

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/75 mg filmdragerade tabletter.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 75 mg klopidogrel (som vätesulfat) och 75 mg acetylsalicylsyra (ASA).

Hjälpämne med känd effekt:

Varje filmdragerad tablett innehåller 102,6 mg laktos (som laktosmonohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Gula, filmdragerade kapselformade tabletter. Tabletterna är 14,0 mm långa och 6,8 mm breda.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva är indicerat för förebyggande behandling av aterotrombotiska händelser hos vuxna patienter som redan tar både klopidogrel och acetylsalicylsyra (ASA).

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva är en fast läkemedelskombination för fortsatt behandling i fall av:

- Akuta koronara syndrom utan ST-höjning (instabil angina eller icke-Q-vågsinfarkt) inklusive patienter som genomgår stentbehandling efter koronarangioplastik (PCI)
- Akut hjärtinfarkt med ST-höjning hos medicinskt behandlade patienter lämpliga för trombolytisk behandling

För ytterligare information hänvisas till avsnitt 5.1.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Vuxna och äldre

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva ska ges en gång dagligen i dosen 75 mg/75 mg.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva används efter inledande behandling med klopidogrel och ASA givet separat.

- *Akuta koronara syndrom utan ST-höjning* (instabil angina eller icke-Q-vågsinfarkt): Den optimala behandlingstiden har inte fastställts slutgiltigt. Data från kliniska prövningar stödjer användning upp till 12 månader och den maximala fördelen sågs vid 3 månader (se avsnitt 5.1). Om behandling med kombinationen klopidogrel och ASA avbryts, kan patienter ha nytta av fortsatt behandling med ett trombocythämmande läkemedel.
- *Akut hjärtinfarkt med ST-höjning*: Behandlingen ska påbörjas så snart symtomen uppträder och fortsätta i minst fyra veckor. Nyttan av kombinationen klopidogrel och ASA längre än fyra

veckor har inte studerats för denna typ av patienter (se avsnitt 5.1). Om behandling med kombinationen klopido­grel och ASA avbryts, kan patienter ha nytta av fortsatt behandling med ett trombocythämmande läkemedel.

Om en dos glöms bort:

- Inom mindre än 12 timmar efter ordinarie doseringstillfälle: patienterna ska ta dosen omedelbart och sedan ta nästa dos på ordinarie doseringstillfälle.
- Mer än 12 timmar: patienterna ska ta nästa dos vid ordinarie doseringstillfälle och ska inte dubblera dosen.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt av klopido­grel och ASA har inte fastställts för barn och ungdomar under 18 år. Kombinationen klopido­grel och ASA rekommenderas inte till denna population.

Nedsatt njurfunktion

Kombinationen klopido­grel och ASA bör inte användas hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.3). Terapeutisk erfarenhet är begränsad för patienter med mild till måttligt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4). Kombinationen klopido­grel och ASA ska därför användas med försiktighet hos dessa patienter.

Nedsatt leverfunktion

Kombinationen klopido­grel och ASA bör inte användas hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3). Terapeutisk erfarenhet är begränsad för patienter med måttlig leversjukdom som kan ha ökad blödningsbenägenhet (se avsnitt 4.4). Kombinationen klopido­grel och ASA ska därför användas med försiktighet hos dessa patienter.

Administreringssätt

Oral användning.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva kan ges med eller utan föda.

4.3 Kontraindikationer

På grund av förekomsten av båda substanserna av läkemedlet, är Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva kontraindicerat vid:

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 2 eller 6.1.
- Svårt nedsatt leverfunktion.
- Aktiv patologisk blödning som t.ex. peptiskt ulcus eller intrakraniell blödning.

På grund av förekomst av ASA är användning även kontraindicerat vid:

- Överkänslighet mot icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) och vid astma, rinit och näspolyp. Patienter med befintlig mastocytos, hos vilka användning av acetylsalicylsyra kan framkalla allvarliga överkänslighetsreaktioner (inklusive cirkulatorisk kollaps med blodvällning, hypotension, takykardi och kräkning).
- Svårt nedsatt njurfunktion.
- Tredje trimestern av graviditeten (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Blödningar och hematologiska störningar

På grund av risken för blödningar och hematologiska biverkningar, bör bestämning av antalet blodkroppar och/eller annan lämplig undersökning övervägas omedelbart när kliniska symtom som tyder på blödning uppkommer under behandlingen (se avsnitt 4.8). Eftersom klopido­grel och ASA är två trombocythämmande substanser, bör kombinationen klopido­grel och ASA användas med försiktighet hos patienter som kan ha ökad blödningsrisk i samband med trauma, kirurgiska ingrepp eller andra sjukliga tillstånd och för patienter som behandlas med andra NSAID inklusive COX-2-hämmare, heparin, glykoprotein IIb/IIIa-hämmare, selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI)

eller trombolytika. Patienterna bör noggrant följas upp med avseende på tecken på blödning inkluderat ockult blödning, särskilt under de första behandlingsveckorna och/eller efter invasiva hjärtundersökningar eller operationer. På grund av risken för ökad blödning, rekommenderas inte samtidig behandling med kombinationen klopido­grel och ASA och orala trombocythämmande läkemedel (se avsnitt 4.5).

Patienter bör informera läkare och tandläkare om att de använder kombinationen klopido­grel och ASA inför planering av kirurgiska ingrepp och innan nya läkemedel tas i användning. Då elektiva kirurgiska ingrepp övervägs, bör behovet av trombocythämmande läkemedel med två verksamma substanser undersökas och användning av ett trombocythämmande läkemedel med en verksam substans bör övervägas. Om patienterna tillfälligt måste avbryta behandlingen bör kombinationen klopido­grel och ASA sättas ut 7 dagar före operation.

Kombinationen klopido­grel och ASA förlänger blödningstiden och bör användas med försiktighet till patienter med tillstånd som medför ökad blödningsrisk (särskilt gastrointestinala och intraokulära blödningar).

Patienterna bör även informeras att det kan ta längre tid än normalt att stoppa blödning när de använder kombinationen klopido­grel och ASA och att de bör informera sin egen läkare om varje ovanlig blödning (lokalisering eller varaktighet).

Trombotisk Trombocytopen Purpura (TTP)

I mycket sällsynta fall har Trombotisk Trombocytopen Purpura (TTP) rapporterats vid behandling med klopido­grel, ibland kort efter läkemedlets insättande. TTP karakteriseras av trombocytopeni och mikroangiopatisk hemolytisk anemi associerad med antingen neurologiska fynd, njursvikt eller feber. TTP är ett potentiellt dödligt tillstånd som kräver snabbt insättande av behandling inklusive plasmaferes.

Förvärvad hemofili

Förvärvad hemofili har rapporterats efter användning av klopido­grel. I fall av bekräftad isolerad förlängning av aktiverad partiell tromboplastintid (APTT) med eller utan blödning, bör förvärvad hemofili övervägas. Patienter med en bekräftad diagnos av förvärvad hemofili ska handläggas av specialist, och klopido­grel-/ASA-behandlingen bör avbrytas.

Nyligen genomgången transitorisk ischemisk attack eller ischemisk stroke

Hos patienter med nyligen genomgången transitorisk ischemisk attack eller ischemisk stroke med stor risk att drabbas av återkommande ischemiska händelser, har kombinationen av ASA och klopido­grel visat sig öka risken för större blödningar. Kombinationsbehandling ska därför ges med försiktighet i kliniska situationer där kombinationen inte har visat sig vara fördelaktig.

Cytokrom P450 2C19 (CYP2C19)

Farmakogenetik: Hos långsamma CYP2C19-metaboliserare bildar klopido­grel, vid rekommenderade doser, mindre av den aktiva metaboliten av klopido­grel och har mindre effekt på trombocytfunktion. Det finns tester som identifierar patienters CYP2C19-genotyp.

Eftersom klopido­grel metaboliseras till sin aktiva metabolit delvis av CYP2C19, kan läkemedel som hämmar aktiviteten hos detta enzym förväntas resultera i minskade läkemedelsnivåer av klopido­grels aktiva metabolit. Den kliniska relevansen för denna interaktion är oklar. Som en försiktighetsåtgärd bör man avråda från samtidig användning av kraftiga eller måttliga hämmare av CYP2C19 (se avsnitt 4.5 för en lista på CYP2C19-hämmare, se även avsnitt 5.2).

Korsreaktion hos tienopyridiner

Patienter bör utredas angående tidigare överkänslighet mot tienopyridiner (såsom klopido­grel, tiklopidin, prasugrel) eftersom korsreaktioner hos tienopyridiner har rapporterats (se avsnitt 4.8). Tienopyridiner kan orsaka milda till allvarliga allergiska reaktioner såsom utslag, angioödem eller hematologiska korsreaktioner såsom trombocytopeni och neutropeni. Patienter som tidigare har utvecklat en allergisk reaktion och/eller hematologisk reaktion mot en tienopyridin kan ha en ökad risk

att utveckla samma eller annan reaktion mot en annan tienopyridin. Det rekommenderas att följa symtom på överkänslighet hos patienter med känd allergi mot tienopyridiner.

På grund av förekomsten av ASA krävs försiktighet

- Hos patienter med astma eller allergiska reaktioner i anamnesen eftersom det finns risk för överkänslighetsreaktioner
- Hos patienter med gikt eftersom låga doser ASA ökar uratkoncentrationen.
- Hos barn under 18 år finns det ett troligt samband mellan ASA och Reyes syndrom. Reyes syndrom är en mycket sällsynt sjukdom som kan vara dödlig.

Gastrointestinala biverkningar

Kombinationen klopido­grel och ASA bör användas med försiktighet hos patienter med anamnes på peptiskt ulcus eller gastroduodenal blödning eller lindriga övre gastrointestinala symtom, då sådana kan bero på magsår som kan leda till magblödning. Gastrointestinala biverkningar omfattande magsmärtor, halsbränna, illamående, kräkningar och gastrointestinal blödning kan förekomma. Lindriga övre gastrointestinala symtom såsom dyspepsi är vanliga och kan förekomma när som helst under behandlingen. Läkare bör vara uppmärksamma på tecken på gastrointestinal sår­bildning och blödning, även vid frånvaro av tidigare gastrointestinala symtom. Patienterna bör informeras om tecken och symtom på gastrointestinala biverkningar och vilka åtgärder som ska vidtas om de uppkommer (se avsnitt 4.8).

Hjälpämnen

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Orala trombocythämmande läkemedel

På grund av risken för ökad blödning, rekommenderas inte samtidig behandling med kombinationen klopido­grel och ASA och orala trombocythämmande läkemedel (se avsnitt 4.4). Även om administrering av klopido­grel 75 mg/dag inte ändrade S-warfarins eller INR (International Normalised Ratio) hos patienter som erhö­ll långtidsbehandling med warfarin, ökar samtidig administrering av klopido­grel och warfarin blödningsrisken på grund av oberoende effekter på hemostasen.

Glykoprotein IIb/IIIa-hämmare

Kombinationen klopido­grel och ASA bör användas med försiktighet hos patienter samtidigt behandlas med glykoprotein IIb/IIIa-hämmare (se avsnitt 4.4).

Heparin

I en klinisk prövning på friska försökspersoner medförde klopido­grel inte att heparindosen behövde ändras eller att effekten av heparin på koagulationen påverkades. Samtidig administrering av heparin hade ingen effekt på hämning av trombocytaggregation inducerad av klopido­grel. En farmakodynamisk interaktion mellan kombinationen klopido­grel/ASA och heparin är möjlig, med ökad blödningsrisk som följd. Försiktighet bör därför iakttas vid samtidig behandling (se avsnitt 4.4).

Trombolytika

Säkerheten vid samtidig administrering av klopido­grel, fibrin eller icke-fibrin specifika trombolytiska medel och hepariner undersöktes hos patienter med akut hjärtinfarkt. Frekvensen av kliniskt signifikant blödning var jämförbar med vad som ses när trombolytiska medel och heparin ges samtidigt med ASA (se avsnitt 4.8). Säkerhet av samtidig behandling med kombinationen klopido­grel och ASA och andra trombolytika har inte fastställts formellt och försiktighet bör iakttas vid samtidig behandling (se avsnitt 4.4).

NSAID

I en klinisk prövning på friska försökspersoner ökade ockult gastrointestinal blodförlust vid samtidig administrering av klopido­grel och naproxen. Samtidig användning av NSAID inklusive COX-2-hämmare rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.4).

Experimentella data antyder att ibuprofen kan hämma effekten av låg dos aspirin på trombocyttaggregation när de ges samtidigt. Begränsningen i dessa data samt osäkerheten när det gäller extrapolering av *ex vivo* data till den kliniska situationen antyder dock att inga säkra slutsatser kan dras från regelbunden användning av ibuprofen och ingen kliniskt relevant effekt är troligt vid tillfällig användning av ibuprofen (se avsnitt 5.1).

SSRI

Eftersom SSRI påverkar trombocytaktivering och ökar risken för blödning, så bör samtidig intag av SSRI och klopido­grel därför ske med försiktighet.

Annan samtidig behandling med klopido­grel

Eftersom klopido­grel metaboliseras till sin aktiva metabolit delvis av CYP2C19 kan läkemedel som hämmar aktiviteten hos detta enzym förväntas leda till minskade läkemedelsnivåer av klopido­grels aktiva metabolit. Den kliniska relevansen för denna interaktion är oklar. Som en försiktighetsåtgärd bör man avråda från samtidig användning av kraftiga eller måttliga hämmare av CYP2C19 (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Läkemedel som hämmar CYP2C19 innefattar omeprazol och esomeprazol, fluvoxamin, fluoxetin, moklobemid, vorikonazol, flukonazol, ticlopidin, ciprofloxacin, cimetidin, karbamazepin, oxkarbazepin och kloramfenikol.

Protonpumpshämmare

Omeprazol 80 mg en gång dagligen administrerat antingen samtidigt med klopido­grel eller med 12 timmars mellanrum minskade exponeringen av aktiv metabolit med 45% (laddningsdos) och 40% (underhållsdos). Minskningen var kopplad till 39% (laddningsdos) och 21% (underhållsdos) minskning i trombocyttaggregationshämmning. Esomeprazol förväntas ge en liknande interaktion med klopido­grel.

Motsägelsefulla data angående den kliniska relevansen av denna farmakodynamiska och farmakokinetiska interaktion när det gäller större kardiovaskulära händelser har rapporterats både från observations och kliniska studier. Som en försiktighetsåtgärd bör man avråda från samtidig användning av omeprazol eller esomeprazol (se avsnitt 4.4).

Mindre uttalad minskning i metabolitexponering har observerats med pantoprazol eller lansoprazol.

Plasmakoncentrationen av aktiv metabolit minskade med 20% (laddningsdos) och 14% (underhållsdos) vid samtidig behandling med pantoprazol 80 mg en gång dagligen. Detta var kopplat till en minskning av den genomsnittliga trombocyttaggregationshämmningen med 15% respektive 11%. Dessa resultat tyder på att klopido­grel kan administreras med pantoprazol.

Det finns ingen evidens för att andra läkemedel som minskar magsyra såsom H₂-blockerare (förutom cimetidin som är en CYP2C19-hämmare) eller antacida skulle interferera med klopido­grels trombocyttaggregationshämmande aktivitet.

Andra läkemedel: Ett antal andra kliniska prövningar har genomförts med klopido­grel och andra läkemedel givna samtidigt för att undersöka risken för farmakodynamiska och farmakokinetiska interaktioner. Inga kliniskt signifikanta farmakodynamiska interaktioner observerades när klopido­grel användes samtidigt med atenolol, nifedipin eller både atenolol och nifedipin. Dessutom påverkades inte den farmakodynamiska aktiviteten av klopido­grel vid samtidig intag av fenobarbital eller östrogen.

Farmakokinetiken hos digoxin eller teofyllin ändrades inte vid samtidig tillförsel av klopido­grel. Antacida påverkade inte absorptionen av klopido­grel.

Data från CAPRIE-studien visar att fenytoin och tolbutamid som metaboliseras av CYP2C9 kan ges tillsammans med klopido­grel utan säkerhetsproblem.

Annan samtidig behandling med ASA

Interaktioner med följande läkemedel har rapporterats med ASA:

Medel som ökar utsöndringen av urat (benzbromaron, probenacid, sulfinpyrazon)

Försiktighet krävs då ASA kan hämma effekten av uratutsöndringsökande medel genom kompetitiv eliminering av urinsyra.

Metotrexat

På grund av förekomst av ASA bör metotrexat (doser högre än 20 mg/vecka) användas med försiktighet med kombinationen klopido­grel och ASA då det kan hämma renalt clearance av metotrexat, vilket kan leda till benmärgstoxicitet.

Andra interaktioner med ASA

Interaktioner med följande läkemedel med högre (antiinflammatoriska) doser av ASA har också rapporterats: Angiotensin converting enzyme (ACE)-hämmare, acetazolamid, antiepileptika (fenytoin och valproinsyra), betablockerare, diuretika och perorala antidiabetika.

Andra interaktioner med klopido­grel och ASA

Över 30 000 patienter har ingått i kliniska prövningar med klopido­grel plus ASA med underhållsdos lägre eller lika med 325 mg, och dessa patienter fick en mängd olika läkemedel samtidigt inklusive diuretika, betablockerare, ACE-hämmare, kalciumantagonister, kolesterolsänkare, kranskärlsutvidgande läkemedel, antidiabetika (inkluderat insulin), antiepileptika och GPIIb/IIIa-hämmare utan några tecken på kliniskt signifikanta ogynnsamma interaktioner.

Förutom den specifika informationen om läkemedelsinteraktioner beskrivna ovan, har interaktionsstudier inte utförts med kombinationen klopido­grel och ASA och en del läkemedel som vanligen ges till patienter med aterotrombotisk sjukdom.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Data saknas från behandling av gravida kvinnor med kombinationen klopido­grel och ASA. Kombinationen klopido­grel och ASA ska användas under graviditetens första två trimestrar endast då tillståndet kräver att det är absolut nödvändigt att kvinnan behandlas med klopido­grel/ASA.

På grund av förekomst av ASA är kombinationen klopido­grel/ASA kontraindicerat under graviditetens tredje trimester.

Klopido­grel:

Eftersom data saknas från behandling under graviditet, bör man som en försiktighetsåtgärd undvika att använda klopido­grel under graviditet.

Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel (se avsnitt 5.3).

ASA:

Låga doser (upp till 100 mg/dag):

Kliniska studier tyder på att doser upp till 100 mg/dag för restriktiv obstetrisk användning, vilket kräver särskild övervakning, verkar vara säkert.

Doser 100-500 mg/dag:

Det finns inte tillräcklig klinisk erfarenhet angående användning av doser över 100 mg/dag upp till 500 mg/dag. Rekommendationerna nedan för doser 500 mg/dag och högre gäller därför även för detta dosintervall.

Doser 500 mg/dag och högre:

Hämning av prostaglandinsyntesen kan påverka graviditeten och/eller embryo/fosterutveckling negativt. Data från epidemiologiska studier tyder på en ökad risk för missfall och missbildningar på hjärta och bukvägg (gastroschisis) efter användning av hämmare av prostaglandinsyntesen vid tidig graviditet. Absolut risk för kardiovaskulär missbildning ökade från mindre än 1% upp till ungefär 1,5%. Risken tros öka med dos och längd på behandlingen. Hos djur har administrering av en prostaglandinhämmare visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Acetylsalicylsyra bör endast användas då det är absolut nödvändigt upp till 24:e amenorréveckan (5:e graviditetsmånaden). Om acetylsalicylsyra används av kvinnor som försöker bli gravida eller upp till 24:e amenorréveckan (5:e graviditetsmånaden) bör dosen hållas så låg som möjligt och längden på behandlingen så kort som möjligt.

Från början av den sjätte graviditetsmånaden kan alla prostaglandinhämmare exponera:

- fostret för:
 - kardiopulmonell toxicitet (med för tidig stängning av ductus arteriosus och pulmonell hypertension)
 - renal dysfunktion, vilket kan leda till njursvikt med oligo-hydroamnios.
- modern och barnet, i slutet av graviditeten, för:
 - möjlig förlängning av blödningstiden, en anti-aggregationseffekt som kan uppstå även vid låga doser
 - hämning av kontraktioner i livmodern vilket kan resultera i försenad eller förlängd förlossning.

Amning

Det är okänt om klopido­grel utsöndras i human bröstmjölk. Djurstudier har visat utsöndring av klopido­grel i bröstmjölk. Amning bör avbrytas under behandling med kombinationen klopido­grel och ASA.

Fertilitet

Det finns inga fertilitetsdata med kombinationen klopido­grel och ASA. Klopido­grel påverkade inte fertiliteten i djurstudier. Det är okänt om ASA påverkar fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Kombinationen klopido­grel och ASA har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Klopido­grel har utvärderats säkerhetsmässigt på över 42 000 patienter som deltagit i kliniska studier, inklusive över 30 000 patienter behandlade med klopido­grel plus ASA och över 9 000 patienter som har behandlats 1 år eller längre. De kliniskt relevanta biverkningarna som observerats i fyra stora dubbelblinda studier, CAPRIE- (en studie som jämförde bara klopido­grel mot ASA) och CURE-, CLARITY- och COMMIT-studierna (studier som jämförde klopido­grel plus ASA mot bara ASA), presenteras nedan. Klopido­grel 75 mg/dag var jämförbart med ASA 325 mg/dag i CAPRIE oberoende av ålder, kön och ras. Utöver erfarenhet från kliniska studier så har biverkningar även spontanrapporterats.

Blödning är den vanligaste biverkningen som rapporterats både i kliniska studier och i klinisk praxis där det främst har rapporterats under den första behandlingsmånaden.

Hos patienter som behandlades med antingen klopido­grel eller ASA i CAPRIE, var den totala incidensen av blödning 9,3%. Incidensen av allvarliga fall var liknande för klopido­grel och ASA.

I CURE förekom det ingen ökning av större blödningar för klopido­grel plus ASA inom 7 dagar efter bypassoperation i hjärtats kranskärl hos patienter som avslutade behandlingen mer än fem dagar före det kirurgiska ingreppet. Blödningsfrekvensen för patienter som stod kvar på behandlingen under fem dagar före bypassoperationen var 9,6% för klopido­grel plus ASA och 6,3% för enbart ASA.

I CLARITY noterades en ökning av blödningar generellt i gruppen klopido­grel plus ASA jämfört med gruppen som endast tog ASA. Ökningen av allvarliga blödningar var liknande mellan grupperna. Detta var konsistent mellan subgrupper av patienter definierade utifrån baslinjedata, typ av fibrinolytika eller heparinbehandling.

I COMMIT var den totala frekvensen av större icke-cerebrala blödningar eller cerebrala blödningar låg och lika i båda grupperna.

Lista med biverkningar i tabellform

Biverkningar som inträffade med bara klopido­grel, med bara ASA eller med klopido­grel i kombination med ASA antingen under kliniska prövningar eller som spontanrapporterades redovisas i tabell nedan. Frekvensen definieras enligt följande: vanlig (>1/100, <1/10); mindre vanlig (>1/1 000, <1/100); sällsynt (>1/10 000, <1/1 000); mycket sällsynt (<1/10 000), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje organsystem efter fallande allvarlighetsgrad.

Organsystem	Vanlig	Mindre vanlig	Sällsynt	Mycket sällsynt eller ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet		Trombocytopeni, leukopeni, eosinofili	Neutropeni, inklusive allvarlig neutropeni	Trombotisk trombocytopen purpura (TTP) (se avsnitt 4.4), aplastisk anemi, pancytopeni, agranulocytos, allvarlig trombocytopeni, granulocytopeni, anemi, förvärvad hemofili A
Immunsystemet				Anafylaktisk chock*, serumsjuka, anafylaktoida reaktioner, försämring av allergiska symtom på matallergi*, korsreaktiv läkemedelsöverkänslighet hos tienopyridiner (såsom tiklopidin, prasugrel) (se avsnitt 4.4)**.
Metabolism och nutrition				Hypoglykemi*, gikt* (se avsnitt 4.4)
Psykiska störningar				Hallucinationer, konfusion
Centrala och perifera nervsystemet		Intrakraniell blödning (vissa fall rapporterades med dödlig utgång), huvudvärk, parestesier,		Smakförändringar

Organsystem	Vanlig	Mindre vanlig	Sällsynt	Mycket sällsynt eller ingen känd frekvens
		svindel		
Ögon		Ögonblödning (konjunktival, okulär, retinal)		
Öron och balansorgan			Vertigo	Hörselbortfall* eller tinnitus*
Blodkär	Hematom			Allvarlig blödning, blödning i operationssår, vaskulit, hypotension
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Epistaxis			Blödning i luftvägarna (blodiga upphostningar, blödning i lungan), bronkospasm, interstitiell pneumonit, icke-kardiogent pulmonellt ödem vid kronisk användning och vid överkänslighetsreaktion av acetylsalicylsyra*, eosinofil pneumonit
Magtarmkanalen	Gastrointestinal blödning, diarré, buksmärta, dyspepsi	Ventrikel- och duodenalsår, gastrit, kräkning, illamående, förstoppning, flatulens	Retroperitoneal blödning	Gastrointestinal och retroperitoneal blödning med dödlig utgång, pankreatit, gastroduodenalt sår/perforering*, kolit (inklusive ulcerös eller lymfocytär kolit), övre gastro-intestinala symtom* såsom gastralgi (se avsnitt 4.4). Övre gastrointestinala störningar (esofagit, esofagussårbildning, perforering, erosiv gastrit, erosiv duodenit; gastroduodenalt sår/perforering)*; nedre gastrointestinala störningar (små [jejunum och ileum] och stora [kolon och rektum] magsår, kolit och intestinal perforering)*; övre gastrointestinala symtom* såsom gastralgi (se avsnitt 4.4); dessa ASA-relaterade gastrointestinala reaktioner kan eller kan inte ha samband med blödning och kan inträffa vid alla doser av acetylsalicylsyra och hos

Organsystem	Vanlig	Mindre vanlig	Sällsynt	Mycket sällsynt eller ingen känd frekvens
				patienter med eller utan varningssymtom eller tidigare allvarliga gastrointestinala biverkningar*. Kolit (inklusive ulcerös eller lymfocytär kolit)
Lever och gallvägar				Akut leversvikt, leverskada, framförallt hepatocellulär*, hepatit, förhöjning av leverenzym*, patologiska leverfunktionsvärden
Hud och subkutan vävnad	Blåmärken	Hudutslag, klåda, hudblödning (purpura)		Bullös dermatit (toxisk epidermal nekrolys, Stevens Johnsons syndrom, erythema multiforme), angioödem, läkemedelsinducerat överkänslighetssyndrom, läkemedelsutslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), erytematösa eller exfoliativa utslag, urtikaria, eksem, lichen planus
Sjukdomar i muskuloskeletala systemet och bindväven				Muskuloskeletal blödning (hemartros), artrit, atralgi, myalgi
Njurar och urinvägar		Hematuri		Akut nedsatt njurfunktion (speciellt hos patienter med redan nedsatt njurfunktion, hjärtinkompensation, nefritsyndrom eller samtidig behandling med diuretika)*, glomerulonefrit, kreatininstegring
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Blödning vid injektionsstället			Feber
Undersökningar		Ökad blödningstid, minskning av neutrofiler, minskning av blodplättar		

* Information rapporterat i publicerad information för ASA med ingen känd frekvens.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Det finns ingen information angående överdosering med kombinationen klopido­grel och ASA.

Klopido­grel: Överdoser­ing efter administrering av klopido­grel kan leda till förlängd blödnings­tid och efterföljande blödnings­komplikationer. Lämplig behandling bör övervägas om blödnin­gar observeras. Ingen antidot till klopido­grel är känd. Om snabb korrigering av den förlängda blödnings­tiden krävs, kan trombocytt­transfusion motverka effekterna av klopido­grel.

ASA: Följande symtom är förknippade med måttlig förgiftning: yrsel, huvudvärk, tinnitus, förvirring och gastrointestinala symtom (illamående, kräkningar och magsmärtor).

Vid allvarlig förgiftning uppstår allvarliga rubbningar i syra-basbalansen. Initial hyperventilation leder till respiratorisk alkalos. Respiratorisk acidosis uppkommer därefter som ett resultat av suppressiv effekt på respirationscentrum. En metabolisk acidosis uppkommer också på grund av närvaro av salicylater. Eftersom barn och spädbarn ofta bara ses vid sent skede av förgiftning har de vanligtvis redan nått acidosisstadiet.

Följande symtom kan också uppkomma: hypertermi och svettning, vilket leder till dehydrering, rastlöshet, krampanfall, hallucinationer och hypoglykemi. Nedtryckning av nervsystemet kan leda till koma, kardiovaskulär kollaps och respirationsstillestånd. Dödlig dos av acetylsalicylsyra är 25-30 g. Plasmakoncentrationer av salicylat över 300 mg/l (1,67 mmol/l) tyder på förgiftning.

Icke-kardiogent pulmonellt ödem kan inträffa vid akut och kronisk överdos av acetylsalicylsyra (se avsnitt 4.8).

Om en toxisk dos har intagits är sjukhusinläggning nödvändig. Vid måttlig förgiftning kan försök göras att framkalla kräkning, om det misslyckas är magsköljning indicerad. Aktivt kol (absorberande) och natriumsulfat (laxativ) administreras sedan. Alkalisering av urinen (250 mmol natriumbikarbonat i 3 timmar) under övervakning av urin pH är indicerad. Hemodialys föredras som behandling av allvarlig förgiftning. Andra symtom på förgiftning behandlas symtomatiskt.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Trombocytaggregationshämmande medel exklusive heparin, ATC-kod: B01AC30.

Verkningsmekanism

Klopido­grel är en prodrug, och en av dess metaboliter är en trombocytaggregationshämmare. Klopido­grel måste metaboliseras av CYP450-­enzymer för att bilda den aktiva metabolit som häm­mar trombocytaggregation. Klopido­grels aktiva metabolit häm­mar selektivt bindningen av adenosindifosfat (ADP) till dess trombocyt-P2Y12-receptor och efterföljande ADP-medierad aktivering av glykoprotein GPIIb/IIIa-komplex, och häm­mar därigenom trombocytaggregation. Eftersom bindningen är irreversibel påverkas exponerade trombocyter för resten av sin livslängd (ungefär 7-10 dagar) och återhämtning av normal trombocytfunktion sker med en hastighet som

motsvarar trombocytomsättningen. Trombocyttaggregation som inducerats av andra agonister än ADP hämmas också genom blockering av amplifieringen av trombocyttaggregering av frisatt ADP.

Eftersom den aktiva metaboliten bildas av CYP450-enzym, av vilka några är polymorfa eller hämmas av andra läkemedel, kommer inte alla patienter att erhålla adekvat trombocyttaggregationshämning.

Farmakodynamisk effekt

Upprepade doser om klopido-rel 75 mg per dag resulterade i en väsentlig hämning av ADP-inducerad trombocyttaggregation från första dagen: denna ökade progressivt och steady state uppnåddes mellan dag 3 och dag 7. Vid steady state var den observerade graden av hämning med en dos om 75 mg per dag mellan 40% och 60%. Trombocyttaggregation och blödningstid återvände gradvis till utgångsvärdena, vanligtvis inom 5 dagar efter utsättande av behandlingen.

Acetylsalicylsyra hämmar trombocyttaggregation genom irreversibel hämning av prostaglandin cyklooxygenas och hämmar på detta sätt bildningen av tromboxan A₂, en hämmare av trombocyttaggregation och vasokonstriktion. Denna effekt sitter i trombocyten hela livscykel.

Experimentella data antyder att ibuprofen kan hämma effekten av låg dos aspirin på trombocyttaggregation när de ges samtidigt. I en studie där en enkel dos ibuprofen 400 mg togs inom 8 timmar före eller 30 minuter efter aspirindos med omedelbar frisättning (81 mg), inträffade en minskad effekt av ASA på tromboxanbildning eller trombocyttaggregation. Begränsningen i dessa data samt osäkerheten när det gäller extrapolering av *ex vivo* data till den kliniska situationen antyder dock att inga säkra slutsatser kan dras från regelbunden användning av ibuprofen och ingen kliniskt relevant effekt är troligt vid tillfällig användning av ibuprofen.

Klinisk effekt och säkerhet

Säkerhet och effekt av klopido-rel plus ASA har utvärderats i tre dubbelblinda studier med över 61 900 patienter: CURE-, CLARITY- OCH COMMIT-studierna, där man jämförde klopido-rel plus ASA mot endast ASA, båda medlen givna i kombination med övrig standardbehandling.

I CURE-studien inkluderades 12 562 patienter med akuta koronara syndrom utan ST-höjning (instabil angina eller icke-Q-vågsinfarkt), och som kom in inom 24 timmar efter den allra senaste episoden av bröstsmärta eller symptom förenliga med ischemi. Det krävdes att patienterna antingen hade EKG förändringar förenliga med nyligen uppkommen ischemi eller förhöjda nivåer av hjärtenzymer eller troponin I eller T som var minst två gånger högre än den övre gränsen för normalt värde. Patienterna randomiserades till klopido-rel (300 mg laddningsdos följt av 75 mg/dag, N=6 259) plus ASA (75-325 mg en gång dagligen) eller endast ASA (N=6 303), (75-325 mg en gång dagligen) och annan standardbehandling. Patienterna behandlades i upp till ett år. I CURE fick 823 (6,6%) patienter samtidig behandling med GPIIb/IIIa receptorchämmare. Heparin administrerades till mer än 90% av patienterna och den relativa frekvensen blödningar mellan klopido-rel plus ASA och endast ASA påverkades inte signifikant av samtidig heparinbehandling.

Antalet patienter med primär endpoint [kardiovaskulär död, hjärtinfarkt, eller stroke] var 582 (9,3%) i klopido-rel plus ASA gruppen och 719 (11,4%) i ASA gruppen, en 20%-ig relativ riskreduktion (95% CI av 10%-28%; p=0,00009) för klopido-rel plus ASA gruppen [17% relativ riskreduktion när patienterna behandlades konservativt, 29% när de genomgick perkutan transluminal koronar angioplastik (PTCA) med eller utan stent och 10% när de genomgick koronar bypass kirurgi (CABG)]. Nya kardiovaskulära händelser (primär endpoint) förhindrades, med en relativ riskreduktion på 22% (CI: 8,6, 33,4), 32% (CI: 12,8, 46,4), 4% (CI: -26,9, 26,7), 6% (CI: -33,5, 34,3) och 14% (CI: -31,6, 44,2) under studiens intervall på respektive 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 och 9-12 månader. Efter 3 månaders behandling blev den observerade fördelen således inte ytterligare förbättrad i klopido-rel plus ASA gruppen, däremot kvarstod risken för blödning (se avsnitt 4.4).

Användningen av klopido­grel i CURE associerades med en minskning av behovet av trombolytisk behandling (RRR = 43,3%; CI: 24,3%, 57,5%) och GPIIb/IIIa hämmare (RRR = 18,2%; CI: 6,5%, 28,3%).

Antalet patienter med co-primär endpoint (kardiovaskulär död, hjärtinfarkt, stroke eller refraktär ischemi) var 1 035 (16,5%) i klopido­grel plus ASA gruppen och 1187 (18,8%) i ASA gruppen, en 14% relativ riskreduktion (95% CI av 6%-21%, $p=0,00005$) för klopido­grel plus ASA gruppen. Denna fördel kan huvudsakligen tillskrivas den statistiskt signifikanta reduktionen av förekomsten av hjärtinfarkt [287 (4,6%) i klopido­grel plus ASA gruppen och 363 (5,8%) i ASA gruppen]. Det sågs ingen effekt på förekomsten av återinläggning på sjukhus pga instabil angina.

Resultaten från populationer med olika karakteristika (t.ex. instabil angina eller icke-Q-vågsinfarkt, låg- till högrisknivåer, diabetes, revaskulariseringsbehov, ålder, kön, etc.) stämde överens med resultaten från den primära analysen. I en post-hoc analys hos 2 172 patienter (17% av den totala CURE-populationen) som stentbehandlades (Stent-CURE), fann man att klopido­grel jämfört med placebo uppvisade en signifikant relativ riskreduktion på 26,2% till förmån för klopido­grel för co-primär endpoint (kardiovaskulär död, hjärtinfarkt, stroke) och också en signifikant relativ riskreduktion på 23,9% för andra co-primära endpoint (kardiovaskulär död, hjärtinfarkt, stroke eller refraktär ischemi). Dessutom påvisade inte säkerhetsprofilen för klopido­grel i denna subgrupp av patienter några särskilda risker. Resultaten från denna subgruppsanalys är därför i linje med de allmänna studieresultaten.

Säkerhet och effekt av klopido­grel hos patienter med akut hjärtinfarkt med ST-höjning har utvärderats i två randomiserade, placebokontrollerade, dubbelblinda studier, CLARITY och COMMIT.

CLARITY-studien inkluderade 3 491 patienter som kom in inom 12 timmar efter att hjärtinfarkt med ST-höjning började och som planerades att få trombolytisk behandling. Patienterna fick klopido­grel (300 mg laddningsdos, följt av 75 mg/dag, $n=1\,752$) plus ASA eller endast ASA ($n=1\,739$), (150-325 mg som en laddningsdos, följt av 75-162 mg/dag), ett fibrinolytiskt medel och heparin om nödvändigt. Patienterna följdes i 30 dagar. Primär endpoint var en sammansatt endpoint av förekomst av en ockluderad infarktrelaterad artär på angiogrammet före utskrivning eller död eller förnyad hjärtinfarkt före coronarangiografi. För patienter som inte genomgick angiografi var primär endpoint död eller återkommande hjärtinfarkt före dag 8 eller före utskrivning från sjukhus. Patientpopulationen inkluderade 19,7% kvinnor och 29,2% patienter ≥ 65 år. Totalt 99,7% av patienterna fick fibrinolytika (fibrin specifika: 68,7%, icke-fibrin specifika: 31,1%), 89,5% heparin, 78,7% beta-blockerare, 54,7% ACE-hämmare och 63% statiner.

Femton procent (15,0%) av patienterna i klopido­grel plus ASA gruppen och 21,7% i gruppen behandlade endast med ASA nådde primär endpoint, vilket motsvarade en absolut reduktion på 6,7% och 36% relativ reduktion till fördel för klopido­grel (95% CI: 24, 47%, $p<0,001$), huvudsakligen relaterat till en minskning av ockluderade infarktrelaterade artärer. Denna fördel var konsekvent mellan alla fördefinierade subgrupper inkluderande patientålder och kön, infarktens läge och typ av fibrinolytika som använts eller om heparin använts.

COMMIT-studien, med 2x2 faktoriell design, inkluderade 45 852 patienter som kom in inom 24 timmar efter att symtom för misstänkt hjärtinfarkt uppträtt med överensstämmande EKG-avvikelser (t.ex. ST-höjning, ST-sänkning eller vänster grenblock). Patienter fick klopido­grel (75 mg/dag, $n=22\,961$) plus ASA (162 mg/dag) eller endast ASA (162 mg/dag) ($n=22\,891$) i 28 dagar eller tills utskrivning från sjukhus. Primära endpoints var död oavsett orsak och det första uppträdandet av ny hjärtinfarkt, stroke eller död. Populationen inkluderade 27,8% kvinnor, 58,4% patienter ≥ 60 år (26% ≥ 70 år) och 54,5% patienter som fick fibrinolytika.

Klopido­grel plus ASA reducerade signifikant den relativa risken för död oavsett orsak med 7% ($p=0,029$) och den relativa risken för kombinationen re-infarkt, stroke eller död med 9% ($p=0,002$), motsvarande en absolut riskreduktion på 0,5% respektive 0,9%. Denna fördel var konsekvent oavsett ålder, kön, med eller utan fibrinolytika och observerades så tidigt som efter 24 timmar.

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för kombinationen klopido­grel och ASA för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av koronar ateroskleros (se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Klopido­grel:

Absorption

Efter enkel och upprepad oral dosering om 75 mg/dag absorberas klopido­grel snabbt. Maximala plasmakoncentrationer av oförändrat klopido­grel (ungefär 2,2-2,5 ng/ml efter en enkel 75 mg oral dos) inträffade i medeltal ungefär 45 minuter efter dosering. Absorptionen är minst 50%, baserad på i urinen utsöndrade klopido­grelmetaboliter.

Distribution

Klopido­grel och den cirkulerande (inaktiva) huvudmetaboliten binds reversibelt *in vitro* till humana plasmaproteiner (98% respektive 94%). Bindningen är ej mättnadsbar *in vitro* inom ett brett koncentrationsområde.

Metabolism

Klopido­grel metaboliseras extensivt i levern. *In vitro* och *in vivo* metaboliseras klopido­grel enligt två metabola huvudvägar: en medierad av esteraser vilken leder till hydrolys till dess inaktiva karboxylsyrederivat (85% av cirkulerande metaboliter), och en medierad av multipla cytochrom P450. Klopido­grel metaboliseras först till en 2-oxo-klopido­grel intermediärmetabolit. Efterföljande metabolism av 2-oxo-klopido­grel intermediärmetaboliten resulterar i bildning av den aktiva metaboliten; ett thiol-derivat av klopido­grel. *In vitro* medieras den här vägen av CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 och CYP2B6. Den aktiva thiol-metaboliten som har isolerats *in vitro*, binder snabbt och irreversibelt till trombocytreceptorer, därigenom hämmande trombocytaggregation.

C_{max} för den aktiva metaboliten är dubbelt så hög efter en singeldos på 300 mg klopido­grel (laddningsdos) som efter fyra dagar av 75 mg som underhållsdos. C_{max} inträffar ca 30 till 60 minuter efter dosering.

Eliminering

Efter en oral dos av ^{14}C -märkt klopido­grel till människa utsöndrades ungefär 50% i urinen och ungefär 46% i faeces under loppet av ett 120-timmars intervall efter intag. Efter en enkel oral dos på 75 mg har klopido­grel en halveringstid på ca 6 timmar. Halveringstiden för elimination av den cirkulerande (inaktiva) huvudmetaboliten var 8 timmar efter enstaka doser och upprepad tillförsel.

Farmakogenetik

CYP2C19 är involverat i bildningen av både den aktiva metaboliten och 2-oxo-klopido­grel intermediärmetaboliten. Farmakokinetik och trombocythämmande effekt hos den aktiva metaboliten av klopido­grel, mätt genom *ex vivo* trombocytaggregationstester, skiljer sig med avseende på CYP2C19-genotyp.

CYP2C19*1-allelen korresponderar med fullt funktionell metabolism medan CYP2C19*2- och CYP2C19*3-allelerna korresponderar med icke-funktionell metabolism. CYP2C19*2- och CYP2C19*3-allelerna svarar för majoriteten av alleler kopplade till reducerad funktion hos kaukasiska (85%) och asiatiska (99%) långsamma metaboliserare. Andra alleler förknippade med frånvaro av eller minskad metabolism är mindre frekventa och inkluderar CYP2C19*4, *5, *6, *7, och *8. En patient som är en långsam metaboliserare har två alleler som ger avsaknad av funktion som definierat ovan. Publicerade frekvenser för genotyperna långsamma CYP2C19-metaboliserare är ungefär 2% hos kaukasier, 4% hos svarta och 14% hos kineser. Tester finns tillgängliga för bestämning av en patients CYP2C19-genotyp.

En cross-over studie med 40 friska individer, 10 av varje av de fyra CYP2C19 metabolismgrupperna (ultrarapida, extensiva, intermediära och långsamma), utvärderade farmakokinetik och trombocythämmande svar vid användning av 300 mg följt av 75 mg/dag och 600 mg följt av 150 mg/dag, alla i totalt 5 dagar (steady state). Ingen påtaglig skillnad i exponering av aktiv metabolit och medelvärde för trombocytaggregationshämning observerades mellan ultrarapida, extensiva och intermediära metaboliserare. Hos långsamma metaboliserare minskade exponeringen för aktiv metabolit med 63-71% jämfört med extensiva metaboliserare. Efter 300 mg/75 mg dosregimen minskade det trombocythämmande svaret hos långsamma metaboliserare med medelvärden för trombocytaggregationshämning (5 μ M ADP) på 24 % (24 timmar) och 37% (dag 5) jämfört med medelvärden för trombocytaggregationshämning på 39% (24 timmar) och 58% (dag 5) hos extensiva metaboliserare och 37% (24 timmar) och 60 % (dag 5) hos intermediära metaboliserare. När långsamma metaboliserare fick 600 mg/150 mg regimen var exponeringen för aktiv metabolit större än med 300 mg/75 mg regimen. Medelvärden för trombocytaggregationshämning var dessutom 32% (24 timmar) och 58% (dag 5), vilket var större än hos långsamma metaboliserare som fick 300 mg/75 mg regimen och var liknande övriga CYP2C19 metabolismgrupper som fick 300 mg/75 mg regimen. En lämplig dosregim för denna patientpopulation har inte fastställts i kliniska studier.

I linje med resultaten ovan har metaanalyser av 6 studier med 335 klopido­grelbehandlade individer vid steady state visat att exponering för aktiv metabolit minskade med 28% för intermediära metaboliserare och 72% för långsamma metaboliserare medan trombocytaggregationshämning (5 μ M ADP) minskade med skillnader i medelvärde för trombocytaggregationshämning på 5,9% respektive 21,4% jämfört med extensiva metaboliserare.

Den kliniska betydelsen av CYP2C19 genotyp hos patienter som behandlas med klopido­grel har inte utvärderats i prospektiva, randomiserade, kontrollerade prövningar. Det har dock gjorts flertalet retrospektiva analyser för att utvärdera denna effekt i patienter behandlade med klopido­grel för vilka det finns genotypningsresultat: CURE (n=2 721), CHARISMA (n=2 428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1 477), ACTIVE-A (n=601) samt ett antal publicerade kohortstudier.

I TRITON-TIMI 38 och 3 av kohortstudierna (Collet, Sibbing, Giusti) hade den sammanlagda gruppen av patienter med antingen intermediär eller långsam metabolismstatus en högre frekvens av kardiovaskulära händelser (död, hjärtinfarkt och stroke) eller stent-trombos jämfört med extensiva metaboliserare.

I CHARISMA och en kohortstudie (Simon) observerades en ökad händelsefrekvens endast hos långsamma metaboliserare jämfört med extensiva metaboliserare.

I CURE, CLARITY, ACTIVE-A och en kohortstudie (Trenk) observerades ingen ökning i händelsefrekvens baserat på metabolismstatus.

Ingen av dess analyser var av en tillräcklig storlek för att upptäcka skillnader i utfall hos långsamma metaboliserare.

Särskilda patientgrupper

Farmakokinetiken hos klopido­grels aktiva metabolit är inte känd i dessa särskilda patientgrupper.

Nedsatt njurfunktion

Efter upprepade doser av 75 mg klopido­grel per dag hos försökspersoner med svår njursjukdom (kreatinin clearance från 5-15 ml/min) var hämning av ADP-inducerad trombocytaggregation lägre (25%) än den som observerades hos friska försökspersoner, ökning av blödningstiden var dock densamma som den som observerats hos friska försökspersoner som fick 75 mg klopido­grel/dag. Dessutom var den kliniska toleransen god hos samtliga patienter.

Nedsatt leverfunktion

Efter upprepade doser av 75 mg klopido­grel per dag i 10 dagar hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion, var hämningen av ADP-inducerad trombocytaggregation liknande som den som

observerats hos friska individer. Medelförlängningen av blödningsstid var också likartad i de två grupperna.

Ras

Prevalensen av CYP2C19 alleler som resulterar i intermediär och långsam metabolism skiljer sig beroende på ras/etnicitet (se Farmakogenetik). Från litteraturen finns begränsade data hos asiatiska populationer tillgängliga för att utvärdera den kliniska betydelsen av genotypning av denna CYP för utfall av kliniska händelser.

Acetylsalicylsyra (ASA):

Absorption

Efter absorption hydrolyseras ASA i kombinationen klopido­gre­l/ASA till salicylsyra, med maximal plasmakoncentration av salicylsyra inom 1 timme efter dosintag, i sådan utsträckning att plasmakoncentrationerna av ASA väsentligen är omätbara 1,5-3 timmar efter dosintag.

Distribution

ASA binds svagt till plasmaproteiner och dess skenbara distributionsvolym är låg (10 l). Dess metabolit, salicylsyra, är starkt bunden till plasmaproteiner, men dess bindning är koncentrationsberoende (ickelinjär). Vid låga koncentrationer (<100 mikrogram/ml), är uppskattningsvis 90% av salicylsyran bunden till albumin. Salicylsyra har en omfattande distribution till kroppens alla vävnader och vätskor, inklusive centrala nervsystemet, bröstmjolk och fostervävnader.

Metabolism och eliminering

ASA i kombinationen klopido­gre­l/ASA hydrolyseras snabbt i plasma till salicylsyra, med en halveringstid på 0,3-0,4 timmar för doser av ASA från 75-100 mg. Salicylsyra konjugeras främst i levern och bildar salicylurinsyra, en fenolglukuronid, en acylglukuronid och ett antal mindre metaboliter. Salicylsyra i kombinationen klopido­gre­l/ASA har en halveringstid på ungefär 2 timmar i plasma. Salicylatmetabolismen kan mätas och totalt kropps­clearance minskar vid höga serumkoncentrationer på grund av leverns begränsade förmåga att bilda både salicylurinsyra och fenolglukuronid. Vid toxiska doser (10-20 g) kan halveringstiden i plasma öka till över 20 timmar. Vid höga doser av ASA, följer eliminationen av salicylsyra 0:e ordningens kinetik (dvs eliminationshastigheten är konstant i relation till plasmakoncentration), med en skenbar halveringstid på 6 timmar eller mer. Utsöndring av oförändrad aktiv substans via njurarna beror på pH i urinen. När pH i urinen stiger över 6,5 ökar renalt clearance av fritt salicylat från <5% till >80%. Vid terapeutiska doser utsöndras uppskattningsvis 10% som salicylsyra, 75% som salicylurinsyra, 10% som fenol- och 5% som acyl-glucuronid av salicylsyra via urinen.

Baserat på farmakokinetiska och metabola egenskaper för båda föreningarna, är kliniskt signifikanta farmakokinetiska interaktioner osannolika.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Klopido­gre­l: I icke-kliniska studier på råttor och babian sågs främst leverförändringar. Dessa effekter noterades vid doser motsvarande minst 25 gånger exponeringen hos människa vid den kliniska doseringen 75 mg/dag och var en följd av påverkan på levermetaboliserande enzymer. Klopido­gre­l i terapeutisk dos gav ingen effekt på levermetaboliserande enzym.

Mycket höga doser av klopido­gre­l orsakade även en uttalad försämring av gastrointestinal tolerans (gastrit, frätskador och/eller kräkningar) hos råttor och babian.

Inga tecken på carcinogen effekt rapporterades vid administrering av klopido­gre­l under 78 veckor till möss och 104 veckor till råttor i doser upp till 77 mg/kg per dag (motsvarande åtminstone 25 gånger den exponering som ses hos människa vid den kliniska dosen 75 mg/dag).

Klopidogrel har undersökts i en rad genotoxiska studier *in vitro* och *in vivo*, och inte uppvisat någon genotoxisk aktivitet.

Klopidogrel hade inte någon inverkan på fertiliteten hos han- eller honråttor och var inte teratogent i råttor eller kaniner. En viss fördröjning i utvecklingen av avkomman sågs i studier där klopidogrel administrerats till lakterande råttor. Specifika farmakokinetiska studier som utförts med radioaktivt märkt klopidogrel har visat att modersubstansen eller dess metaboliter utsöndras i modersmjölk. Som en följd av detta, kan en direkt effekt (viss toxicitet), eller en indirekt effekt (mindre välsmakande) inte uteslutas.

Acetylsalicylsyra: Singeldosstudier har visat att den orala toxiciteten för ASA är låg. Toxicitetsstudier med upprepad dosering har visat att nivåer upp till 200 mg/kg/dag tolereras väl hos råttor; hundar verkar vara mer känsliga, förmodligen på grund av hunddjurs höga känslighet för de ulcerogena effekterna av NSAID. Inga genotoxicitets- eller klastogenicitetsfrågor av betydelse har hittats angående ASA. Trots att inga formella karcinogenitetsstudier har genomförts med ASA, har den visat sig icke tumörfrämjande.

Reproduktionstoxicitetsdata har visat att ASA är teratogent hos flera sorters laboratoriedjur.

Hos djur har administrering av prostaglandinsynteshämmare visats resultera i ökade pre- och post implantationsförluster och embryo-fosterdöd. Ökad incidens av flera missbildningar inklusive kardiovaskulära missbildningar har dessutom rapporterats hos djur som givits en prostaglandinhämmare under den organogenetiska perioden.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Laktosmonohydrat
Mikrokristallin cellulosa
Hydroxipropylcellulosa 100 cP
Krospovidon (typ A)
Stearinsyra
Kroskarmellosnatrium
Vegetabilisk olja, hydrogenerat
Natriumlaurilsulfat

Tablettdragering:

Hypromellos 15 cP
Polydextros
Titandioxid (E171)
Kinolingult aluminiumlack (E104)
Talk
Maltodextrin
Triglycerider, medellånga kedjor
Gul järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

18 månader.

Efter första öppnande av burk: 30 dagar

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i originalförpackningen för att skydda mot ljus och fukt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminium + torkmedel - aluminumblister. Förpackningsstorlekar om 14, 28 och 30 filmdragerade tabletter.

Vit HDPE-burk med grön polypropylen (PP) barnsäker kork med torkmedel. Förpackningsstorlek om 30 filmdragerade tabletter.

Vit HDPE flerskiktsburk med grön polypropylen (PP) barnsäker kork med torkmedel.

Förpackningsstorlek om 30 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/942/001-005

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/100 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 75 mg klopidogrel (som vätesulfat) och 100 mg acetylsalicylsyra (ASA).

Hjälpämne med känd effekt:

Varje filmdragerad tablett innehåller 117,8 mg laktos (som laktosmonohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Ljusrosa till rosa, filmdragerade kapselformade tabletter. Tabletterna är 14,0 mm långa och 6,8 mm breda.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva är indicerat för förebyggande behandling av aterotrombotiska händelser hos vuxna patienter som redan tar både klopidogrel och acetylsalicylsyra (ASA).

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva är en fast läkemedelskombination för fortsatt behandling i fall av:

- Akuta koronara syndrom utan ST-höjning (instabil angina eller icke-Q-vågsinfarkt) inklusive patienter som genomgår stentbehandling efter koronarangioplastik (PCI)
- Akut hjärtinfarkt med ST-höjning hos medicinskt behandlade patienter lämpliga för trombolytisk behandling

För ytterligare information hänvisas till avsnitt 5.1.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna och äldre

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva ska ges en gång dagligen i dosen 75 mg/100 mg.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva används efter inledande behandling med klopidogrel och ASA givet separat.

- *Akuta koronara syndrom utan ST-höjning* (instabil angina eller icke-Q-vågsinfarkt): Den optimala behandlingstiden har inte fastställts slutgiltigt. Data från kliniska prövningar stödjer användning upp till 12 månader och den maximala fördelen sågs vid 3 månader (se avsnitt 5.1). Om behandling med kombinationen klopidogrel och ASA avbryts, kan patienter ha nytta av fortsatt behandling med ett trombocythämmande läkemedel.

- *Akut hjärtinfarkt med ST-höjning:* Behandlingen ska påbörjas så snart symtomen uppträder och fortsätta i minst fyra veckor. Nyttan av kombinationen klopido­grel och ASA längre än fyra veckor har inte studerats för denna typ av patienter (se avsnitt 5.1). Om behandling med kombinationen klopido­grel och ASA avbryts, kan patienter ha nytta av fortsatt behandling med ett trombocythämmande läkemedel.

Om en dos glöms bort:

- Inom mindre än 12 timmar efter ordinarie doseringstillfälle: patienterna ska ta dosen omedelbart och sedan ta nästa dos på ordinarie doseringstillfälle.
- Mer än 12 timmar: patienterna ska ta nästa dos vid ordinarie doseringstillfälle och ska inte dubblera dosen.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt av klopido­grel och ASA har inte fastställts för barn och ungdomar under 18 år. Kombinationen klopido­grel och ASA rekommenderas inte till denna population.

Nedsatt njurfunktion

Kombinationen klopido­grel och ASA bör inte användas hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.3). Terapeutisk erfarenhet är begränsad för patienter med mild till måttligt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4). Kombinationen klopido­grel och ASA ska därför användas med försiktighet hos dessa patienter.

Nedsatt leverfunktion

Kombinationen klopido­grel och ASA bör inte användas hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3). Terapeutisk erfarenhet är begränsad för patienter med måttlig leversjukdom som kan ha ökad blödningsbenägenhet (se avsnitt 4.4). Kombinationen klopido­grel och ASA ska därför användas med försiktighet hos dessa patienter.

Administrerings­­sätt

Oral användning.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva kan ges med eller utan föda.

4.3 Kontraindikationer

På grund av förekomsten av båda substanserna av läkemedlet, är Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva kontraindicerat vid:

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 2 eller 6.1.
- Svårt nedsatt leverfunktion.
- Aktiv patologisk blödning som t.ex. peptiskt ulcus eller intrakraniell blödning.

På grund av förekomst av ASA är användning även kontraindicerat vid:

- Överkänslighet mot icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) och vid astma, rinit och näspolyp. Patienter med befintlig mastocytos, hos vilka användning av acetylsalicylsyra kan framkalla allvarliga överkänslighetsreaktioner (inklusive cirkulatorisk kollaps med blodvällning, hypotension, takykardi och kräkning).
- Svårt nedsatt njurfunktion.
- Tredje trimestern av graviditeten (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Blödningar och hematologiska störningar

På grund av risken för blödningar och hematologiska biverkningar, bör bestämning av antalet blodkroppar och/eller annan lämplig undersökning övervägas omedelbart när kliniska symptom som tyder på blödning uppkommer under behandlingen (se avsnitt 4.8). Eftersom klopido­grel och ASA är två trombocythämmande substanser, bör kombinationen klopido­grel och ASA användas med försiktighet hos patienter som kan ha ökad blödningsrisk i samband med trauma, kirurgiska ingrepp

eller andra sjukliga tillstånd och för patienter som behandlas med andra NSAID inklusive COX-2-hämmare, heparin, glykoprotein IIb/IIIa-hämmare, selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) eller trombolytika. Patienterna bör noggrant följas upp med avseende på tecken på blödning inkluderat ockult blödning, särskilt under de första behandlingsveckorna och/eller efter invasiva hjärtundersökningar eller operationer. På grund av risken för ökad blödning, rekommenderas inte samtidig behandling med kombinationen klopido­grel och ASA och orala trombocythämmande läkemedel (se avsnitt 4.5).

Patienter bör informera läkare och tandläkare om att de använder kombinationen klopido­grel och ASA inför planering av kirurgiska ingrepp och innan nya läkemedel tas i användning. Då elektiva kirurgiska ingrepp övervägs, bör behovet av trombocythämmande läkemedel med två verksamma substanser undersökas och användning av ett trombocythämmande läkemedel med en verksam substans bör övervägas. Om patienterna tillfälligt måste avbryta behandlingen bör kombinationen klopido­grel och ASA sättas ut 7 dagar före operation.

Kombinationen klopido­grel och ASA förlänger blödningstiden och bör användas med försiktighet till patienter med tillstånd som medför ökad blödningsrisk (särskilt gastrointestinala och intraokulära blödningar).

Patienterna bör även informeras att det kan ta längre tid än normalt att stoppa blödning när de använder kombinationen klopido­grel och ASA och att de bör informera sin egen läkare om varje ovanlig blödning (lokalisering eller varaktighet).

Trombotisk Trombocytopen Purpura (TTP)

I mycket sällsynta fall har Trombotisk Trombocytopen Purpura (TTP) rapporterats vid behandling med klopido­grel, ibland kort efter läkemedlets insättande. TTP karakteriseras av trombocytopeni och mikroangiopatisk hemolytisk anemi associerad med antingen neurologiska fynd, njursvikt eller feber. TTP är ett potentiellt dödligt tillstånd som kräver snabbt insättande av behandling inklusive plasmaferes.

Förvärvad hemofili

Förvärvad hemofili har rapporterats efter användning av klopido­grel. I fall av bekräftad isolerad förlängning av aktiverad partiell tromboplastintid (APTT) med eller utan blödning, bör förvärvad hemofili övervägas. Patienter med en bekräftad diagnos av förvärvad hemofili ska handläggas av specialist, och klopido­grel-/ASA-behandlingen bör avbrytas.

Nyligen genomgången transitorisk ischemisk attack eller ischemisk stroke

Hos patienter med nyligen genomgången transitorisk ischemisk attack eller ischemisk stroke med stor risk att drabbas av återkommande ischemiska händelser, har kombinationen av ASA och klopido­grel visat sig öka risken för större blödningar. Kombinationsbehandling ska därför ges med försiktighet i kliniska situationer där kombinationen inte har visat sig vara fördelaktig.

Cytokrom P450 2C19 (CYP2C19)

Farmakogenetik: Hos långsamma CYP2C19-metaboliserare bildar klopido­grel, vid rekommenderade doser, mindre av den aktiva metaboliten av klopido­grel och har mindre effekt på trombocytfunktion. Det finns tester som identifierar patienters CYP2C19-genotyp.

Eftersom klopido­grel metaboliseras till sin aktiva metabolit delvis av CYP2C19, kan läkemedel som hämmar aktiviteten hos detta enzym förväntas resultera i minskade läkemedelsnivåer av klopido­grels aktiva metabolit. Den kliniska relevansen för denna interaktion är oklar. Som en försiktighetsåtgärd bör man avråda från samtidig användning av kraftiga eller måttliga hämmare av CYP2C19 (se avsnitt 4.5 för en lista på CYP2C19-hämmare, se även avsnitt 5.2).

Korsreaktion hos tienopyridiner

Patienter bör utredas angående tidigare överkänslighet mot tienopyridiner (såsom klopido­grel, tiklopidin, prasugrel) eftersom korsreaktioner hos tienopyridiner har rapporterats (se avsnitt 4.8). Tienopyridiner kan orsaka milda till allvarliga allergiska reaktioner såsom utslag, angioödem eller

hematologiska korsreaktioner såsom trombocytopeni och neutropeni. Patienter som tidigare har utvecklat en allergisk reaktion och/eller hematologisk reaktion mot en tienopyridin kan ha en ökad risk att utveckla samma eller annan reaktion mot en annan tienopyridin. Det rekommenderas att följa symtom på överkänslighet hos patienter med känd allergi mot tienopyridiner.

På grund av förekomsten av ASA krävs försiktighet

- Hos patienter med astma eller allergiska reaktioner i anamnesen eftersom det finns risk för överkänslighetsreaktioner
- Hos patienter med gikt eftersom låga doser ASA ökar uratkoncentrationen.
- Hos barn under 18 år finns det ett troligt samband mellan ASA och Reyes syndrom. Reyes syndrom är en mycket sällsynt sjukdom som kan vara dödlig.

Gastrointestinala biverkningar

Kombinationen klopido­grel och ASA bör användas med försiktighet hos patienter med anamnes på peptiskt ulcus eller gastroduodenal blödning eller lindriga övre gastrointestinala symtom, då sådana kan bero på magsår som kan leda till magblödning. Gastrointestinala biverkningar omfattande magsmärtor, halsbränna, illamående, kräkningar och gastrointestinal blödning kan förekomma. Lindriga övre gastrointestinala symtom såsom dyspepsi är vanliga och kan förekomma när som helst under behandlingen. Läkare bör vara uppmärksamma på tecken på gastrointestinal sår­bildning och blödning, även vid frånvaro av tidigare gastrointestinala symtom. Patienterna bör informeras om tecken och symtom på gastrointestinala biverkningar och vilka åtgärder som ska vidtas om de uppkommer (se avsnitt 4.8).

Hjälpämnen

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Orala trombocythämmande läkemedel

På grund av risken för ökad blödning, rekommenderas inte samtidig behandling med kombinationen klopido­grel och ASA och orala trombocythämmande läkemedel (se avsnitt 4.4). Även om administrering av klopido­grel 75 mg/dag inte ändrade S-warfarins eller INR (International Normalised Ratio) hos patienter som erhö­ll långtidsbehandling med warfarin, ökar samtidig administrering av klopido­grel och warfarin blödningsrisken på grund av oberoende effekter på hemostasen.

Glykoprotein IIb/IIIa-hämmare

Kombinationen klopido­grel och ASA bör användas med försiktighet hos patienter samtidigt behandlas med glykoprotein IIb/IIIa-hämmare (se avsnitt 4.4).

Heparin

I en klinisk prövning på friska försökspersoner medförde klopido­grel inte att heparindosen behövde ändras eller att effekten av heparin på koagulationen påverkades. Samtidig administrering av heparin hade ingen effekt på hämning av trombocyttaggregation inducerad av klopido­grel. En farmakodynamisk interaktion mellan kombinationen klopido­grel/ASA och heparin är möjlig, med ökad blödningsrisk som följd. Försiktighet bör därför iakttas vid samtidig behandling (se avsnitt 4.4).

Trombolytika

Säkerheten vid samtidig administrering av klopido­grel, fibrin eller icke-fibrin specifika trombolytiska medel och hepariner undersöktes hos patienter med akut hjärtinfarkt. Frekvensen av kliniskt signifikant blödning var jämförbar med vad som ses när trombolytiska medel och heparin ges samtidigt med ASA (se avsnitt 4.8). Säkerhet av samtidig behandling med kombinationen klopido­grel och ASA och andra trombolytika har inte fastställts formellt och försiktighet bör iakttas vid samtidig behandling (se avsnitt 4.4).

NSAID

I en klinisk prövning på friska försökspersoner ökade ockult gastrointestinal blodförlust vid samtidig administrering av klopido­grel och naproxen. Samtidig användning av NSAID inklusive COX-2-hämmare rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.4).

Experimentella data antyder att ibuprofen kan hämma effekten av låg dos aspirin på trombocyttaggregation när de ges samtidigt. Begränsningen i dessa data samt osäkerheten när det gäller extrapolering av *ex vivo* data till den kliniska situationen antyder dock att inga säkra slutsatser kan dras från regelbunden användning av ibuprofen och ingen kliniskt relevant effekt är troligt vid tillfällig användning av ibuprofen (se avsnitt 5.1).

SSRI

Eftersom SSRI påverkar trombocytaktivering och ökar risken för blödning, så bör samtidig intag av SSRI och klopido­grel därför ske med försiktighet.

Annan samtidig behandling med klopido­grel

Eftersom klopido­grel metaboliseras till sin aktiva metabolit delvis av CYP2C19 kan läkemedel som hämmar aktiviteten hos detta enzym förväntas leda till minskade läkemedelsnivåer av klopido­grels aktiva metabolit. Den kliniska relevansen för denna interaktion är oklar. Som en försiktighetsåtgärd bör man avråda från samtidig användning av kraftiga eller måttliga hämmare av CYP2C19 (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Läkemedel som hämmar CYP2C19 innefattar omeprazol och esomeprazol, fluvoxamin, fluoxetin, moklobemid, vorikonazol, flukonazol, ticlopidin, ciprofloxacin, cimetidin, karbamazepin, oxkarbazepin och kloramfenikol.

Protonpumpshämmare

Omeprazol 80 mg en gång dagligen administrerat antingen samtidigt med klopido­grel eller med 12 timmars mellanrum minskade exponeringen av aktiv metabolit med 45% (laddningsdos) och 40% (underhållsdos). Minskningen var kopplad till 39% (laddningsdos) och 21% (underhållsdos) minskning i trombocyttaggregationshämmning. Esomeprazol förväntas ge en liknande interaktion med klopido­grel.

Motsägelsefulla data angående den kliniska relevansen av denna farmakodynamiska och farmakokinetiska interaktion när det gäller större kardiovaskulära händelser har rapporterats både från observations och kliniska studier. Som en försiktighetsåtgärd bör man avråda från samtidig användning av omeprazol eller esomeprazol (se avsnitt 4.4).

Mindre uttalad minskning i metabolitexponering har observerats med pantoprazol eller lansoprazol.

Plasmakoncentrationen av aktiv metabolit minskade med 20% (laddningsdos) och 14% (underhållsdos) vid samtidig behandling med pantoprazol 80 mg en gång dagligen. Detta var kopplat till en minskning av den genomsnittliga trombocyttaggregationshämmningen med 15% respektive 11%. Dessa resultat tyder på att klopido­grel kan administreras med pantoprazol.

Det finns ingen evidens för att andra läkemedel som minskar magsyra såsom H₂-blockerare (förutom cimetidin som är en CYP2C19-hämmare) eller antacida skulle interferera med klopido­grels trombocyttaggregationshämmande aktivitet.

Andra läkemedel: Ett antal andra kliniska prövningar har genomförts med klopido­grel och andra läkemedel givna samtidigt för att undersöka risken för farmakodynamiska och farmakokinetiska interaktioner. Inga kliniskt signifikanta farmakodynamiska interaktioner observerades när klopido­grel användes samtidigt med atenolol, nifedipin eller både atenolol och nifedipin. Dessutom påverkades inte den farmakodynamiska aktiviteten av klopido­grel vid samtidig intag av fenobarbital eller östrogen.

Farmakokinetiken hos digoxin eller teofyllin ändrades inte vid samtidig tillförsel av klopido­grel. Antacida påverkade inte absorptionen av klopido­grel.

Data från CAPRIE-studien visar att fenytoin och tolbutamid som metaboliseras av CYP2C9 kan ges tillsammans med klopido­grel utan säkerhetsproblem.

Annan samtidig behandling med ASA

Interaktioner med följande läkemedel har rapporterats med ASA:

Medel som ökar utsöndringen av urat (benzbromaron, probenacid, sulfinpyrazon)

Försiktighet krävs då ASA kan hämma effekten av uratutsöndringsökande medel genom kompetitiv eliminering av urinsyra.

Metotrexat

På grund av förekomst av ASA bör metotrexat (doser högre än 20 mg/vecka) användas med försiktighet med kombinationen klopido­grel och ASA då det kan hämma renalt clearance av metotrexat, vilket kan leda till benmärgstoxicitet.

Andra interaktioner med ASA

Interaktioner med följande läkemedel med högre (antiinflammatoriska) doser av ASA har också rapporterats: Angiotensin converting enzyme (ACE)-hämmare, acetazolamid, antiepileptika (fenytoin och valproinsyra), betablockerare, diuretika och perorala antidiabetika.

Andra interaktioner med klopido­grel och ASA

Över 30 000 patienter har ingått i kliniska prövningar med klopido­grel plus ASA med underhållsdos lägre eller lika med 325 mg, och dessa patienter fick en mängd olika läkemedel samtidigt inklusive diuretika, betablockerare, ACE-hämmare, kalciumantagonister, kolesterolsänkare, kranskärlsutvidgande läkemedel, antidiabetika (inkluderat insulin), antiepileptika och GPIIb/IIIa-hämmare utan några tecken på kliniskt signifikanta ogynnsamma interaktioner.

Förutom den specifika informationen om läkemedelsinteraktioner beskrivna ovan, har interaktionsstudier inte utförts med kombinationen klopido­grel och ASA och en del läkemedel som vanligen ges till patienter med aterotrombotisk sjukdom.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Data saknas från behandling av gravida kvinnor med kombinationen klopido­grel och ASA. Kombinationen klopido­grel och ASA ska användas under graviditetens första två trimestrar endast då tillståndet kräver att det är absolut nödvändigt att kvinnan behandlas med klopido­grel/ASA.

På grund av förekomst av ASA är kombinationen klopido­grel/ASA kontraindicerat under graviditetens tredje trimester.

Klopido­grel:

Eftersom data saknas från behandling under graviditet, bör man som en försiktighetsåtgärd undvika att använda klopido­grel under graviditet.

Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel (se avsnitt 5.3).

ASA:

Låga doser (upp till 100 mg/dag):

Kliniska studier tyder på att doser upp till 100 mg/dag för restriktiv obstetrisk användning, vilket kräver särskild övervakning, verkar vara säkert.

Doser 100-500 mg/dag:

Det finns inte tillräcklig klinisk erfarenhet angående användning av doser över 100 mg/dag upp till 500 mg/dag. Rekommendationerna nedan för doser 500 mg/dag och högre gäller därför även för detta dosintervall.

Doser 500 mg/dag och högre:

Hämning av prostaglandinsyntesen kan påverka graviditeten och/eller embryo/fosterutveckling negativt. Data från epidemiologiska studier tyder på en ökad risk för missfall och missbildningar på hjärta och bukvägg (gastroschisis) efter användning av hämmare av prostaglandinsyntesen vid tidig graviditet. Absolut risk för kardiovaskulär missbildning ökade från mindre än 1% upp till ungefär 1,5%. Risken tros öka med dos och längd på behandlingen. Hos djur har administrering av en prostaglandinhämmare visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Acetylsalicylsyra bör endast användas då det är absolut nödvändigt upp till 24:e amenorréveckan (5:e graviditetsmånaden). Om acetylsalicylsyra används av kvinnor som försöker bli gravida eller upp till 24:e amenorréveckan (5:e graviditetsmånaden) bör dosen hållas så låg som möjligt och längden på behandlingen så kort som möjligt.

Från början av den sjätte graviditetsmånaden kan alla prostaglandinhämmare exponera:

- fostret för:
 - kardiopulmonell toxicitet (med för tidig stängning av ductus arteriosus och pulmonell hypertension)
 - renal dysfunktion, vilket kan leda till njursvikt med oligo-hydroamnios.
- modern och barnet, i slutet av graviditeten, för:
 - möjlig förlängning av blödningstiden, en anti-aggregationseffekt som kan uppstå även vid låga doser
 - hämning av kontraktioner i livmodern vilket kan resultera i försenad eller förlängd förlossning.

Amning

Det är okänt om klopido­grel utsöndras i human bröstmjölk. Djurstudier har visat utsöndring av klopido­grel i bröstmjölk. Amning bör avbrytas under behandling med kombinationen klopido­grel och ASA.

Fertilitet

Det finns inga fertilitetsdata med kombinationen klopido­grel och ASA. Klopido­grel påverkade inte fertiliteten i djurstudier. Det är okänt om ASA påverkar fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Kombinationen klopido­grel och ASA har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Klopido­grel har utvärderats säkerhetsmässigt på över 42 000 patienter som deltagit i kliniska studier, inklusive över 30 000 patienter behandlade med klopido­grel plus ASA och över 9 000 patienter som har behandlats 1 år eller längre. De kliniskt relevanta biverkningarna som observerats i fyra stora dubbelblinda studier, CAPRIE- (en studie som jämförde bara klopido­grel mot ASA) och CURE-, CLARITY- och COMMIT-studierna (studier som jämförde klopido­grel plus ASA mot bara ASA), presenteras nedan. Klopido­grel 75 mg/dag var jämförbart med ASA 325 mg/dag i CAPRIE oberoende av ålder, kön och ras. Utöver erfarenhet från kliniska studier så har biverkningar även spontanrapporterats.

Blödning är den vanligaste biverkningen som rapporterats både i kliniska studier och i klinisk praxis där det främst har rapporterats under den första behandlingsmånaden.

Hos patienter som behandlades med antingen klopido­grel eller ASA i CAPRIE, var den totala incidensen av blödning 9,3%. Incidensen av allvarliga fall var liknande för klopido­grel och ASA.

I CURE förekom det ingen ökning av större blödningar för klopido­grel plus ASA inom 7 dagar efter bypassoperation i hjärtats kranskärl hos patienter som avslutade behandlingen mer än fem dagar före det kirurgiska ingreppet. Blödningsfrekvensen för patienter som stod kvar på behandlingen under fem dagar före bypassoperationen var 9,6% för klopido­grel plus ASA och 6,3% för enbart ASA.

I CLARITY noterades en ökning av blödningar generellt i gruppen klopido­grel plus ASA jämfört med gruppen som endast tog ASA. Ökningen av allvarliga blödningar var liknande mellan grupperna. Detta var konsistent mellan subgrupper av patienter definierade utifrån baslinjedata, typ av fibrinolytika eller heparinbehandling.

I COMMIT var den totala frekvensen av större icke-cerebrala blödningar eller cerebrala blödningar låg och lika i båda grupperna.

Lista med biverkningar i tabellform

Biverkningar som inträffade med bara klopido­grel, med bara ASA eller med klopido­grel i kombination med ASA antingen under kliniska prövningar eller som spontanrapporterades redovisas i tabell nedan. Frekvensen definieras enligt följande: vanlig ($>1/100$, $<1/10$); mindre vanlig ($>1/1\,000$, $<1/100$); sällsynt ($>1/10\,000$, $<1/1\,000$); mycket sällsynt ($<1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje organsystem efter fallande allvarlighetsgrad.

Organsystem	Vanlig	Mindre vanlig	Sällsynt	Mycket sällsynt eller ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet		Trombocytopeni, leukopeni, eosinofili	Neutropeni, inklusive allvarlig neutropeni	Trombotisk trombocytopen purpura (TTP) (se avsnitt 4.4), aplastisk anemi, pancytopeni, agranulocytos, allvarlig trombocytopeni, granulocytopeni, anemi, förvärvad hemofili A
Immunsystemet				Anafylaktisk chock*, serumsjuka, anafylaktoida reaktioner, försämring av allergiska symtom på matallergi*, korsreaktiv läkemedelsöverkänslighet hos tienopyridiner (såsom tiklopidin, prasugrel) (se avsnitt 4.4)**.
Metabolism och nutrition				Hypoglykemi*, gikt* (se avsnitt 4.4)
Psykiska störningar				Hallucinationer, konfusion
Centrala och perifera nervsystemet		Intrakraniell blödning (vissa fall rapporterades med dödlig utgång), huvudvärk, parestesier,		Smakförändringar

Organsystem	Vanlig	Mindre vanlig	Sällsynt	Mycket sällsynt eller ingen känd frekvens
		svindel		
Ögon		Ögonblödning (konjunktival, okulär, retinal)		
Öron och balansorgan			Vertigo	Hörselbortfall* eller tinnitus*
Blodkär	Hematom			Allvarlig blödning, blödning i operationssår, vaskulit, hypotension
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Epistaxis			Blödning i luftvägarna (blodiga upphostningar, blödning i lungan), bronkospasm, interstitiell pneumonit, icke-kardiogent pulmonellt ödem vid kronisk användning och vid överkänslighetsreaktion av acetylsalicylsyra*, eosinofil pneumonit
Magtarmkanalen	Gastrointestinal blödning, diarré, buksmärta, dyspepsi	Ventrikel- och duodenalsår, gastrit, kräkning, illamående, förstoppning, flatulens	Retroperitoneal blödning	Gastrointestinal och retroperitoneal blödning med dödlig utgång, pankreatit, gastroduodenalt sår/perforering*, kolit (inklusive ulcerös eller lymfocytär kolit), övre gastro-intestinala symtom* såsom gastralgi (se avsnitt 4.4). Övre gastrointestinala störningar (esofagit, esofagussårbildning, perforering, erosiv gastrit, erosiv duodenit; gastroduodenalt sår/perforering)*; nedre gastrointestinala störningar (små [jejunum och ileum] och stora [kolon och rektum] magsår, kolit och intestinal perforering)*; övre gastrointestinala symtom* såsom gastralgi (se avsnitt 4.4); dessa ASA-relaterade gastrointestinala reaktioner kan eller kan inte ha samband med blödning och kan inträffa vid alla doser av acetylsalicylsyra och hos

Organsystem	Vanlig	Mindre vanlig	Sällsynt	Mycket sällsynt eller ingen känd frekvens
				patienter med eller utan varningssymtom eller tidigare allvarliga gastrointestinala biverkningar*. Kolit (inklusive ulcerös eller lymfocytär kolit)
Lever och gallvägar				Akut leversvikt, leverskada, framförallt hepatocellulär*, hepatit, förhöjning av leverenzym*, patologiska leverfunktionsvärden
Hud och subkutan vävnad	Blåmärken	Hudutslag, klåda, hudblödning (purpura)		Bullös dermatit (toxisk epidermal nekrolys, Stevens Johnsons syndrom, erythema multiforme), angioödem, läkemedelsinducerat överkänslighetssyndrom, läkemedelsutslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), erytematösa eller exfoliativa utslag, urtikaria, eksem, lichen planus
Sjukdomar i muskuloskeletala systemet och bindväven				Muskuloskeletal blödning (hemartros), artrit, atralgi, myalgi
Njurar och urinvägar		Hematuri		Akut nedsatt njurfunktion (speciellt hos patienter med redan nedsatt njurfunktion, hjärtinkompensation, nefritsyndrom eller samtidig behandling med diuretika)*, glomerulonefrit, kreatininstegring
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Blödning vid injektionsstället			Feber
Undersökningar		Ökad blödningstid, minskning av neutrofiler, minskning av blodplättar		

* Information rapporterat i publicerad information för ASA med ingen känd frekvens.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Det finns ingen information angående överdosering med kombinationen klopido­grel och ASA.

Klopido­grel: Överdoser­ing efter administrering av klopido­grel kan leda till förlängd blödnings­tid och efter­följande blödnings­komplikationer. Lämplig be­handling bör övervägas om blödnin­gar observeras. Ingen anti­dot till klopido­grel är känd. Om snabb korri­gering av den förlängda blödnings­tiden krävs, kan trombo­cyttransfusion motverka effekterna av klopido­grel.

ASA: Följande symtom är förknippade med måttlig förgiftning: yrsel, huvudvärk, tinnitus, förvirring och gastrointestinala symtom (illamående, kräkningar och magsmärtor).

Vid allvarlig förgiftning uppstår allvarliga rubbningar i syra-basbalansen. Initial hyperventilation leder till respiratorisk alkalos. Respiratorisk acidosis uppkommer därefter som ett resultat av suppressiv effekt på respirationscentrum. En metabolisk acidosis uppkommer också på grund av närvaro av salicylater. Eftersom barn och spädbarn ofta bara ses vid sent skede av förgiftning har de vanligtvis redan nått acidosisstadiet.

Följande symtom kan också uppkomma: hypertermi och svettning, vilket leder till dehydrering, rastlöshet, krampanfall, hallucinationer och hypoglykemi. Nedtryckning av nervsystemet kan leda till koma, kardiovaskulär kollaps och respirationsstillestånd. Dödlig dos av acetylsalicylsyra är 25-30 g. Plasmakoncentrationer av salicylat över 300 mg/l (1,67 mmol/l) tyder på förgiftning.

Icke-kardiogent pulmonellt ödem kan inträffa vid akut och kronisk överdos av acetylsalicylsyra (se avsnitt 4.8).

Om en toxisk dos har intagits är sjukhusinläggning nödvändig. Vid måttlig förgiftning kan försök göras att framkalla kräkning, om det misslyckas är magsköljning indicerad. Aktivt kol (absorberande) och natriumsulfat (laxativ) administreras sedan. Alkalisering av urinen (250 mmol natriumbikarbonat i 3 timmar) under övervakning av urin pH är indicerad. Hemodialys föredras som behandling av allvarlig förgiftning. Andra symtom på förgiftning behandlas symtomatiskt.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Trombocytaggregationshämmande medel exklusive heparin, ATC-kod: B01AC30.

Verkningsmekanism

Klopido­grel är en prodrug, och en av dess metaboliter är en trombo­cyt­aggre­gations­hämmare. Klopido­grel måste metaboli­seras av CYP450-­enzymer för att bilda den aktiva metabo­lit som häm­mar trombo­cyt­aggre­gation. Klopido­grels aktiva metabo­lit häm­mar selektivt bindningen av adenosindifosfat (ADP) till dess trombo­cyt-P2Y12-receptor och efter­följande ADP-medierad aktivering av glykoprotein GPIIb/IIIa-komplex, och häm­mar därigenom trombo­cyt­aggre­gation. Eftersom bindningen är irreversibel påverkas exponerade trombo­cyter för resten av sin livslängd (ungefär 7-10 dagar) och åter­hämtning av normal trombo­cyt­funktion sker med en hastighet som

motsvarar trombocytomsättningen. Trombocyttaggregation som inducerats av andra agonister än ADP hämmas också genom blockering av amplifieringen av trombocyttaggregering av frisatt ADP.

Eftersom den aktiva metaboliten bildas av CYP450-enzym, av vilka några är polymorfa eller hämmas av andra läkemedel, kommer inte alla patienter att erhålla adekvat trombocyttaggregationshämning.

Farmakodynamisk effekt

Upprepade doser om klopido-rel 75 mg per dag resulterade i en väsentlig hämning av ADP-inducerad trombocyttaggregation från första dagen: denna ökade progressivt och steady state uppnåddes mellan dag 3 och dag 7. Vid steady state var den observerade graden av hämning med en dos om 75 mg per dag mellan 40% och 60%. Trombocyttaggregation och blödningstid återvände gradvis till utgångsvärdena, vanligtvis inom 5 dagar efter utsättande av behandlingen.

Acetylsalicylsyra hämmar trombocyttaggregation genom irreversibel hämning av prostaglandin cyklooxygenas och hämmar på detta sätt bildningen av tromboxan A₂, en hämmare av trombocyttaggregation och vasokonstriktion. Denna effekt sitter i trombocyten hela livscykel.

Experimentella data antyder att ibuprofen kan hämma effekten av låg dos aspirin på trombocyttaggregation när de ges samtidigt. I en studie där en enkel dos ibuprofen 400 mg togs inom 8 timmar före eller 30 minuter efter aspirindos med omedelbar frisättning (81 mg), inträffade en minskad effekt av ASA på tromboxanbildning eller trombocyttaggregation. Begränsningen i dessa data samt osäkerheten när det gäller extrapolering av *ex vivo* data till den kliniska situationen antyder dock att inga säkra slutsatser kan dras från regelbunden användning av ibuprofen och ingen kliniskt relevant effekt är troligt vid tillfällig användning av ibuprofen.

Klinisk effekt och säkerhet

Säkerhet och effekt av klopido-rel plus ASA har utvärderats i tre dubbelblinda studier med över 61 900 patienter: CURE-, CLARITY- OCH COMMIT-studierna, där man jämförde klopido-rel plus ASA mot endast ASA, båda medlen givna i kombination med övrig standardbehandling.

I CURE-studien inkluderades 12 562 patienter med akuta koronara syndrom utan ST-höjning (instabil angina eller icke-Q-vågsinfarkt), och som kom in inom 24 timmar efter den allra senaste episoden av bröstsmärta eller symptom förenliga med ischemi. Det krävdes att patienterna antingen hade EKG förändringar förenliga med nyligen uppkommen ischemi eller förhöjda nivåer av hjärtenzymer eller troponin I eller T som var minst två gånger högre än den övre gränsen för normalt värde. Patienterna randomiserades till klopido-rel (300 mg laddningsdos följt av 75 mg/dag, N=6 259) plus ASA (75-325 mg en gång dagligen) eller endast ASA (N=6 303), (75-325 mg en gång dagligen) och annan standardbehandling. Patienterna behandlades i upp till ett år. I CURE fick 823 (6,6%) patienter samtidig behandling med GPIIb/IIIa receptorchämmare. Heparin administrerades till mer än 90% av patienterna och den relativa frekvensen blödningar mellan klopido-rel plus ASA och endast ASA påverkades inte signifikant av samtidig heparinbehandling.

Antalet patienter med primär endpoint [kardiovaskulär död, hjärtinfarkt, eller stroke] var 582 (9,3%) i klopido-rel plus ASA gruppen och 719 (11,4%) i ASA gruppen, en 20%-ig relativ riskreduktion (95% CI av 10%-28%; p=0,00009) för klopido-rel plus ASA gruppen [17% relativ riskreduktion när patienterna behandlades konservativt, 29% när de genomgick perkutan transluminal koronar angioplastik (PTCA) med eller utan stent och 10% när de genomgick koronar bypass kirurgi (CABG)]. Nya kardiovaskulära händelser (primär endpoint) förhindrades, med en relativ riskreduktion på 22% (CI: 8,6, 33,4), 32% (CI: 12,8, 46,4), 4% (CI: -26,9, 26,7), 6% (CI: -33,5, 34,3) och 14% (CI: -31,6, 44,2) under studiens intervall på respektive 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 och 9-12 månader. Efter 3 månaders behandling blev den observerade fördelen således inte ytterligare förbättrad i klopido-rel plus ASA gruppen, däremot kvarstod risken för blödning (se avsnitt 4.4).

Användningen av klopido­grel i CURE associerades med en minskning av behovet av trombolytisk behandling (RRR = 43,3%; CI: 24,3%, 57,5%) och GPIIb/IIIa hämmare (RRR = 18,2%; CI: 6,5%, 28,3%).

Antalet patienter med co-primär endpoint (kardiovaskulär död, hjärtinfarkt, stroke eller refraktär ischemi) var 1 035 (16,5%) i klopido­grel plus ASA gruppen och 1 187 (18,8%) i ASA gruppen, en 14% relativ riskreduktion (95% CI av 6%-21%, $p=0,00005$) för klopido­grel plus ASA gruppen. Denna fördel kan huvudsakligen tillskrivas den statistiskt signifikanta reduktionen av förekomsten av hjärtinfarkt [287 (4,6%) i klopido­grel plus ASA gruppen och 363 (5,8%) i ASA gruppen]. Det sågs ingen effekt på förekomsten av återinläggning på sjukhus pga instabil angina.

Resultaten från populationer med olika karakteristika (t.ex. instabil angina eller icke-Q-vågsinfarkt, låg- till högrisknivåer, diabetes, revaskulariseringsbehov, ålder, kön, etc.) stämde överens med resultaten från den primära analysen. I en post-hoc analys hos 2 172 patienter (17% av den totala CURE-populationen) som stentbehandlades (Stent-CURE), fann man att klopido­grel jämfört med placebo uppvisade en signifikant relativ riskreduktion på 26,2% till förmån för klopido­grel för co-primär endpoint (kardiovaskulär död, hjärtinfarkt, stroke) och också en signifikant relativ riskreduktion på 23,9% för andra co-primära endpoint (kardiovaskulär död, hjärtinfarkt, stroke eller refraktär ischemi). Dessutom påvisade inte säkerhetsprofilen för klopido­grel i denna subgrupp av patienter några särskilda risker. Resultaten från denna subgruppsanalys är därför i linje med de allmänna studieresultaten.

Säkerhet och effekt av klopido­grel hos patienter med akut hjärtinfarkt med ST-höjning har utvärderats i två randomiserade, placebokontrollerade, dubbelblinda studier, CLARITY och COMMIT.

CLARITY-studien inkluderade 3 491 patienter som kom in inom 12 timmar efter att hjärtinfarkt med ST-höjning började och som planerades att få trombolytisk behandling. Patienterna fick klopido­grel (300 mg laddningsdos, följt av 75 mg/dag, $n=1\,752$) plus ASA eller endast ASA ($n=1\,739$), (150-325 mg som en laddningsdos, följt av 75-162 mg/dag), ett fibrinolytiskt medel och heparin om nödvändigt. Patienterna följdes i 30 dagar. Primär endpoint var en sammansatt endpoint av förekomst av en ockluderad infarktrelaterad artär på angiogrammet före utskrivning eller död eller förnyad hjärtinfarkt före coronarangiografi. För patienter som inte genomgick angiografi var primär endpoint död eller återkommande hjärtinfarkt före dag 8 eller före utskrivning från sjukhus. Patientpopulationen inkluderade 19,7% kvinnor och 29,2% patienter ≥ 65 år. Totalt 99,7% av patienterna fick fibrinolytika (fibrin specifika: 68,7%, icke-fibrin specifika: 31,1%), 89,5% heparin, 78,7% beta-blockerare, 54,7% ACE-hämmare och 63% statiner.

Femton procent (15,0%) av patienterna i klopido­grel plus ASA gruppen och 21,7% i gruppen behandlade endast med ASA nådde primär endpoint, vilket motsvarade en absolut reduktion på 6,7% och 36% relativ reduktion till fördel för klopido­grel (95% CI: 24, 47%, $p<0,001$), huvudsakligen relaterat till en minskning av ockluderade infarktrelaterade artärer. Denna fördel var konsekvent mellan alla fördefinierade subgrupper inkluderande patientålder och kön, infarktens läge och typ av fibrinolytika som använts eller om heparin använts.

COMMIT-studien, med 2x2 faktoriell design, inkluderade 45 852 patienter som kom in inom 24 timmar efter att symtom för misstänkt hjärtinfarkt uppträtt med överensstämmande EKG-avvikelser (t.ex. ST-höjning, ST-sänkning eller vänster grenblock). Patienter fick klopido­grel (75 mg/dag, $n=22\,961$) plus ASA (162 mg/dag) eller endast ASA (162 mg/dag) ($n=22\,891$) i 28 dagar eller tills utskrivning från sjukhus. Primära endpoints var död oavsett orsak och det första uppträdandet av ny hjärtinfarkt, stroke eller död. Populationen inkluderade 27,8% kvinnor, 58,4% patienter ≥ 60 år (26% ≥ 70 år) och 54,5% patienter som fick fibrinolytika.

Klopido­grel plus ASA reducerade signifikant den relativa risken för död oavsett orsak med 7% ($p=0,029$) och den relativa risken för kombinationen re-infarkt, stroke eller död med 9% ($p=0,002$), motsvarande en absolut riskreduktion på 0,5% respektive 0,9%. Denna fördel var konsekvent oavsett ålder, kön, med eller utan fibrinolytika och observerades så tidigt som efter 24 timmar.

Pediatriisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för kombinationen klopido­grel och ASA för alla grupper av den pediatriiska populationen för behandling av koronar ateroskleros (se avsnitt 4.2 för information om pediatriisk användning).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Klopido­grel:

Absorption

Efter enkel och upprepad oral dosering om 75 mg/dag absorberas klopido­grel snabbt. Maximala plasmakoncentrationer av oförändrat klopido­grel (ungefär 2,2-2,5 ng/ml efter en enkel 75 mg oral dos) inträffade i medeltal ungefär 45 minuter efter dosering. Absorptionen är minst 50%, baserad på i urinen utsöndrade klopido­grelmetaboliter.

Distribution

Klopido­grel och den cirkulerande (inaktiva) huvudmetaboliten binds reversibelt *in vitro* till humana plasmaproteiner (98% respektive 94%). Bindningen är ej mättnadsbar *in vitro* inom ett brett koncentrationsområde.

Metabolism

Klopido­grel metaboliseras extensivt i levern. *In vitro* och *in vivo* metaboliseras klopido­grel enligt två metabola huvudvägar: en medierad av esteraser vilken leder till hydrolys till dess inaktiva karboxylsyrederivat (85 % av cirkulerande metaboliter), och en medierad av multipla cytochrom P450. Klopido­grel metaboliseras först till en 2-oxo-klopido­grel intermediärmetabolit. Efterföljande metabolism av 2-oxo-klopido­grel intermediärmetaboliten resulterar i bildning av den aktiva metaboliten; ett thiol-derivat av klopido­grel. *In vitro* medieras den här vägen av CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 och CYP2B6. Den aktiva thiol-metaboliten som har isolerats *in vitro*, binder snabbt och irreversibelt till trombocytreceptorer, därigenom hämmande trombocytaggregation.

C_{max} för den aktiva metaboliten är dubbelt så hög efter en singeldos på 300 mg klopido­grel (laddningsdos) som efter fyra dagar av 75 mg som underhållsdos. C_{max} inträffar ca 30 till 60 minuter efter dosering.

Eliminering

Efter en oral dos av ¹⁴C-märkt klopido­grel till människa utsöndrades ungefär 50% i urinen och ungefär 46% i faeces under loppet av ett 120-timmars intervall efter intag. Efter en enkel oral dos på 75 mg har klopido­grel en halveringstid på ca 6 timmar. Halveringstiden för elimination av den cirkulerande (inaktiva) huvudmetaboliten var 8 timmar efter enstaka doser och upprepad tillförsel.

Farmakogenetik

CYP2C19 är involverat i bildningen av både den aktiva metaboliten och 2-oxo-klopido­grel intermediärmetaboliten. Farmakokinetik och trombocythämmande effekt hos den aktiva metaboliten av klopido­grel, mätt genom *ex vivo* trombocytaggregationstester, skiljer sig med avseende på CYP2C19-genotyp.

CYP2C19*1-allelen korresponderar med fullt funktionell metabolism medan CYP2C19*2- och CYP2C19*3-allelerna korresponderar med icke-funktionell metabolism. CYP2C19*2- och CYP2C19*3-allelerna svarar för majoriteten av alleler kopplade till reducerad funktion hos kaukasiska (85%) och asiatiska (99%) långsamma metaboliserare. Andra alleler förknippade med frånvaro av eller minskad metabolism är mindre frekventa och inkluderar CYP2C19*4, *5, *6, *7, och *8. En patient som är en långsam metaboliserare har två alleler som ger avsaknad av funktion som definierat ovan. Publicerade frekvenser för genotyperna långsamma CYP2C19-metaboliserare är ungefär 2% hos kaukasier, 4% hos svarta och 14% hos kineser. Tester finns tillgängliga för bestämning av en patients CYP2C19-genotyp.

En cross-over studie med 40 friska individer, 10 av varje av de fyra CYP2C19 metabolismgrupperna (ultrarapida, extensiva, intermediära och långsamma), utvärderade farmakokinetik och trombocythämmande svar vid användning av 300 mg följt av 75 mg/dag och 600 mg följt av 150 mg/dag, alla i totalt 5 dagar (steady state). Ingen påtaglig skillnad i exponering av aktiv metabolit och medelvärde för trombocytaggregationshämmning observerades mellan ultrarapida, extensiva och intermediära metaboliserare. Hos långsamma metaboliserare minskade exponeringen för aktiv metabolit med 63-71% jämfört med extensiva metaboliserare. Efter 300 mg/75 mg dosregimen minskade det trombocythämmande svaret hos långsamma metaboliserare med medelvärden för trombocytaggregationshämmning (5 μ M ADP) på 24 % (24 timmar) och 37% (dag 5) jämfört med medelvärden för trombocytaggregationshämmning på 39% (24 timmar) och 58% (dag 5) hos extensiva metaboliserare och 37% (24 timmar) och 60 % (dag 5) hos intermediära metaboliserare. När långsamma metaboliserare fick 600 mg/150 mg regimen var exponeringen för aktiv metabolit större än med 300 mg/75 mg regimen. Medelvärden för trombocytaggregationshämmning var dessutom 32% (24 timmar) och 58% (dag 5), vilket var större än hos långsamma metaboliserare som fick 300 mg/75 mg regimen och var liknande övriga CYP2C19 metabolismgrupper som fick 300 mg/75 mg regimen. En lämplig dosregim för denna patientpopulation har inte fastställts i kliniska studier.

I linje med resultaten ovan har metaanalyser av 6 studier med 335 klopido­grelbehandlade individer vid steady state visat att exponering för aktiv metabolit minskade med 28% för intermediära metaboliserare och 72% för långsamma metaboliserare medan trombocytaggregationshämmning (5 μ M ADP) minskade med skillnader i medelvärde för trombocytaggregationshämmning på 5,9% respektive 21,4% jämfört med extensiva metaboliserare.

Den kliniska betydelsen av CYP2C19 genotyp hos patienter som behandlas med klopido­grel har inte utvärderats i prospektiva, randomiserade, kontrollerade prövningar. Det har dock gjorts flertalet retrospektiva analyser för att utvärdera denna effekt i patienter behandlade med klopido­grel för vilka det finns genotypningsresultat: CURE (n=2 721), CHARISMA (n=2 428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1 477), ACTIVE-A (n=601) samt ett antal publicerade kohortstudier.

I TRITON-TIMI 38 och 3 av kohortstudierna (Collet, Sibbing, Giusti) hade den sammanlagda gruppen av patienter med antingen intermediär eller långsam metabolismstatus en högre frekvens av kardiovaskulära händelser (död, hjärtinfarkt och stroke) eller stent-trombos jämfört med extensiva metaboliserare.

I CHARISMA och en kohortstudie (Simon) observerades en ökad händelsefrekvens endast hos långsamma metaboliserare jämfört med extensiva metaboliserare.

I CURE, CLARITY, ACTIVE-A och en kohortstudie (Trenk) observerades ingen ökning i händelsefrekvens baserat på metabolismstatus.

Ingen av dess analyser var av en tillräcklig storlek för att upptäcka skillnader i utfall hos långsamma metaboliserare.

Särskilda patientgrupper

Farmakokinetiken hos klopido­grels aktiva metabolit är inte känd i dessa särskilda patientgrupper.

Nedsatt njurfunktion

Efter upprepade doser av 75 mg klopido­grel per dag hos försökspersoner med svår njursjukdom (kreatinin clearance från 5-15 ml/min) var hämning av ADP-inducerad trombocytaggregation lägre (25%) än den som observerades hos friska försökspersoner, ökning av blödningstiden var dock densamma som den som observerats hos friska försökspersoner som fick 75 mg klopido­grel/dag. Dessutom var den kliniska toleransen god hos samtliga patienter.

Nedsatt leverfunktion

Efter upprepade doser av 75 mg klopido­grel per dag i 10 dagar hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion, var hämningen av ADP-inducerad trombocytaggregation liknande som den som

observerats hos friska individer. Medelförlängningen av blödningsstid var också likartad i de två grupperna.

Ras

Prevalensen av CYP2C19 alleler som resulterar i intermediär och långsam metabolism skiljer sig beroende på ras/etnicitet (se Farmakogenetik). Från litteraturen finns begränsade data hos asiatiska populationer tillgängliga för att utvärdera den kliniska betydelsen av genotypning av denna CYP för utfall av kliniska händelser.

Acetylsalicylsyra (ASA):

Absorption

Efter absorption hydrolyseras ASA i kombinationen klopido­grel/ASA till salicylsyra, med maximal plasmakoncentration av salicylsyra inom 1 timme efter dosintag, i sådan utsträckning att plasmakoncentrationerna av ASA väsentligen är omätbara 1,5-3 timmar efter dosintag.

Distribution

ASA binds svagt till plasmaproteiner och dess skenbara distributionsvolym är låg (10 l). Dess metabolit, salicylsyra, är starkt bunden till plasmaproteiner, men dess bindning är koncentrationsberoende (ickelinjär). Vid låga koncentrationer (<100 mikrogram/ml), är uppskattningsvis 90% av salicylsyran bunden till albumin. Salicylsyra har en omfattande distribution till kroppens alla vävnader och vätskor, inklusive centrala nervsystemet, bröstmjolk och fostervävnader.

Metabolism och eliminering

ASA i kombinationen klopido­grel/ASA hydrolyseras snabbt i plasma till salicylsyra, med en halveringstid på 0,3-0,4 timmar för doser av ASA från 75-100 mg. Salicylsyra konjugeras främst i levern och bildar salicylurinsyra, en fenolglukuronid, en acylglukuronid och ett antal mindre metaboliter. Salicylsyra i kombinationen klopido­grel/ASA har en halveringstid på ungefär 2 timmar i plasma. Salicylatmetabolismen kan mätas och totalt kropps­clearance minskar vid höga serumkoncentrationer på grund av leverns begränsade förmåga att bilda både salicylurinsyra och fenolglukuronid. Vid toxiska doser (10-20 g) kan halveringstiden i plasma öka till över 20 timmar. Vid höga doser av ASA, följer eliminationen av salicylsyra 0:e ordningens kinetik (dvs eliminationshastigheten är konstant i relation till plasmakoncentration), med en skenbar halveringstid på 6 timmar eller mer. Utsöndring av oförändrad aktiv substans via njurarna beror på pH i urinen. När pH i urinen stiger över 6,5 ökar renalt clearance av fritt salicylat från <5% till >80%. Vid terapeutiska doser utsöndras uppskattningsvis 10% som salicylsyra, 75% som salicylurinsyra, 10% som fenol- och 5% som acyl-glucuronid av salicylsyra via urinen.

Baserat på farmakokinetiska och metabola egenskaper för båda föreningarna, är kliniskt signifikanta farmakokinetiska interaktioner osannolika.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Klopido­grel: I icke-kliniska studier på råttor och babian sågs främst leverförändringar. Dessa effekter noterades vid doser motsvarande minst 25 gånger exponeringen hos människa vid den kliniska doseringen 75 mg/dag och var en följd av påverkan på levermetaboliserande enzymer. Klopido­grel i terapeutisk dos gav ingen effekt på levermetaboliserande enzym.

Mycket höga doser av klopido­grel orsakade även en uttalad försämring av gastrointestinal tolerans (gastrit, frätskador och/eller kräkningar) hos råttor och babian.

Inga tecken på carcinogen effekt rapporterades vid administrering av klopido­grel under 78 veckor till möss och 104 veckor till råttor i doser upp till 77 mg/kg per dag (motsvarande åtminstone 25 gånger den exponering som ses hos människa vid den kliniska dosen 75 mg/dag).

Klopidogrel har undersökts i en rad genotoxiska studier *in vitro* och *in vivo*, och inte uppvisat någon genotoxisk aktivitet.

Klopidogrel hade inte någon inverkan på fertiliteten hos han- eller honrättor och var inte teratogent i rättor eller kaniner. En viss fördröjning i utvecklingen av avkomman sågs i studier där klopidogrel administrerats till lakterande rättor. Specifika farmakokinetiska studier som utförts med radioaktivt märkt klopidogrel har visat att modersubstansen eller dess metaboliter utsöndras i modersmjölk. Som en följd av detta, kan en direkt effekt (viss toxicitet), eller en indirekt effekt (mindre välsmakande) inte uteslutas.

Acetylsalicylsyra: Singeldosstudier har visat att den orala toxiciteten för ASA är låg. Toxicitetsstudier med upprepad dosering har visat att nivåer upp till 200 mg/kg/dag tolereras väl hos rättor; hundar verkar vara mer känsliga, förmodligen på grund av hunddjurs höga känslighet för de ulcerogena effekterna av NSAID. Inga genotoxicitets- eller klastogenicitetsfrågor av betydelse har hittats angående ASA. Trots att inga formella karcinogenitetsstudier har genomförts med ASA, har den visat sig icke tumörfrämjande.

Reproduktionstoxicitetsdata har visat att ASA är teratogent hos flera sorters laboratoriedjur.

Hos djur har administrering av prostaglandinsynteshämmare visats resultera i ökade pre- och post implantationsförluster och embryo-fosterdöd. Ökad incidens av flera missbildningar inklusive kardiovaskulära missbildningar har dessutom rapporterats hos djur som givits en prostaglandinhämmare under den organogenetiska perioden.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Laktosmonohydrat
Mikrokristallin cellulosa
Hydroxipropylcellulosa 100 cP
Krospovidon (typ A)
Stearinsyra
Kroskarmellosnatrium
Vegetabilisk olja, hydrogenerat
Natriumlaurilsulfat

Tablettdragering:

Hypromellos 15 cP
Polydextros
Titandioxid (E171)
Talk
Maltodextrin
Triglycerider, medellånga kedjor
Gul järnoxid (E172)
Karmin (E120)
Röd järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

18 månader.

Efter första öppnande av burk: 30 dagar

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i originalförpackningen för att skydda mot ljus och fukt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminium + torkmedel - aluminumblistor. Förpackningar om 10, 14, 28, 30, 50, 90 och 100 filmdragerade tabletter.

Vit HDPE-burk med grön polypropylen (PP) barnsäker kork med torkmedel. Förpackningsstorlek om 30 filmdragerade tabletter.

Vit HDPE flerskiktsburk med grön polypropylen (PP) barnsäker kork med torkmedel. Förpackningsstorlek om 30 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/942/006-014

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

**A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Strasse 3
D-89143 Blaubeuren-Weiler
Tyskland

Pliva Croatia Ltd
Prilaz baruna Filipovica 25
10 000 Zagreb
Kroatien

TEVA Czech Industries s.r.o.
Ostravská 29, č.p. 305, Opava - Komárov, -
747 70,
Tjeckien

TEVA UK Limited
BRAMPTON ROAD
HAMPDEN PARK
EASTBOURNE,
EAST SUSSEX, BN22 9AG,
Storbritannien

Teva Operations Poland Sp. z o.o.
ul. Mogilska 80.
31-546, Krakow
Polen

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
NL-2031 GA Haarlem
Nederländerna

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
HU-4042 Debrecen
Ungern

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH
ANVÄNDNING**

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- Periodiska säkerhetsrapporter

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel i enlighet med de krav som anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDEL

- ***Riskhanteringsplan***

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller kan de lämnas in samtidigt.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

A. MÄRKNING

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTRE KARTONG för blister****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Clodidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/75 mg filmdragerade tabletter

klopidogrel/acetylsalicylsyra

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 75 mg klopidogrel (som vätesulfat) och 75 mg acetylsalicylsyra.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerade tabletter

14 filmdragerade tabletter

28 filmdragerade tabletter

30 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25°C. Förvaras i originalförpackningen för att skydda mot ljus och fukt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL
--

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)
--

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederländerna

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING
--

EU/1/14/942/001-003

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER <, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER>
--

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/75 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**BLISTER****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/75 mg filmdragerade tabletter

klopidogrel/acetylsalicylsyra

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Teva Pharma B.V.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER <, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER>

Lot

5. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTRE KARTONG för burkar****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/75 mg filmdragerade tabletter

klopidogrel/acetylsalicylsyra

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 75 mg klopidogrel (som vätesulfat) och 75 mg acetylsalicylsyra.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerade tabletter

30 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.

Efter första öppnandet av burken: 30 dagar.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25°C. Förvaras i originalförpackningen för att skydda mot ljus och fukt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL
--

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)
--

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederländerna

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING
--

EU/1/14/942/004-005

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER <, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER>
--

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/75 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**BURK ETIKETT****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/75 mg filmdragerade tabletter

klopidogrel/acetylsalicylsyra

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 75 mg klopidogrel (som vätesulfat) och 75 mg acetylsalicylsyra.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerade tabletter

30 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

Efter första öppnandet av burken: 30 dagar.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25°C. Förvaras i originalförpackningen för att skydda mot ljus och fukt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/942/004-005

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER <, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER>

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTRE KARTONG för blister

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/100 mg filmdragerade tabletter

klopidogrel/acetylsalicylsyra

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 75 mg klopidogrel (som vätesulfat) och 100 mg acetylsalicylsyra.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerade tabletter

10 filmdragerade tabletter

14 filmdragerade tabletter

28 filmdragerade tabletter

30 filmdragerade tabletter

50 filmdragerade tabletter

90 filmdragerade tabletter

100 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25°C. Förvaras i originalförpackningen för att skydda mot ljus och fukt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederländerna

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/942/006-012

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER <, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER>

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Clpidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/100 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**BLISTER****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/100 mg filmdragerade tabletter

klopidogrel/acetylsalicylsyra

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Teva Pharma B.V.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER <, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER>

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTRE KARTONG för burkar****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/100 mg filmdragerade tabletter

klopidogrel/acetylsalicylsyra

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 75 mg klopidogrel (som vätesulfat) och 100 mg acetylsalicylsyra.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerade tabletter

30 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.

Efter första öppnandet av burken: 30 dagar

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25°C. Förvaras i originalförpackningen för att skydda mot ljus och fukt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL
--

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)
--

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederländerna

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING
--

EU/1/14/942/013-014

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER <, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER>
--

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/100 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**BURK ETIKETT****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/100 mg filmdragerade tabletter

klopidogrel/acetylsalicylsyra

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 75 mg klopidogrel (som vätesulfat) och 100 mg acetylsalicylsyra.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerade tabletter

30 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

Efter första öppnandet av burken: 30 dagar.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25°C. Förvaras i originalförpackningen för att skydda mot ljus och fukt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/942/013-014

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER <, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER>

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

B. BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Bipacksedel: Information till användaren

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/75 mg filmdragerade tabletter klopidogrel/acetylsalicylsyra

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva
3. Hur du tar Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva är och vad det används för

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva innehåller klopidogrel och acetylsalicylsyra (ASA) och tillhör en grupp av läkemedel som kallas trombocythämmande medel. Trombocyter är mycket små celler i blodet som bildar koagel (klumpar) vid koagulation av blodet (blodets levring). Genom att hindra denna bildning av koagel i vissa typer av blodkärl (kallade artärer) minskar trombocythämmande medel riskerna för att blodkoagel bildas (en process som kallas trombos).

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva används av vuxna för att förhindra bildning av blodproppar i åderförkalkade artärer som kan leda till aterotrombotiska händelser (såsom slaganfall (stroke), hjärtattack eller död).

Du har fått Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva istället för två separata läkemedel, klopidogrel och ASA, för att förhindra bildning av blodproppar eftersom du har haft en allvarlig kärlkrampssjukdom (instabil angina) eller hjärtattack (hjärtinfarkt). Som behandling av detta tillstånd kan din läkare ha placerat en stent i det blockerade eller trånga blodkärlet för att återställa effektivt blodflöde.

2. Vad du behöver veta innan du använder Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva

Använd inte Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva

- Om du är allergisk mot klopidogrel, acetylsalicylsyra (ASA) eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- Om du är allergisk mot andra läkemedel som kallas icke-steroida anti-inflammatoriska läkemedel (NSAID), vilka vanligen används för att behandla smärtsamma och/eller inflammatoriska tillstånd i muskel eller leder
- Om du lider av någon sjukdom som inkluderar kombination av astma, rinnande näsa och polyper (en typ av tillväxt i näsan)
- Om du lider av någon sjukdom som gör att du har en aktiv blödning, som t.ex. magsår eller blödning i hjärnan
- Om du lider av allvarlig leversjukdom
- Om du lider av allvarlig njursjukdom
- Om du är i sista trimestern av graviditeten.

Varningar och försiktighet

Om någon av nedan nämnda situationer passar in på dig bör du informera din läkare innan du tar Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva:

- om du har risk för blödning som t.ex.:
 - en sjukdom som gör att du riskerar inre blödning (som t.ex. magsår)
 - en blodsjukdom som gör att du riskerar inre blödning (i kroppens vävnader, organ eller leder)
 - en nyligen inträffad allvarlig skada
 - en nyligen genomgången operation (inklusive tandoperationer)
 - en planerad operation (inklusive tandoperationer) inom den närmaste veckan
- om du har haft en propp i en artär i din hjärna (ischemisk stroke) som inträffade inom den senaste veckan
- om du lider av njur- eller leversjukdom
- om du tidigare haft astma eller allergiska reaktioner inklusive allergi mot andra läkemedel för behandling av din sjukdom
- om du lider av gikt.

Under tiden du tar Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva:

- Du bör informera din läkare
 - om en operation (inklusive tandoperation) är planerad.
 - om du har mag- eller buksmärter eller blödning i mage eller tarm (röd eller svart avföring)
- Du ska även **informera din läkare omedelbart** om du utvecklar ett medicinskt tillstånd (också känt som Trombotisk Trombocytopen Purpura eller TTP) som inkluderar feber och blåmärken under huden som kan uppstå som röda knappålsstora prickar, med eller utan oförklarad svår kraftlöshet, förvirring, gulfärgning av huden eller ögonen (gulsot) (se avsnitt 4 "Eventuella biverkningar").
- Om du skär eller skadar dig själv kan det ta längre tid än vanligt för blödningen att sluta. Detta är kopplat till hur din medicin fungerar eftersom den förhindrar bildningen av blodproppar. Detta har normalt ingen betydelse vid mindre skärsår och skador som t.ex. om du skär dig själv vid rakning. Om du är orolig för din blödning **kontakta dock din läkare omedelbart** (se avsnitt 4 "Eventuella biverkningar").
- Din läkare kan beställa blodtester.

Barn och ungdomar

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva är inte avsett för användning hos barn eller ungdomar under 18 år. Det finns ett troligt samband mellan acetylsalicylsyra (ASA) och Reyes syndrom när läkemedel innehållande ASA ges till barn och ungdomar med en virusinfektion. Reyes syndrom är en mycket sällsynt sjukdom som kan vara dödlig.

Andra läkemedel och Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, även receptfria sådana.

Vissa andra läkemedel kan påverka användningen av Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva eller vice versa.

Det är speciellt viktigt att du talar om för din läkare om du tar

- blodförtunnande läkemedel som tas via munnen, läkemedel för att minska bildning av blodproppar
- ASA eller icke-steroida anti-inflammatoriska läkemedel, vilka vanligtvis används vid behandling av smärtsamma och/eller inflammatoriska tillstånd i muskler och leder
- heparin eller andra läkemedel som injiceras för att minska bildning av blodproppar
- omeprazol, esomeprazol eller cimetidin, läkemedel för behandling av magbesvär
- metotrexat, ett läkemedel för behandling av svåra ledsjukdomar (reumatoid artrit) eller hudsjukdomar (psoriasis)
- probenecid, benzbromaron eller sulfinpyrazon, läkemedel för behandling av gikt
- flukonazol, vorikonazol, ciprofloxacin eller kloramfenikol, läkemedel för behandling av bakteriella infektioner och svampinfektioner

- fluoxetin, fluvoxamin eller moklobemid, läkemedel mot depression,
- karbamazepin eller oxkarbazepin, läkemedel för behandling av några former av epilepsi
- tiklopedin, ett annat trombocythämmande medel.

Du **bör avbryta** annan behandling med klopido­grel medan du tar Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva.

Tillfällig användning av ASA (inte mer än 1 000 mg under 24 timmar) anses inte generellt utgöra något problem, men långvarig användning med ASA under andra förhållanden ska diskuteras med din läkare eller apotekspersonal.

Graviditet och amning

Ta **inte** Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva under tredje trimestern av graviditeten. Detta läkemedel ska helst inte tas under första och andra trimestern av graviditeten.

Om du är gravid eller misstänker att du är gravid bör du tala om det för läkare eller apotekspersonal innan du börjar använda Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva. Om du blir gravid under tiden du använder Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva ska du **omedelbart ta kontakt med din läkare** eftersom det inte är rekommenderat att ta Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva under graviditet.

Du **bör inte** amma när du tar detta läkemedel.

Om du ammar eller planerar att amma prata med din läkare innan du tar detta läkemedel.

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel

Körförmåga och användning av maskiner

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva ska inte påverka din förmåga att köra bil eller använda maskiner.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva innehåller laktos

Om du har fått veta av din läkare att du inte tål vissa sockerarter (t ex laktos), kontakta din läkare innan du tar detta läkemedel.

3. Hur du använder Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Rekommenderad dos är en tablett Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva per dag som bör sväljas med ett glas vatten, med eller utan föda.

Du bör ta din medicin vid samma tidpunkt varje dag.

Din läkare kommer bestämma hur länge du behöver ta Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva beroende på ditt tillstånd. Om du har haft en hjärtattack bör Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva förskrivas för minst fyra veckor. I vilket fall som helst bör du ta Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva så länge din läkare ordinerar det.

Om du använt för stor mängd av Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva

Kontakta din läkare eller närmaste sjukhusakutavdelning pga. den ökade risken för blödning.

Om du har glömt att ta Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva

Om du glömmar att ta en dos Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva, och upptäcker det inom 12 timmar, ta tabletten så fort du upptäcker det och ta nästa tablett vid den vanliga tidpunkten.

Om det hinner gå mer än 12 timmar innan du upptäcker det, tar du nästa dagliga dos vid vanlig tid. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd tablett.

Om du slutar att använda Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva

Avbryt inte behandlingen om inte din läkare ber dig göra detta. Kontakta läkare eller apotekspersonal innan du avbryter behandlingen.

Om din läkare har sagt att du kan avsluta behandlingen tillfälligt, fråga din läkare när du ska fortsätta med behandlingen.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Kontakta din läkare omedelbart om du har

- feber, tecken på infektion eller svår kraftlöshet. Detta kan bero på sällsynt minskning av vissa blodceller.
- tecken på leverproblem såsom gulfärgning av huden och/eller ögonen (gulsot), med eller utan samtidiga små punktformiga blödningar under huden (syns som röda prickar) och/eller förvirring (se avsnitt 2 "Varningar och försiktighet").
- svullnad i munnen eller hudbesvär såsom utslag och klåda, blåsor på huden. Detta kan vara tecken på en allergisk reaktion.

Den vanligaste biverkningen som rapporterats vid användning av Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva är blödning. Blödning kan uppträda som blödning i mage eller tarm, blåmärken, hematom (ovanlig blödning eller blåmärken under huden), näsblödning, blod i urinen. I ett fåtal fall har även blödningar i ögat, inre blödningar i huvudet, lungorna eller lederna rapporterats.

Om du får förlängd blödning när du tar Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva

Om du skär eller skadar dig kan det ta längre tid än vanligt för blödningen att sluta. Detta är kopplat till hur din medicin fungerar eftersom den förhindrar bildningen av blodproppar. Detta har normalt ingen betydelse vid mindre skärsår och skador som t.ex. om du skär dig själv vid rakning. Om du är orolig för din blödning **kontakta dock din läkare omedelbart** (se avsnitt 2 "Varningar och försiktighet").

Andra biverkningar inkluderar:

Vanliga biverkningar (kan påverka upp till 1 av 10 patienter):

- diarré
- buksmärtor
- matsmältningsbesvär eller halsbränna.

Mindre vanliga biverkningar (kan påverka upp till 1 av 100 patienter):

- huvudvärk
- magsår
- kräkningar
- illamående
- förstoppning
- ökad gasbildning i magen eller tarmarna
- utslag
- klåda
- svindel
- känsla av stickningar och domnad.

Sällsynta biverkningar (kan påverka upp till 1 av 1 000 patienter):

- yrsel.

Mycket sällsynta biverkningar (kan påverka upp till 1 av 10 000 patienter):

- gulsot
- brännande känsla i magsäcken och/eller i matstrupen
- svår buksmärta med eller utan ryggsmärta
- feber
- svårigheter att andas ibland samtidigt med hosta
- generaliserade (spridda) allergiska reaktioner (t.ex. en känsla av värme med plötslig obehagskänsla tills svimning)
- svullnad i munnen
- blåsor på huden
- hudallergi
- ont i munnen (stomatit)
- minskning av blodtryck
- förvirring
- hallucinationer
- smärtor i leder
- muskelsmärter
- smakförändringar
- inflammation i små blodkärl.

Biverkningar med ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data):

- blödande magsår
- ringningar i öronen
- hörselbortfall
- plötsliga livshotande allergiska reaktioner
- njursjukdom
- lågt blodsocker
- gikt (ett tillstånd med smärtsamma, svullna leder orsakade av urinsyra och kristaller)
- försämring av magallergier.

Dessutom kan din läkare upptäcka förändringar i dina blod- eller urintester.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen, burken och blister efter Utg.dat eller EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 25°C. Förvaras i originalförpackningen för att skydda mot ljus och fukt.

Öppnad burk används inom 30 dagar.

Använd inte detta läkemedel om du märker några synliga tecken på försämring.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- De aktiva substanserna är klopido­grel och acetylsalicylsyra. Varje tablett innehåller 75 mg klopido­grel (som vätesulfat) och 75 mg acetylsalicylsyra.
- Övriga innehållsämnen är:
 - Tablettkärnan: laktosmonohydrat, mikrokristallin cellulosa, hydroxipropylcellulosa 100 cP, krospovidon (typ A), stearinsyra, kroskarmellosnatrium, hydrogenerad vegetabilisk olja och natriumlaurilsulfat.
 - Tablett­dragering: hypromellos, polydextros, titandioxid (E171), kinolingult aluminiumlack (E104), talk, maltodextrin, triglycerider (medellånga kedjor) och gul järnoxid (E172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/75 mg film­dragerade tabletter är gula, film­dragerade kapselformade tabletter. Tabletterna är 14,0 mm långa och 6,8 mm breda.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva tillhandahålls som blisterkartor i förpackningsstorlekar om 14, 28 och 30 film­dragerade tabletter eller i burk i förpackningsstorlek om 30 film­dragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning:

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederländerna

Tillverkare:

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
4042 Debrecen
Ungern

TEVA UK Ltd
Brampton Road
Hampden Park
Eastbourne
East Sussex, BN22 9AG
Storbritannien

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederländerna

Teva Czech Industries s.r.o.
Ostravska 29, c.p. 305
74770 Opava-Komarov
Tjeckien

Teva Operations Poland Sp. z o.o.
ul. Mogilska 80
31-546 Krakow
Polen

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Tyskland

Pliva Croatia Ltd
Prilaz baruna Filipovica 25
10 000 Zagreb
Kroatien

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Lietuva

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

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt
Tel.: +36 1 288 64 00

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Deutschland

Teva GmbH
Tel: +49 731 402 08

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228 400

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 6677 55 90

Ελλάδα

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

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs GmbH
Tel: +43 1 97007 0

España

Teva Pharma S.L.U.
Tél: +34 91 387 32 80

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: +351 21 476 75 50

Hrvatska

România

Pliva Hrvatska d.o.o
Tel: + 385 1 37 20 000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Ísland

ratiopharm Oy
Sími: +358 20 180 5900

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028 917 981

Κύπρος

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

Latvija

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 67 323 666

Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +4021 230 6524

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628 500

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

Bipacksedel: Information till användaren

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/100 mg filmdragerade tabletter
klopidogrel/acetylsalicylsyra

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva
3. Hur du tar Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva är och vad det används för

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva innehåller klopidogrel och acetylsalicylsyra (ASA) och tillhör en grupp av läkemedel som kallas trombocythämmande medel. Trombocyter är mycket små celler i blodet som bildar koagel (klumpar) vid koagulation av blodet (blodets levring). Genom att hindra denna bildning av koagel i vissa typer av blodkärl (kallade artärer) minskar trombocythämmande medel riskerna för att blodkoagel bildas (en process som kallas trombos).

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva används av vuxna för att förhindra bildning av blodproppar i åderförkalkade artärer som kan leda till aterotrombotiska händelser (såsom slaganfall (stroke), hjärtattack eller död).

Du har fått Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva istället för två separata läkemedel, klopidogrel och ASA, för att förhindra bildning av blodproppar eftersom du har haft en allvarlig kärlkrampssjukdom (instabil angina) eller hjärtattack (hjärtinfarkt). Som behandling av detta tillstånd kan din läkare ha placerat en stent i det blockerade eller tränga blodkärlet för att återställa effektivt blodflöde.

2. Vad du behöver veta innan du använder Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva

Använd inte Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva

- Om du är allergisk mot klopidogrel, acetylsalicylsyra (ASA) eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- Om du är allergisk mot andra läkemedel som kallas icke-steroida anti-inflammatoriska läkemedel (NSAID), vilka vanligen används för att behandla smärtsamma och/eller inflammatoriska tillstånd i muskel eller leder
- Om du lider av någon sjukdom som inkluderar kombination av astma, rinnande näsa och polyper (en typ av tillväxt i näsan)
- Om du lider av någon sjukdom som gör att du har en aktiv blödning, som t.ex. magsår eller blödning i hjärnan
- Om du lider av allvarlig leversjukdom
- Om du lider av allvarlig njursjukdom
- Om du är i sista trimestern av graviditeten.

Varningar och försiktighet

Om någon av nedan nämnda situationer passar in på dig bör du informera din läkare innan du tar Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva:

- om du har risk för blödning som t.ex.:
 - en sjukdom som gör att du riskerar inre blödning (som t.ex. magsår)

- en blodsjukdom som gör att du riskerar inre blödning (i kroppens vävnader, organ eller leder)
- en nyligen inträffad allvarlig skada
- en nyligen genomgången operation (inklusive tandoperationer)
- en planerad operation (inklusive tandoperationer) inom den närmaste veckan
- om du har haft en propp i en artär i din hjärna (ischemisk stroke) som inträffade inom den senaste veckan
- om du lider av njur- eller leversjukdom
- om du tidigare haft astma eller allergiska reaktioner inklusive allergi mot andra läkemedel för behandling av din sjukdom
- om du lider av gikt.

Under tiden du tar Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva:

- Du bör informera din läkare
 - om en operation (inklusive tandoperation) är planerad.
 - om du har mag- eller buksmärter eller blödning i mage eller tarm (röd eller svart avföring)
- Du ska även **informera din läkare omedelbart** om du utvecklar ett medicinskt tillstånd (också känt som Trombotisk Trombocytopen Purpura eller TTP) som inkluderar feber och blåmärken under huden som kan uppstå som röda knappnålsstora prickar, med eller utan oförklarad svår kraftlöshet, förvirring, gulfärgning av huden eller ögonen (gulsot) (se avsnitt 4 "Eventuella biverkningar").
- Om du skär eller skadar dig själv kan det ta längre tid än vanligt för blödningen att sluta. Detta är kopplat till hur din medicin fungerar eftersom den förhindrar bildningen av blodproppar. Detta har normalt ingen betydelse vid mindre skärsår och skador som t.ex. om du skär dig själv vid rakning. Om du är orolig för din blödning **kontakta dock din läkare omedelbart** (se avsnitt 4 "Eventuella biverkningar").
- Din läkare kan beställa blodtester.

Barn och ungdomar

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva är inte avsett för användning hos barn eller ungdomar under 18 år. Det finns ett troligt samband mellan acetylsalicylsyra (ASA) och Reyes syndrom när läkemedel innehållande ASA ges till barn och ungdomar med en virusinfektion. Reyes syndrom är en mycket sällsynt sjukdom som kan vara dödlig.

Andra läkemedel och Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, även receptfria sådana.

Vissa andra läkemedel kan påverka användningen av Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva eller vice versa.

Det är speciellt viktigt att du talar om för din läkare om du tar

- blodförtunnande läkemedel som tas via munnen, läkemedel för att minska bildning av blodproppar
- ASA eller icke-steroida anti-inflammatoriska läkemedel, vilka vanligtvis används vid behandling av smärtsamma och/eller inflammatoriska tillstånd i muskler och leder
- heparin eller andra läkemedel som injiceras för att minska bildning av blodproppar
- omeprazol, esomeprazol eller cimetidin, läkemedel för behandling av magbesvär
- metotrexat, ett läkemedel för behandling av svåra ledsjukdomar (reumatoid artrit) eller hudsjukdomar (psoriasis)
- probenecid, benzbromaron eller sulfinpyrazon, läkemedel för behandling av gikt
- flukonazol, vorikonazol, ciprofloxacin eller kloramfenikol, läkemedel för behandling av bakteriella infektioner och svampinfektioner
- fluoxetin, fluvoxamin eller moklobemid, läkemedel mot depression,
- karbamazepin eller oxkarbazepin, läkemedel för behandling av några former av epilepsi
- tiklopedin, ett annat trombocythämmande medel.

Du **bör avbryta** annan behandling med klopido­grel medan du tar Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva.

Tillfällig användning av ASA (inte mer än 1 000 mg under 24 timmar) anses inte generellt utgöra något problem, men långvarig användning med ASA under andra förhållanden ska diskuteras med din läkare eller apotekspersonal.

Graviditet och amning

Ta **inte** Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva under tredje trimestern av graviditeten. Detta läkemedel ska helst inte tas under första och andra trimestern av graviditeten.

Om du är gravid eller misstänker att du är gravid bör du tala om det för läkare eller apotekspersonal innan du börjar använda Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva. Om du blir gravid under tiden du använder Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva ska du **omedelbart ta kontakt med din läkare** eftersom det inte är rekommenderat att ta Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva under graviditet.

Du **bör inte** amma när du tar detta läkemedel.

Om du ammar eller planerar att amma prata med din läkare innan du tar detta läkemedel.

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel

Körförmåga och användning av maskiner

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva ska inte påverka din förmåga att köra bil eller använda maskiner.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva innehåller laktos

Om du har fått veta av din läkare att du inte tål vissa sockerarter (t ex laktos), kontakta din läkare innan du tar detta läkemedel.

3. Hur du använder Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Rekommenderad dos är en tablett Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva per dag som bör sväljas med ett glas vatten, med eller utan föda.

Du bör ta din medicin vid samma tidpunkt varje dag.

Din läkare kommer bestämma hur länge du behöver ta Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva beroende på ditt tillstånd. Om du har haft en hjärtattack bör Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva förskrivas för minst fyra veckor. I vilket fall som helst bör du ta Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva så länge din läkare ordinerar det.

Om du använt för stor mängd av Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva

Kontakta din läkare eller närmaste sjukhusakutavdelning pga. den ökade risken för blödning.

Om du har glömt att ta Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva

Om du glömmar att ta en dos Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva, och upptäcker det inom 12 timmar, ta tablettens så fort du upptäcker det och ta nästa tablett vid den vanliga tidpunkten.

Om det hinner gå mer än 12 timmar innan du upptäcker det, tar du nästa dagliga dos vid vanlig tid. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd tablett.

Om du slutar att använda Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva

Avbryt inte behandlingen om inte din läkare ber dig göra detta. Kontakta läkare eller apotekspersonal innan du avbryter behandlingen.

Om din läkare har sagt att du kan avsluta behandlingen tillfälligt, fråga din läkare när du ska fortsätta med behandlingen.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Kontakta din läkare omedelbart om du har

- feber, tecken på infektion eller svår kraftlöshet. Detta kan bero på sällsynt minskning av vissa blodceller.
- tecken på leverproblem såsom gulfärgning av huden och/eller ögonen (gulsot), med eller utan samtidiga små punktförmiga blödningar under huden (syns som röda prickar) och/eller förvirring (se avsnitt 2 "Varningar och försiktighet").
- svullnad i munnen eller hudbesvär såsom utslag och klåda, blåsor på huden. Detta kan vara tecken på en allergisk reaktion.

Den vanligaste biverkningen som rapporterats vid användning av Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva är blödning. Blödning kan uppträda som blödning i mage eller tarm, blåmärken, hematom (ovanlig blödning eller blåmärken under huden), näsblödning, blod i urinen. I ett fåtal fall har även blödningar i ögat, inre blödningar i huvudet, lungorna eller lederna rapporterats.

Om du får förlängd blödning när du tar Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva

Om du skär eller skadar dig kan det ta längre tid än vanligt för blödningen att sluta. Detta är kopplat till hur din medicin fungerar eftersom den förhindrar bildningen av blodproppar. Detta har normalt ingen betydelse vid mindre skärsår och skador som t.ex. om du skär dig själv vid rakning. Om du är orolig för din blödning **kontakta dock din läkare omedelbart** (se avsnitt 2 "Varningar och försiktighet").

Andra biverkningar inkluderar:

Vanliga biverkningar (kan påverka upp till 1 av 10 patienter):

- diarré
- buksmärtor
- matsmältningsbesvär eller halsbränna.

Mindre vanliga biverkningar (kan påverka upp till 1 av 100 patienter):

- huvudvärk
- magsår
- kräkningar
- illamående
- förstoppning
- ökad gasbildning i magen eller tarmarna
- utslag
- klåda
- svindel
- känsla av stickningar och domnad.

Sällsynta biverkningar (kan påverka upp till 1 av 1 000 patienter):

- yrsel.

Mycket sällsynta biverkningar (kan påverka upp till 1 av 10 000 patienter):

- gulsot
- brännande känsla i magsäcken och/eller i matstruben
- svår buksmärta med eller utan ryggsmärta
- feber
- svårigheter att andas ibland samtidigt med hosta
- generaliserade (spridda) allergiska reaktioner (t.ex. en känsla av värme med plötslig obehagskänsla tills svimning)
- svullnad i munnen
- blåsor på huden
- hudallergi
- ont i munnen (stomatit)
- minskning av blodtryck
- förvirring
- hallucinationer
- smärtor i leder
- muskelsmärter
- smakförändringar
- inflammation i små blodkärl.

Biverkningar med ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data):

- blödande magsår
- ringningar i öronen
- hörselbortfall
- plötsliga livshotande allergiska reaktioner
- njursjukdom
- lågt blodsocker
- gikt (ett tillstånd med smärtsamma, svullna leder orsakade av urinsyra och kristaller)
- försämring av magallergier.

Dessutom kan din läkare upptäcka förändringar i dina blod- eller urintester.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen, burken och blister efter Utg.dat eller EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 25°C. Förvaras i originalförpackningen för att skydda mot ljus och fukt.

Öppnad burk används inom 30 dagar.

Använd inte detta läkemedel om du märker några synliga tecken på försämring.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- De aktiva substanserna är klopido­grel och acetylsalicylsyra. Varje tablett innehåller 75 mg klopido­grel (som vätesulfat) och 100 mg acetylsalicylsyra.
- Övriga innehållsämnen är:
 - Tablettkärnan: laktosmonohydrat, mikrokristallin cellulosa, hydroxi­propylcellulosa 100 cP, krospovidon (typ A), stearinsyra, kroskarmellosnatrium, hydrogenerad vegetabilisk olja och natriumlaurilsulfat.
 - Tablett­dragering: hypromellos, polydextros, titandioxid (E171), talk, maltodextrin, triglycerider (medellånga kedjor), gul järnoxid (E172), karmin (E120) och röd järnoxid (E172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/100 mg film­dragerade tabletter är ljusrosa till rosa, film­dragerade kapselformade tabletter. Tabletterna är 14,0 mm långa och 6,8 mm breda.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva tillhandahålls som blisterkartor i förpackningsstorlekar om 10, 14, 28, 30, 50, 90 och 100 film­dragerade tabletter eller i burk i förpackningsstorlek om 30 film­dragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning:

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederländerna

Tillverkare:

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
4042 Debrecen
Ungern

TEVA UK Ltd
Brampton Road
Hampden Park
Eastbourne
East Sussex, BN22 9AG
Storbritannien

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederländerna

Teva Czech Industries s.r.o.
Ostravska 29, c.p. 305
74770 Opava-Komarov
Tjeckien

Teva Operations Poland Sp. z o.o.
ul. Mogilska 80
31-546 Krakow
Polen

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Tyskland

Pliva Croatia Ltd
Prilaz baruna Filipovica 25
10 000 Zagreb
Kroatien

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Lietuva

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

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt
Tel.: +36 1 288 64 00

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Deutschland

Teva GmbH
Tel: +49 731 402 08

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228 400

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 6677 55 90

Ελλάδα

Teva Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs GmbH
Tel: +43 1 97007 0

España

Teva Pharma S.L.U.
Tél: +34 91 387 32 80

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: +351 21 476 75 50

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: + 385 1 37 20 000

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +4021 230 6524

Ireland

Slovenija

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Ísland

ratiopharm Oy
Sími: +358 20 180 5900

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028 917 981

Κύπρος

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

Latvija

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 67 323 666

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628 500

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning