

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

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

#### *Nedsatt leverfunksjon*

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

#### *Hjelpestoffer*

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

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

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

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

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

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

*NSAIDs:* I en klinisk studie på friske forsøkspersoner økte okkult gastrointestinalt blodtap ved samtidig administrering av klopidogrel og naproksen. På grunn av manglende interaksjonsstudier er det foreløpig uklart om det er økt risiko for gastrointestinale blødninger med alle NSAIDs. Derfor bør samtidig inntak av NSAIDs inkludert COX-2-hemmere og klopidogrel skje med forsiktighet (se pkt. 4.4).

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

*Annen samtidig behandling:*

**CYP2C19-induktorer**

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

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

**CYP2C19-hemmere**

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

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

Protonpumpehemmere (PPI):

Omeprazol 80 mg en 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 H<sub>2</sub>-blokkere eller antacida, påvirker klopidogrels hemming av blodplateaggregasjonen.

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

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

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

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

Data fra CAPRIE-studien indikerer at fenytoin og tolbutamid, som metaboliseres av CYP2C9, kan trygt 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).

Bortsett fra den informasjonen om legemiddelinteraksjoner som er beskrevet over, er det ikke utført interaksjonsstudier med klopidogrel og andre legemidler som pasienter med aterosklerotisk sykdom



ofte bruker. Pasientene som var med i kliniske studier med klopidogrel brukte imidlertid en rekke ulike legemidler, som diuretika, betablokkere, ACE-hemmere, kalsiumantagonister, kolesterolsenkende midler, kardilaterende midler, antidiabetika (inkludert insulin), antiepileptika og GPIIb/IIIa-hemmere, uten at det ble påvist klinisk signifikante uønskede interaksjoner.

Som med andre orale P2Y<sub>12</sub>-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.

Rosuvastatin: Det er vist at klopidogrel øker rosuvastatineksponering hos pasienter to ganger (AUC) og 1,3 ganger ( $C_{maks}$ ) etter administrering av en 300 mg dose med klopidogrel, og 1,4 ganger (AUC) uten effekt på  $C_{maks}$  etter gjentagende administrering av en 75 mg dose med klopidogrel.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

##### Graviditet

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

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

##### Amming

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

##### Fertilitet

Dyrestudier har ikke vist at klopidogrel endrer fertilitet.

#### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

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

#### **4.8 Bivirkninger**

##### *Oppsummering av sikkerhetsprofilen*

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

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

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

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

I CLARITY var det en generell økning av blødninger i klopidogrel pluss ASA gruppen mot placebo pluss ASA gruppen. Insidensen av større blødninger var omtrent den samme mellom gruppene. Dette

var konsistent på tvers av pasientsubgrupper med karakteristika definert ved "baseline" og type fibrinolytikum- eller heparinbehandling.

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

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

I TARDIS hadde pasienter med nylig iskemisk slag som fikk intensiv blodplatehemmende behandling med tre legemidler (ASA + klopidogrel + dipyridamol) flere blødninger og blødninger av større alvorlighetsgrad sammenlignet med enten klopidogrel alene eller med kombinert ASA og dipyridamol (justert vanlig OR 2,54, 95 % KI 2,05-3,16, p<0,0001).

#### *Bivirkningstabell*

Bivirkninger som enten oppstod i kliniske studier eller ble spontanrapportert er angitt under. Frekvenskonvensjonen 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 ( $< 1/10,000$ ), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hvert organklassesystem er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

<b>Organklassesystem</b>	<b>Vanlige</b>	<b>Mindre vanlige</b>	<b>Sjeldne</b>	<b>Svært sjeldne, ikke kjent*</b>
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Trombocytopeni, leukopeni, eosinofili	Nøytropeni, inkludert alvorlig nøytropeni	Trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP) (se pkt. 4.4), aplastisk anemi, pancytopeni, agranulocytose, alvorlig trombocytopeni, ervervet hemofili A, granulocytopeni, anemi
Hjertesykdommer				Kounis syndrom (vasospastisk allergisk angina/allergisk hjerteinfarkt) i sammenheng med overfølsomhet mot klopidogrel*

<b>Organklassesystem</b>	<b>Vanlige</b>	<b>Mindre vanlige</b>	<b>Sjeldne</b>	<b>Svært sjeldne, ikke kjent*</b>
Forstyrrelser i immunsystemet				Serum sykdom, anafylaktoide reaksjoner, kryssreaktiv legemiddel-overfølsomhet mellom tienopyridiner (f. eks. tiklopidin, prasugrel) (se pkt. 4.4)*, autoimmunt insulinsyndrom, som kan føre til alvorlig hypoglykemi, spesielt hos pasienter med HLA DRA4-subtype (hyppigere i den japanske befolkningen)*
Psykiatriske lidelser				Hallusinasjoner, forvirring
Nevrologiske sykdommer		Intrakraniell blødning (noen fatale tilfeller er rapportert), hodepine, parestier, svimmelhet		Smaksforstyrrelser, ageusi
Øyesykdommer		Blødning i øyet (konjunktival, okulær, retinal)		
Sykdommer i øre og labyrint			Vertigo	
Karsykdommer	Hematom			Alvorlig blødning, blødning i operasjonssår, vaskulitt, hypotensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Neseblod			Blødning i luftveiene (hemoptyse, blødning i lungene), bronkospasme, interstitiell pneumonitt, eosinofil pneumoni

<b>Organklassesystem</b>	<b>Vanlige</b>	<b>Mindre vanlige</b>	<b>Sjeldne</b>	<b>Svært sjeldne, ikke kjent*</b>
Gastrointestinale sykdommer	Gastrointestinal blødning, diaré, abdominal smerte, dyspepsi	Magesår og duodenalsår, gastritt, oppkast, kvalme, forstoppelse, flatulens	Retroperitoneal blødning	Fatale tilfeller av gastrointestinal og retroperitoneal blødning, pankreatitt, kolitt (inkludert ulcerøs eller lymfocytisk kolitt), stomatitt
Sykdommer i lever og gallevei				Akutt leversvikt, hepatitt, unormale leverfunksjonstester
Hud og underhudsykdommer	Blåmerker	Utslett, pruritus, hudblødninger (purpura)		Bulløs dermatitt (toksisk epidermal nekrolyse, Stevens Johnson syndrom, erythema multiforme, akutt generalisert eksantemøs pustulose (AGEP)), angioødem, legemiddelindusert overfølsomhets-syndrom, legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), erytematøst eller eksfoliativt utslett, urtikaria, eksem, lichen planus
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer			Gynekomasti	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett				Muskuloskeletale blødninger (hemartrose), artritt, artralgi, myalgi
Sykdommer i nyre og urinveier		Hematuri		Glomerulonefritt, økning i serumkreatinin
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Blødning på injeksjonsstedet			Feber

Organklassesystem	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne, ikke kjent*
Undersøkelser		Forlenget blødningstid, nedgang i antall nøytrofile granulocytter, nedgang i antall trombocytter		

\* informasjon relatert til klopidogrel med frekvens «ikke kjent».

#### Melding av mistenkte bivirkninger

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

#### **4.9 Overdosering**

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

### **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

#### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Hemmere av blodplateaggregasjonen, unntatt heparin, ATC-kode: B01A C04.

#### Virkningsmekanisme

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

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

#### Farmakodynamiske effekter

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

## Klinisk effekt og sikkerhet

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

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

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

Klopidogrel reduserte signifikant hyppigheten av nye iskemiske tilfeller (kombinert endepunkt for hjerteinfarkt, hjerneinfarkt og vaskulær død) sammenlignet med ASA. I «intention to treat» analysen ble det observert 939 tilfeller i klopidogrelgruppen og 1020 tilfeller i ASA-gruppen (en relativ reduksjon i risiko (RRR) på 8,7 % [95 % KI: 0,2 til 16,4];  $p=0,045$ ), hvilket tilsvarer 10 pasienter [KI: 0 til 20] som beskyttes mot nye iskemiske hendelser når en behandler 1000 pasienter i 2 år. Analyse av total mortalitet (sekundært endepunkt) viste ingen signifikant forskjell mellom klopidogrel (5,8 %) og ASA (6,0 %).

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

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

### *Akutt koronarsyndrom*

I CURE-studien ble det inkludert 12 562 pasienter med akutt koronarsyndrom uten ST-segment elevasjon (ustabil angina eller hjerteinfarkt uten Q-takk) og som kom innen 24 timer etter den siste episoden med brystmerter eller symptomer forenlig med iskemi. Pasientene skulle enten ha EKG-forandringer kompatible med ny iskemi eller forhøyede nivåer av 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 etterfulgt av 75 mg/dag,  $n=6259$ ) eller placebo ( $n=6303$ ), begge gitt i kombinasjon med ASA (75-325 mg en gang daglig) og annen standardbehandling. Pasientene ble behandlet i inntil ett år. I CURE fikk 823 (6,6 %) pasienter samtidig behandling med GPIIb/IIIa-hemmer. Hepariner ble gitt til mer enn 90 % av pasientene og den relative blødningsraten mellom klopidogrel- og placebogruppen ble ikke signifikant påvirket av samtidig heparinbehandling.

Antall pasienter med primært endepunkt [kardiovaskulær død, hjerteinfarkt, eller hjerneslag] var 582 (9,3 %) i den klopidogrelbehandlede gruppen og 719 (11,4 %) i placebogruppen, noe som gir en 20 % relativ risikoreduksjon (95 % KI av 10-28 %.  $p=0,00009$ ) for klopidogrelgruppen (17 % relativ risikoreduksjon når pasientene ble konservativt behandlet, 29 % når pasientene gjennomgikk perkutan transluminal koronar angioplastikk (PTCA) med eller uten stent, og 10 % når de gjennomgikk koronar bypasskirurgi (CABG)). Nye kardiovaskulære hendelser (primære endepunkt) ble forhindret, med relative risikoreduksjoner på 22 % (KI: 8,6, 33,4), 32 % (KI: 12,8, 46,4), 4 % (KI: -26,9, 26,7), 6 % (KI: -33,5, 34,3) og 14 % (KI: -31,6, 44,2), i løpet av studieintervallene på henholdsvis 0-1, 1-3, 3-6,

6-9 og 9-12 måneder. Det vil si at etter 3 måneders behandling ble den observerte nytten ikke ytterligere økt i klopido­grel+ASA gruppen, mens blødningsrisikoen vedvarte (se pkt. 4.4).

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

Antall pasienter som opplevde et co-primært endepunkt (kardiovaskulær død, hjerteinfarkt, hjerneslag eller refraktær iskemi) var 1035 (16,5 %) i klopido­grelgruppen og 1187 (18,8 %) i placebogruppen, noe som gir en relativ risikoreduksjon på 14 % (95 % KI: 6 –21 %, p=0,00005) for klopido­grelgruppen. Denne fordelingen kan hovedsakelig tilskrives den statistisk signifikante reduksjonen i forekomst av hjerteinfarkt [287 (4,6 %) i den klopido­grelbehandlede gruppen og 363 (5,8 %) i den placebobehandlede gruppen]. Det var ingen observert effekt på forekomsten av rehospitalisering grunnet ustabil angina.

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

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

#### Akutt hjerteinfarkt med ST-segment elevasjon

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

CLARITY-studien inkluderte 3491 pasienter innen 12 timer etter start av et hjerteinfarkt med ST elevasjon og som var påtenkt trombolytisk behandling. Pasientene fikk klopido­grel (300 mg startdose og deretter 75 mg/dag, n=1752) eller placebo (n=1739), begge i kombinasjon med ASA (150 mg til 325 mg som startdose og deretter 75 til 162 mg/dag), et fibrinolytikum og om nødvendig heparin. Pasientene ble fulgt opp i 30 dager. Det primære endepunktet var forekomst av okkludert infarktrelatert arterie på angiogrammet før utskrivning, eller død eller tilbakevendende hjerteinfarkt før koronarangiografi. For pasienter som ikke gjennomførte angiografi var det primære endepunktet død eller tilbakevendende hjerteinfarkt ved dag 8 eller ved utskrivning fra sykehuset. Pasientpopulasjonen inkluderte 19,7 % kvinner og 29,2 % av pasientene var  $\geq 65$  år. Totalt 99,7 % av pasientene fikk fibrinolytika (fibrinspesifikt: 68,7 %, ikke-fibrinspesifikt: 31,1 %), 89,5 % heparin, 78,7 % betablokkere, 54,7 % ACE-hemmere og 63 % statiner.

Femten prosent (15,0 %) av pasientene i klopido­grelgruppen og 21,7 % i placebogruppen nådde det primære endepunktet og representerte en absolutt reduksjon på 6,7 % og en 36 % oddsreduksjon i favør av klopido­grel (95 % KI: 24, 47 %; p < 0,001), hovedsakelig relatert til reduksjon av okkluderte infarktrelaterte arterier. Denne 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 grenblokkade). Pasientene fikk klopidogrel (75 mg/dag, n=22 961) eller placebo (n=22 891) i kombinasjon med ASA (162 mg/dag), i 28 dager eller inntil utskrivning fra sykehuset. De koprimerende endepunktene var død av enhver årsak og første tilfelle av reinfarkt, slag eller død. Populasjonen inkluderte 27,8 % kvinner, 58,4 % av pasientene var  $\geq 60$  år (26 %  $\geq 70$  år) og 54,5 % av pasientene som fikk fibrinolytika.

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

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

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

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

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

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



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

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

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

#### **CREDO** (*Clonidogrel 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 P2Y<sub>12</sub>-hemmende midler ved akutt koronarsyndrom

To randomiserte, utprøversponsede studier (ISS), TOPIC og TROPICAL-ACS, undersøkte byttet fra en mer potent P2Y<sub>12</sub>-reseptorhemmer til klopidogrel i kombinasjon med ASA etter akutfase ved akutt koronarsykdom (ACS), med kliniske utfallsdata.

I pivotale studier er den kliniske nytten av de mer potente P2Y<sub>12</sub>-hemmerne, tikagrelor og prasugrel, relatert til en signifikant reduksjon i tilbakevendende iskemiske tilfeller (inkludert akutt og subakutt stenttrombose, hjerteinfarkt og akutt revaskularisering). Selv om den iskemiske nytten var konsekvent

gjennom det første året, ble det observert en høyere reduksjon i tilbakevendende iskemiske tilfeller etter ACS i løpet av de første dagene etter behandlingsstart. *Post-hoc*-analyser viser derimot en statistisk signifikant økning i blødningsrisiko med de mer potente P2Y<sub>12</sub>-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 P2Y<sub>12</sub>-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 akutt hjerteinfarkt med ST-elevasjon (STEMI) eller akutt hjerteinfarkt uten ST-elevasjon (NSTEMI) eller ustabil angina analysert (nedtrappet DAPT (n = 322), uforandret DAPT (n = 323)). Oppfølging etter 1 år ble gjennomført hos 316 pasienter (98,1 %) i nedtrappet DAPT-gruppen og hos 318 pasienter (98,5 %) i uforandret DAPT-gruppen. Median oppfølgingstid for begge gruppene var 359 dager. Karakteristikkene i den studerte kohorten var liknende for begge gruppene.

Det primære utfallet, en kombinasjon av kardiovaskulær død, hjerneslag, akutt revaskularisering, og BARC (Bleeding Academic Research Consortium)-blødning  $\geq 2$  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  $\geq 2$  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 blodplatreaktivisering (HPR). Dersom HPR var  $\geq 46$  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  $\geq 2$  ved 12 måneder) ble oppnådd og viste non-inferiority. 95 pasienter (7 %) i den kontrollerte nedtrappingsgruppen og 118 pasienter (9 %) i kontrollgruppen ( $p$  non-inferiority = 0,0004) opplevde en hendelse. Den kontrollerte nedtrappingen førte ikke til en økt kombinert risiko for iskemiske tilfeller (2,5 % i nedtrappingsgruppen versus 3,2 % i kontrollgruppen,  $p$  non-inferiority = 0,0115), heller ikke for det sekundære hovedendepunktet BARC-blødning  $\geq 2$  (5 % i nedtrappingsgruppen versus 6 % i kontrollgruppen ( $p = 0,23$ )). Den kumulative forekomsten av alle blødningstilfeller (BARC-klasse 1 til 5) var 9 % (114 hendelser) i den kontrollerte nedtrappingsgruppen versus 11 % (137 hendelser) i kontrollgruppen ( $p = 0,14$ ).

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

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

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

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

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

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

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

Det primære effektutfallet var en sammensetning av flere alvorlige iskemiske hendelser (hjerneinfarkt, hjerteinfarkt eller død som følge av en iskemisk vaskulær hendelse) på dag 90. Dette oppsto hos 121 pasienter (5,0 %) som fikk klopidogrel og ASA sammenlignet med 160 pasienter (6,5 %) som fikk ASA som monoterapi. (HR, 0,75; 95 % KI, 0,59 til 0,95;  $p = 0,02$ ). Det andre utfallet av hjerneinfarkt oppsto hos 112 pasienter (4,6 %) som fikk klopidogrel og ASA sammenlignet med 155 pasienter (6,3 %) som fikk ASA som monoterapi (HR, 0,72; 95 % KI, 0,56 til 0,92;  $p = 0,01$ ). Det primære sikkerhetsutfallet av alvorlig blødning oppsto hos 23 av 2432 pasienter (0,9 %) som fikk klopidogrel pluss ASA og hos 10 av 2449 pasienter (0,4 %) som fikk ASA som monoterapi. (HR, 2,32; 95 % KI, 1,10 til 4,87;  $p = 0,02$ ). Mindre alvorlige blødninger oppsto hos 40 pasienter (1,6 %) som fikk klopidogrel pluss ASA og hos 13 pasienter (0,5 %) som fikk ASA som monoterapi (HR, 3,12; 95 % KI, 1,67 til 5,83;  $p < 0,001$ ).

#### CHANCE og POINT tidsforløp analyse

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

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

Antall hendelser
------------------

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

### *Atrieflimmer*

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

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

ACTIVE-A-studien (n=7554) var en multisenter, randomisert, dobbelblind, placebokontrollert studie som sammenlignet klopidogrel 75 mg/dag pluss ASA (n=3772) med placebo pluss ASA (n=3782). Anbefalt ASA-dosering var 75 til 100 mg/dag. Behandlingstiden var opptil 5 år.

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

De viktigste eksklusjonskriteriene for pasienter var dokumentert peptisk ulcer-sykdom de siste 6 måneder; tidligere intracerebral blødning; signifikant trombocytopeni (blodplatetall  $<$  50 x 10<sup>9</sup>/l); behov for klopidogrel eller orale antikoagulanter (OAC); eller intoleranse overfor en av de to legemidlene.

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

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

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

### *Pediatrik populasjon*

I en doseeskaleringsstudie med 86 nyfødte eller spedbarn opptil 24 måneders alder med tromboserisiko (PICOLO), ble klopidogrel evaluert ved påfølgende doser på 0,01, 0,1 og 0,2 mg/kg hos nyfødte og spedbarn og ved bare 0,15 mg/kg hos nyfødte. Doseringen på 0,2 mg/kg ga gjennomsnittlig hemmingsprosent på 49,3 % (5 µM ADP-indusert plateaggregering), noe som er sammenlignbart med voksne som tar Plavix 75 mg/dag.

I en randomisert dobbelblind parallellgruppestudie (CLARINET) ble 906 pediatrike pasienter (nyfødte og spedbarn) med medfødt cyanotisk hjertesykdom palliativt behandlet med en systemisk-til-pulmonalarteriell shunt, randomisert til å få klopidogrel 0,2 mg/kg (n=467) eller placebo (n=493) samtidig med bakgrunnsbehandling inntil tiden for andre kirurgitrikk. Gjennomsnittstid fra palliasjon med shunt til første administrering av studiemedisin var 20 dager. Ca. 88 % av pasientene fikk tilleggsbehandling med ASA (1 til 23 mg/kg/dag). Det var ingen signifikant forskjell mellom gruppene når det gjaldt det primære endepunktet sammensatt av død, shunt-trombose eller hjertelatert intervensjon før 120 dagers alder etter en hendelse vurdert som trombotisk av natur (89 [19,1 %] i klopidogrelgruppen og 90 [20,5 %] i placebogruppen) (se pkt. 4.2). Blødning var den hyppigst rapporterte bivirkningen i både klopidogrel- og placebogruppen, det var imidlertid ingen signifikant forskjell i blødningsraten mellom gruppene. I langtidsoppfølgingen av sikkerhet i studien fikk 26 pasienter som fremdeles hadde shunt ved ett års alder klopidogrel opp til 18 måneders alder. Ingen nye sikkerhetsproblemer ble oppdaget under denne langtidsoppfølgingen.

CLARINET og PICOLO-studiene ble utført med en oppløsning med klopidogrel. I en relativ biotilgjengelighetsstudie hos voksne ga klopidogreloppløsningen lignende omfang og litt høyere absorpsjonsrate av den sirkulerende (inaktive) hovedmetabolitten sammenlignet med den godkjente tablett.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

### Absorpsjon

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

### Distribusjon

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

### 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 intermediaær 2-okso-klopidogrel-metabolitt. Påfølgende metabolisme av 2-okso-klopidogrelmetabolitten resulterer i dannelse av den aktive metabolitten, et tiolderivat av klopidogrel. Den aktive metabolitten dannes primært av CYP2C19 med bidrag fra flere andre CYP-enzymmer, inkludert CYP1A2, CYP2B6 og CYP3A4. Den aktive tiolmetabolitten er blitt isolert *in vitro* og bindes raskt og irreversibelt til blodplateresptorer, og hemmer dermed blodplateaggregasjonen.

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

### Eliminasjon

Etter en oral dose av  $^{14}C$ -merket klopidogrel til mennesker, ble ca. 50 % utskilt i urinen og ca. 46 % i feces i løpet av 120 timer etter dosering. Etter en enkelt oral dose på 75 mg har klopidogrel en

halveringstid på ca. 6 timer. Halveringstiden for eliminasjonen av den sirkulerende hovedmetabolitten (inaktiv) var 8 timer etter både enkel og gjentatt dosering.

### Farmakogenetikk

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

CYP2C19\*1 allelet tilsvarer fullt funksjonell metabolisme, mens CYP2C19\*2 og CYP2C19\*3 allelene er ikke-funksjonelle. CYP2C19\*2 og CYP2C19\*3 allelene står for majoriteten av alleler med redusert funksjon blant kaukasiske (85 %) og asiatiske (99 %) "poor metabolisers". Andre alleler forbundet med fraværende eller redusert metabolisme er mindre vanlig og inkluderer CYP2C19\*4, \*5, \*6, \*7 og \*8. En pasient med status "poor metaboliser" vil ha to ikke-funksjonelle alleler som definert over. Publiserte forekomster av "poor" CYP2C19 metaboliserende genotyper er ca. 2 % for kaukasiere, 4 % for svarte og 14 % for kinesere. Tester for bestemmelse av en pasients CYP2C19-genotype finnes.

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

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

Virkingen av CYP2C19-genotype på klinisk utfall hos pasienter behandlet med klopidogrel har ikke blitt evaluert i prospektive, randomiserte, kontrollerte studier. Det har imidlertid vært et antall retrospektive analyser for å evaluere denne virkingen hos klopidogrelbehandlede pasienter med genotyperesultat: CURE (n=2721), CHARISMA (n=2428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1477) 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 "intermediate metabolisers" og "poor metabolisers" en høyere frekvens av kardiovaskulære hendelser (død, hjerteinfarkt og hjerneslag) eller stenttromboser sammenlignet med "extensive metabolisers".

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

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

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

## Spesielle grupper

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

### *Nedsatt nyrefunksjon*

Etter gjentatt dosering med 75 mg klopidogrel daglig hos pasienter med alvorlig nyresykdom (kreatininclearance fra 5 til 15 ml/min) var hemmingen av ADP-indusert blodplateaggregasjon 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. I tillegg var den kliniske toleransen god hos alle pasientene.

### *Nedsatt leverfunksjon*

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

### *Etnisitet*

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

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

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

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

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

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpetoffer**

#### *Kjerne:*

Mannitol (E421)

Makrogol 6000

Cellulose, mikrokrystallinsk

Ricinusolje, hydrogenert

Hydroksypropylcellulose, lavsubstituert

*Drasjelag:*

Hypromellose (E464)  
Laktose monohydrat  
Triacetin (E1518)  
Titandioksid (E171)  
Jernoksid, rød (E172)

*Poleringsmiddel:*

Karnaubavoks

## 6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

## 6.3 Holdbarhet

3 år.

## 6.4 Oppbevaringsbetingelser

I PVC/PVDC/aluminium blister: Oppbevares ved høyst 30 °C.

I aluminiumsbliester: Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

## 6.5 Emballasje (type og innhold)

### Plavix 75 mg filmdrasjerte tabletter

PVC/PVDC/aluminium blister eller aluminiumsbliester i ytterkartong av papp med 7, 14, 28, 30, 84, 90 eller 100 filmdrasjerte tabletter.

PVC/PVDC/aluminium eller aluminium endose blister i ytterkartong av papp med 50x1 filmdrasjerte tabletter.

### Plavix 300 mg filmdrasjerte tabletter

Endose aluminiumsbliester i esker av papp med 4 x 1, 10 x 1, 30 x 1 og 100 x 1 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. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

### Plavix 75 mg filmdrasjerte tabletter

EU/1/98/069/001 - Esker à 28 filmdrasjerte tabletter i PVC/PVDC/aluminiumblister  
EU/1/98/069/002 - Esker à 50x1 filmdrasjerte tabletter i PVC/PVDC/aluminiumblister  
EU/1/98/069/003 - Esker à 84 filmdrasjerte tabletter i PVC/PVDC/aluminiumblister  
EU/1/98/069/004 - Esker à 100 filmdrasjerte tabletter i PVC/PVDC/aluminiumblister  
EU/1/98/069/005 - Esker à 30 filmdrasjerte tabletter i PVC/PVDC/aluminiumblister



EU/1/98/069/006 - Esker à 90 filmdrasjerte tabletter i PVC/PVDC/aluminiumblister  
EU/1/98/069/007 - Esker à 14 filmdrasjerte tabletter i PVC/PVDC/aluminiumblister  
EU/1/98/069/011 - Esker à 7 filmdrasjerte tabletter i PVC/PVDC/aluminiumblister  
EU/1/98/069/013 - Esker à 28 filmdrasjerte tabletter i aluminiumblister  
EU/1/98/069/014 - Esker à 50x1 filmdrasjerte tabletter i aluminiumblister  
EU/1/98/069/015 - Esker à 84 filmdrasjerte tabletter i aluminiumblister  
EU/1/98/069/016 - Esker à 100 filmdrasjerte tabletter i aluminiumblister  
EU/1/98/069/017 - Esker à 30 filmdrasjerte tabletter i aluminiumblister  
EU/1/98/069/018 - Esker à 90 filmdrasjerte tabletter i aluminiumblister  
EU/1/98/069/019 - Esker à 14 filmdrasjerte tabletter i aluminiumblister  
EU/1/98/069/020 - Esker à 7 filmdrasjerte tabletter i aluminiumblister

Plavix 300 mg filmdrasjerte tabletter

EU/1/98/069/008 - Esker à 4 x 1 filmdrasjerte tabletter i endose aluminiumblister  
EU/1/98/069/009 - Esker à 30 x 1 filmdrasjerte tabletter i endose aluminiumblister  
EU/1/98/069/010 - Esker à 100 x 1 filmdrasjerte tabletter i endose aluminiumblister  
EU/1/98/069/012 - Esker à 10 x 1 filmdrasjerte tabletter i endose aluminiumblister

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

Dato for første MT: 15. juli 1998

Dato for siste fornyelse: 19. juni 2008

**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. TILVIRKERE 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. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

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

- Plavix 75 mg filmdrasjerte tablett

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

Delpharm Dijon  
6, boulevard de l'Europe  
F-21800 Quétigny  
Frankrike

Sanofi S.r.l.  
Strada Statale 17, Km 22  
67019 Scoppito (AQ)  
Italia

Sanofi Winthrop Industrie  
30-36 avenue Gustave Eiffel  
37100 Tours  
Frankrike

- Plavix 300 mg filmdrasjerte tablett

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

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

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt reseptplikt.

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

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

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

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Ikke relevant.

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

## **A. MERKING**

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

**ESKE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Plavix 75 mg filmdrasjerte tabletter  
klopidogrel

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

Hver tablett inneholder 75 mg klopidogrel (som hydrogensulfat).

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder også hydrogenert ricinusolje og laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

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

28 filmdrasjerte tabletter  
50x1 filmdrasjerte tabletter  
84 filmdrasjerte tabletter  
100 filmdrasjerte tabletter  
30 filmdrasjerte tabletter  
90 filmdrasjerte tabletter  
14 filmdrasjerte tabletter  
7 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**

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 30 °C (for PVC/PVDC/aluminiumblister)  
Eller Ingen spesielle oppbevaringsbetingelser (for aluminiumblister)

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

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Frankrike

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/98/069/001 28 filmdrasjerte tabletter i PVC/PVDC/aluminiumblister  
EU/1/98/069/002 50x1 filmdrasjerte tabletter i PVC/PVDC/aluminiumblister  
EU/1/98/069/003 84 filmdrasjerte tabletter i PVC/PVDC/aluminiumblister  
EU/1/98/069/004 100 filmdrasjerte tabletter i PVC/PVDC/aluminiumblister  
EU/1/98/069/005 30 filmdrasjerte tabletter i PVC/PVDC/aluminiumblister  
EU/1/98/069/006 90 filmdrasjerte tabletter i PVC/PVDC/aluminiumblister  
EU/1/98/069/007 14 filmdrasjerte tabletter i PVC/PVDC/aluminiumblister  
EU/1/98/069/011 7 filmdrasjerte tabletter i PVC/PVDC/aluminiumblister  
EU/1/98/069/013 28 filmdrasjerte tabletter i aluminiumblister  
EU/1/98/069/014 50x1 filmdrasjerte tabletter i aluminiumblister  
EU/1/98/069/015 84 filmdrasjerte tabletter i aluminiumblister  
EU/1/98/069/016 100 filmdrasjerte tabletter i aluminiumblister  
EU/1/98/069/017 30 filmdrasjerte tabletter i aluminiumblister  
EU/1/98/069/018 90 filmdrasjerte tabletter i aluminiumblister  
EU/1/98/069/019 14 filmdrasjerte tabletter i aluminiumblister  
EU/1/98/069/020 7 filmdrasjerte tabletter i aluminiumblister

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot:

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

Plavix 75 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

<Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet>

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

PC  
SN  
NN



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

**BLISTER á 7, 14, 28 eller 84 tabletter**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Plavix 75 mg filmdrasjerte tabletter  
klopidogrel

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Sanofi Winthrop Industrie

**3. UTLØPSDATO**

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot:

**5. ANNET**

Ukedager

Man

Tir

Ons

Tor

Fre

Lør

Søn

Uke 1

Uke 2 (pakninger á 14, 28 and 84 tabletter)

Uke 3 (pakninger á 28 og 84 tabletter)

Uke 4 (pakninger á 28 og 84 tabletter)

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP  
(BLISTER á 30, 50x1, 90 eller 100 tabletter)**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Plavix 75 mg filmdrasjerte tabletter  
klopidogrel

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Sanofi Winthrop Industrie

**3. UTLØPSDATO**

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot:

**5. ANNET**

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

**ESKE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Plavix 300 mg filmdrasjerte tabletter  
klopidogrel

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

Hver tablett inneholder: 300 mg klopidogrel (som hydrogensulfat).

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

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

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

4x1 filmdrasjerte tabletter  
30x1 filmdrasjerte tabletter  
100x1 filmdrasjerte tabletter  
10x1 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**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Frankrike

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/98/069/008 4x1 filmdrasjerte tabletter i endoseblisterpakning av aluminium  
EU/1/98/069/009 30x1 filmdrasjerte tabletter i endoseblisterpakning av aluminium  
EU/1/98/069/010 100x1 filmdrasjerte tabletter i endoseblisterpakning av aluminium  
EU/1/98/069/012 10x1 filmdrasjerte tabletter i endoseblisterpakning av aluminium

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot:

**14. GENERELL KLASIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Plavix 300 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

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

PC  
SN  
NN

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

**(BLISTER á 4x1, 10x1, 30x1 eller 100x1 tabletter)**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Plavix 300 mg filmdrasjerte tabletter  
klopidogrel

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Sanofi Winthrop Industrie

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot:

**5. ANNET**

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren**

### **Plavix 75 mg filmdrasjerte tabletter** klopidogrel

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

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

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

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

#### **1. Hva Plavix er og hva det brukes mot**

Plavix inneholder klopidogrel og tilhører en gruppe legemidler som kalles platehemmere. Blodplater er veldig små bestanddeler i blodet som klumper seg sammen når blodet koagulerer. Ved å hindre denne sammenklumpingen, nedsetter platehemmende legemidler muligheten for at blodpropper dannes (en prosess som kalles trombose).

Plavix brukes av voksne for å forhindre dannelsen av blodpropper (trombose) i åreforkalkede blodårer (arterier), en prosess som kalles aterotrombose, og som kan føre til aterotrombotiske hendelser (slik som hjerneinfarkt, hjerteinfarkt eller død).

Du har fått forskrevet Plavix for å forhindre dannelsen av blodpropper og for å minske risikoen for disse alvorlige hendelsene fordi:

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

## 2. Hva du må vite før du bruker Plavix

### Bruk ikke Plavix

- Dersom du er allergisk (overfølsom) overfor klopidoogrel eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- Dersom du lider av en medisinsk tilstand med pågående blødning, som f.eks. magesår eller hjerneblødning.
- Dersom du har alvorlig leversykdom.

Hvis du mener at noe av dette gjelder for deg, eller hvis du tviler på dette, bør du snakke med lege før du starter med Plavix.

### Advarsler og forsiktighetsregler

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

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

Når du tar Plavix:

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

### Barn og ungdom

Dette legemidlet har ingen virkning hos barn og skal ikke gis til disse.

### Andre legemidler og Plavix:

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler. Visse andre legemidler kan innvirke på effekten av Plavix og omvendt.

Du bør spesielt fortelle legen hvis du bruker:

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



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

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

#### **Inntak av Plavix sammen med mat og drikke**

Plavix kan tas med eller uten mat.

#### **Graviditet og amming**

Det er anbefalt å ikke ta dette legemidlet under graviditet.

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

Du bør ikke amme når du tar Plavix

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

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

#### **Kjøring og bruk av maskiner**

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

#### **Plavix 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.

#### **Plavix inneholder hydrogenert ricinusolje.**

Dette kan forårsake urolig mage eller diaré.

### **3. Hvordan du bruker Plavix**

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

Den anbefalte dosen, også for pasienter med hjerte-flimrer (uregelmessig hjerterytme), er én 75 mg tablett Plavix daglig, som skal tas gjennom munnen med eller uten mat, og til samme tid hver dag.

Hvis du har hatt sterke brystmerter (ustabil angina eller hjerteinfarkt), kan legen starte behandlingen med å gi deg 300 mg eller 600 mg Plavix (1 eller 2 tablettar á 300 mg eller 4 eller 8 tablettar á 75 mg) en gang. Deretter er den anbefalte dosen én 75 mg tablett en gang daglig som beskrevet over.

Dersom du har hatt symptomer på slag som går over i løpet av kort tid (også kjent som forbigående iskemisk anfall) eller et iskemisk slag med mild alvorlighetsgrad, kan legen gi deg 300 mg Plavix (1 tablett av 300 mg eller 4 tablettar av 75 mg) som en startdose. Deretter er den anbefalte doseringen én 75 mg tablett Plavix daglig, som beskrevet ovenfor, med acetylsalisylsyre i 3 uker. Legen vil deretter forskrive enten bare Plavix eller bare acetylsalisylsyre.

Du skal ta Plavix så lenge legen skriver det ut til deg.

#### **Dersom du tar for mye av Plavix**

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

#### **Dersom du har glemt å ta Plavix**

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 7, 14, 28 og 84 tablettar kan du kontrollere hvilken dag du sist tok en tablett ved å se på kalendermerkingen på blisterbrettet.

#### **Dersom du avbryter behandling med Plavix**

Ikke avbryt behandlingen med mindre legen har bestemt det. Kontakt legen eller apoteket før du stopper.

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

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

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

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

**Den vanligst rapporterte bivirkningen med Plavix er blødning.** Blødningen kan være i form av mage- eller tarmblødninger, blåmerker i huden eller hematom (uvanlige blødninger eller blåmerker under huden), neseblod eller blod i urinen. Et fåtall tilfeller av blødninger inne i øye, hodet, lunger eller ledd er også rapportert.

#### **Hvis du får langvarig blødning mens du bruker Plavix**

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

**Andre bivirkninger inkluderer:**

Vanlige bivirkninger (kan oppstå hos opptil 1 av 10 personer):

Diaré, magesmerter, fordøyelsesbesvær eller halsbrann.

Mindre vanlige bivirkninger (kan oppstå hos 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 oppstå hos opptil 1 av 1000 personer):

Vertigo, forstørrede bryster hos menn.

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

Gulsott; sterke magesmerter, med eller uten ryggsmarter; feber; pustevansker, noen ganger samtidig med hoste; generaliserte allergiske reaksjoner (f.eks. generell følelse av varme med plutselig generell uvelhet inntil besvimelse); hevelse i munnen; hudblærer; hudallergi; sårhet i munnen (stomatitt); lavt blodtrykk; forvirring; hallusinasjoner; leddsmerter; muskelsmerter; forandret opplevelse av hvordan mat smaker eller tap av smakssans.

Bivirkninger med frekvens ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data):

Overfølsomhetsreaksjoner med smerter i bryst eller mage, vedvarende symptomer på lavt blodsukker.

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

**Melding av bivirkninger**

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

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevaringsbetingelsene er angitt på esken.

Hvis Plavix leveres i PVC/PVDC/aluminium blister så skal den oppbevares ved høyst 30 °C.

Hvis Plavix leveres i aluminiumsblister så krever dette legemidlet ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

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 Plavix**

Virkestoff er klopidogrel. Hver tablett inneholder 75 mg klopidogrel (som hydrogensulfat).

Andre innholdsstoffer er (se avsnitt 2 «Plavix inneholder laktose» og «Plavix inneholder hydrogenert ricinusolje»):

- Tablettkjerne: mannitol (E421), hydrogenert ricinusolje, mikrokrystallinsk cellulose,

- makrogol 6000 og lavsubstituert hydroksypropylcellulose,
- Drasjering: laktose monohydrat (melkesukker), hypromellose (E464), triacetin (E1518), rødt jernoksid (E172) og titandioksid (E171),
- Poleringsmiddel: karnaubavoks.

### **Hvordan Plavix ser ut og innholdet i pakningen**

Plavix 75 mg filmdrasjerte tablett er runde, bikonvekse, rosa og har gravert tallet 75 på den ene siden og 1171 på den andre siden. Plavix leveres i esker av papp med:

- 7, 14, 28, 30, 84, 90 og 100 tablett i PVC/PVDC/aluminiumsblietter eller aluminiumsblietter.
- 50x1 tablett i endoseblietter av PVC/PVDC/aluminium eller aluminium.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker**

Innehaver av markedsføringstillatelsen:

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Frankrike

Tilvirkere:

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

Delpharm Dijon  
6, boulevard de l'Europe, F-21800 Quétigny, Frankrike  
eller

Sanofi S.r.l.  
Strada Statale 17, Km 22  
67019 Scoppito (AQ) – Italia  
eller

Sanofi Winthrop Industrie  
30-36 avenue Gustave Eiffel  
37100 Tours  
Frankrike

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

#### **België/Belgique/ Belgien**

Sanofi Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

#### **Lietuva**

Swixx Biopharma UAB  
Tel: +370 5 236 91 40

#### **България**

Swixx Biopharma EOOD  
Тел.: +359 (0)2 4942 480

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

sanofi-aventis, s.r.o.  
Tel: +420 233 086 111

#### **Magyarország**

SANOFI-AVENTIS Zrt.  
Tel.: +36 1 505 0050

#### **Danmark**

Sanofi A/S  
Tlf: +45 45 16 70 00

#### **Malta**

Sanofi S.r.l.  
Tel: +39 02 39394275

#### **Deutschland**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Tel: 0800 52 52 010

#### **Nederland**

Sanofi B.V.  
Tel: +31 20 245 4000

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 Winthrop Industrie  
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 hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Sanofi S.r.l.  
Tel: 800 536 389

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Swixx Biopharma SIA  
Tel: +371 6 616 47 50

**Norge**

sanofi-aventis Norge AS  
Tlf: +47 67 10 71 00

**Österreich**

sanofi-aventis GmbH  
Tel: +43 1 80 185 – 0

**Polska**

sanofi-aventis Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 280 00 00

**Portugal**

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda  
Tel: +351 21 35 89 400

**România**

Sanofi Romania SRL  
Tel: +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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  
Tel: +44 (0) 800 035 2525

**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/>, og på nettstedet til [www.felleskatalogen.no](http://www.felleskatalogen.no).

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren**

### **Plavix 300 mg filmdrasjerte tabletter** klopidogrel

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

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

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

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

#### **1. Hva Plavix er og hva det brukes mot**

Plavix inneholder klopidogrel og tilhører en gruppe legemidler som kalles platehemmere. Blodplater er veldig små bestanddeler i blodet som klumper seg sammen når blodet koagulerer. Ved å hindre denne sammenklumpingen, nedsetter platehemmende legemidler muligheten for at blodpropper dannes (en prosess som kalles trombose).

Plavix brukes av voksne for å forhindre dannelsen av blodpropper (trombose) i åreforkalkede blodårer (arterier), en prosess som kalles aterotrombose, og som kan føre til aterotrombotiske hendelser (slik som hjerneinfarkt, hjerteinfarkt eller død).

Du har fått forskrevet Plavix for å forhindre dannelsen av blodpropper og for å minske risikoen for disse alvorlige hendelsene fordi:

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

## 2. Hva du må vite før du bruker Plavix

### Bruk ikke Plavix

- Dersom du er allergisk (overfølsom) overfor klopido­grel eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- Dersom du lider av en medisinsk tilstand med pågående blødning, som f.eks. magesår eller hjerneblødning.
- Dersom du har alvorlig leversykdom.

Hvis du mener at noe av dette gjelder for deg, eller hvis du tviler på dette, bør du snakke med lege før du starter med Plavix.

### Advarsler og forsiktighetsregler

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

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

Når du tar Plavix:

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

### Barn og ungdom

Dette legemidlet har ingen virkning hos barn og skal ikke gis til disse.

### Andre legemidler og Plavix:

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler. Visse andre legemidler kan innvirke på effekten av Plavix og omvendt.

Du bør spesielt fortelle legen hvis du bruker:

- Legemidler som kan øke blødningsrisiko, som:
  - o orale antikoagulantia, legemidler som nedsetter blodets evne til å koagulere,
  - o ikke-steroid­e antiinflammatoriske midler, vanligvis brukt for å behandle smertefulle og/eller betennelsestilstander i muskler og ledd,
  - o heparin eller noen andre legemidler til injeksjon som brukes for å forhindre blodpropper,

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

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

#### **Inntak av Plavix sammen med mat og drikke**

Plavix kan tas med eller uten mat.

#### **Graviditet og amming**

Det er anbefalt å ikke ta dette legemidlet under graviditet.

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

Du bør ikke amme når du tar Plavix.

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

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

#### **Kjøring og bruk av maskiner**

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

#### **Plavix inneholder laktose**

Hvis legen har fortalt deg at du har en intoleranse overfor enkelte typer sukker (f.eks. laktose), ta kontakt med legen før du bruker denne medisinen.

#### **Plavix inneholder hydrogenert ricinusolje**

Dette kan forårsake urolig mage eller diaré.

### **3. Hvordan du bruker Plavix**

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

Den anbefalte dosen, også for pasienter med hjerte-flimmer (uregelmessig hjerterytme), er én 75 mg tablett Plavix daglig, som skal tas gjennom munnen med eller uten mat, og til samme tid hver dag.



Hvis du har hatt sterke brystmerter (ustabil angina eller hjerteinfarkt), kan legen starte behandlingen med å gi deg 300 mg eller 600 mg Plavix (1 eller 2 tabletter á 300 mg eller 4 eller 8 tabletter á 75 mg) en gang. Deretter er den anbefalte dosen én 75 mg tablett en gang daglig som beskrevet over.

Dersom du har hatt symptomer på slag som går over i løpet av kort tid (også kjent som forbigående iskemisk anfall) eller et iskemisk slag med mild alvorlighetsgrad, kan legen gi deg 300 mg Plavix (1 tablett av 300 mg eller 4 tabletter av 75 mg) som en startdose. Deretter er den anbefalte doseringen én 75 mg tablett Plavix daglig, som beskrevet ovenfor, med acetylsalisylsyre i 3 uker. Legen vil deretter forskrive enten bare Plavix eller bare acetylsalisylsyre.

Du skal ta Plavix så lenge legen skriver det ut til deg.

#### **Dersom du tar for mye av Plavix**

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

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

#### **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

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

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

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

##### **Hvis du får langvarig blødning mens du bruker Plavix**

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

##### **Andre bivirkninger inkluderer:**

Vanlige bivirkninger (kan oppstå hos opptil 1 av 10 personer):

Diaré, magesmerter, fordøyelsesbesvær eller halsbrann.

Mindre vanlige bivirkninger (kan oppstå hos 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 oppstå hos opptil 1 av 1000 personer):

Vertigo, forstørrede bryster hos menn.

Svært sjeldne bivirkninger (kan oppstå hos opptil 1 av 10000 personer):

Gulsott; 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 munnen; hudblærer; hudallergi; sårhet i munnen (stomatitt); lavt blodtrykk; forvirring; hallusinasjoner; leddsmerter; muskelsmerter; forandret opplevelse av hvordan mat smaker eller tap av smakssans.

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

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

### **Melding av bivirkninger**

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

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser  
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 Plavix**

Virkestoff er klopidogrel. Hver tablett inneholder 300 mg klopidogrel (som hydrogensulfat).

Andre innholdsstoffer er (se avsnitt 2 «Plavix inneholder laktose» og «Plavix inneholder hydrogenert ricinusolje»):

- Tablettkjerne: mannitol (E421), hydrogenert ricinusolje, mikrokrystallinsk cellulose, makrogol 6000 og lavsubstituert hydroksypropylcellulose,
- Drasjering: laktose monohydrat (melkesukker), hypromellose (E464), triacetin (E1518), rødt jernoksid (E172) og titandioksid (E171),
- Poleringsmiddel: karnaubavoks.

### **Hvordan Plavix ser ut og innholdet i pakningen**

Plavix 300 mg filmdrasjerte tablett er avlange, rosa og har gravert tallet '300' på den ene siden og '1332' på den andre siden. Plavix leveres i esker av papp med 4x1, 10x1, 30x1 og 100x1 tablett i endose aluminiumsblietter. 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

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

**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-aventis, 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 Winthrop Industrie  
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 hf.  
Sími: +354 535 7000

**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**

Sanofi 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-aventis Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 280 00 00

**Portugal**

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda  
Tel: +351 21 35 89 400

**România**

Sanofi Romania SRL Tel: +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

**Italia**

Sanofi S.r.l.  
Tel: 800 536 389

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Swixx Biopharma SIA  
Tel: +371 6 616 47 50

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  
Tel: +44 (0) 800 035 2525

**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/>, og på nettstedet til [www.felleskatalogen.no](http://www.felleskatalogen.no).