

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Clopidogrel BMS 75 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 75 mg clopidogrel (som vätesulfat).
Hjälpämnen: varje tablett innehåller 3 mg laktos och 3,3 mg hydrerad ricinolja.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Rosa, runda, bikonvexa, märkta med "75" på den ena sidan och med "1171" på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Clopidogrel är indicerad hos vuxna för förebyggande behandling av aterotrombotiska händelser hos:

- Patienter med hjärtinfarkt (från några få dagar till mindre än 35 dagar), ischemisk stroke (från 7 dagar till mindre än 6 månader) eller etablerad perifer arteriell sjukdom.
- Patienter med akuta koronara syndrom:
 - Akuta koronara syndrom utan ST-höjning (instabil angina eller icke-Q-vågsinfarkt), inklusive patienter som genomgår stentbehandling efter koronarangioplastik (PCI), i kombination med acetylsalicylsyra (ASA).
 - Akut hjärtinfarkt med ST-höjning, i kombination med ASA hos medicinskt behandlade patienter lämpliga för trombolytisk behandling.

För ytterligare information hänvisas till avsnitt 5.1.

4.2 Dosering och administreringsätt

- Vuxna och äldre

Clopidogrel skall ges en gång dagligen i dosen 75 mg och kan ges både med och utan föda.

Hos patienter med akuta koronara syndrom:

- Akuta koronara syndrom utan ST-höjning (instabil angina eller icke-Q-vågsinfarkt): behandlingen med clopidogrel skall inledas med en 300 mg laddningsdos och sedan fortsätta med 75 mg en gång dagligen (tillsammans med acetylsalicylsyra (ASA) 75 mg-325 mg dagligen). Eftersom högre doser med ASA associerades med större blödningsrisk, rekommenderas att dosen ASA inte överstiger 100 mg. 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).
- Akut hjärtinfarkt med ST-höjning: clopidogrel skall ges som en 75 mg daglig engångsdos inledd med en 300 mg laddningsdos i kombination med ASA, med eller utan trombolytika. För patienter över 75 år skall clopidogrelbehandling inledas utan en laddningsdos. Kombinerad behandling skall påbörjas så snart symtomen uppträder och

fortsätta i minst fyra veckor. Fördelen med kombinationen clopidogrel och ASA längre än fyra veckor har inte studerats för denna typ av patienter (se avsnitt 5.1)

- Farmakogenetik
Långsam metabolisering av CYP2C19 är förknippad med minskat svar på clopidogrel. Optimal dosregim för långsamma metaboliserare är ännu ej fastställd (se avsnitt 5.2).
- Barn
Säkerhet och effekt av clopidogrel för barn och ungdomar har ännu ej fastställts.
- Nedsatt njurfunktion
Behandlingserfarenheten är begränsad för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4).
- Nedsatt leverfunktion
Behandlingserfarenheten är begränsad för patienter med måttlig leversjukdom som kan ha ökad blödningsbenägenhet (se avsnitt 4.4).

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.
- Allvarlig nedsättning av leverfunktionen.
- Aktiv patologisk blödning som t ex peptiskt ulcus eller intrakraniell blödning.

4.4 Varningar och försiktighet

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). I likhet med andra antikoagulantia bör clopidogrel 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 ASA, heparin, glykoprotein IIb/IIIa-hämmare eller icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel inklusive COX-2-hämmare. Patienterna bör noggrant följas med avseende på tecken på blödning inkluderat okult blödning, särskilt under de första behandlingsveckorna. På grund av risken för ökad blödning, rekommenderas inte samtidig behandling med clopidogrel och orala antikoagulantia (se avsnitt 4.5).

Hos patienter som skall genomgå elektiva kirurgiska ingrepp och där inverkan på trombocyttaggregation för tillfället inte är önskvärd, bör behandling med clopidogrel sättas ut 7 dagar före operation. Patienter bör informera läkare och tandläkare om att de använder clopidogrel före planering av kirurgiska ingrepp och innan nya läkemedel tas i användning. Clopidogrel förlänger blödningstiden och bör användas med försiktighet till patienter som har tillstånd med blödningsbenägenhet (särskilt gastrointestinala och intraokulära).

Patienterna bör informeras att det kan ta längre tid än normalt att stoppa blödning när de använder clopidogrel (enbart eller i kombination med ASA), och att de bör informera sin egen läkare om varje ovanlig blödning (lokalisering eller varaktighet).

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

Med hänsyn till avsaknaden av data, kan clopidogrel inte rekommenderas under de första 7 dagarna efter akut ischemisk stroke.

Farmakogenetik: Baserat på litteraturdata har patienter med genetiskt minskad CYP2C19-funktion lägre systemisk exponering för clopidogrels aktiva metabolit och minskad trombocyttaggregationshämmning, samt

uppvisar vanligtvis högre frekvens av kardiovaskulära händelser efter hjärtinfarkt än patienter med normal CYP2C19-funktion (se avsnitt 5.2).

Eftersom clopidogrel metaboliseras till sin aktiva metabolit delvis av CYP2C19, kan läkemedel som hämmar aktiviteten hos detta enzym förväntas resultera i minskade läkemedelsnivåer av clopidogrels aktiva metabolit och en minskning i klinisk effekt. Samtidig användning av läkemedel som hämmar CYP2C19 ska avrådas (se avsnitt 4.5 för en lista på CYP2C19-hämmare, se även avsnitt 5.2). Även om evidensen för CYP2C19-hämning varierar inom klassen protonpumpshämmare, antyder kliniska studier en interaktion mellan clopidogrel och alla medel i denna klass. Därför ska samtidig användning av protonpumpshämmare undvikas såvida det inte är absolut nödvändigt. Det finns ingen evidens för att andra läkemedel som minskar magsyra såsom H₂-blockerare eller antacida skulle interferera med clopidogrels trombocyttaggregationshämmande aktivitet.

Klinisk erfarenhet av clopidogrel är begränsad för patienter med nedsatt njurfunktion. Clopidogrel bör därför användas med försiktighet till denna grupp av patienter (se avsnitt 4.2).

Erfarenheten är begränsad för patienter med måttlig leversjukdom som kan ha ökad blödningsbenägenhet. Clopidogrel bör därför användas med försiktighet till denna grupp av patienter (se avsnitt 4.2).

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

Detta läkemedel innehåller hydrerad ricinolja som kan ge magbesvär och diarré.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Orala antikoagulantia: På grund av risken för ökad blödning, rekommenderas inte samtidig behandling med clopidogrel och orala antikoagulantia (se avsnitt 4.4).

Glykoprotein IIb/IIIa-hämmare: Clopidogrel bör användas med försiktighet hos patienter som kan ha ökad blödningsrisk i samband med trauma, kirurgiska ingrepp eller andra sjukliga tillstånd och som samtidigt behandlas med glykoprotein IIb/IIIa-hämmare (se avsnitt 4.4).

Acetylsalicylsyra (ASA): ASA påverkade inte på clopidogrelmedierad hämning av ADP-inducerad trombocyttaggregation, men clopidogrel förstärkte effekten av ASA på kollageninducerad trombocyttaggregation. Samtidig administrering av 500 mg ASA 2 gånger dagligen under en dag ökade dock inte signifikant den förlängning av blödningstiden som inducerades av clopidogrel. En farmakodynamisk interaktion mellan clopidogrel och acetylsalicylsyra är möjlig, med ökad blödningsrisk som följd. Försiktighet bör därför iakttagas vid samtidig behandling (se avsnitt 4.4). Clopidogrel och ASA har dock administrerats samtidigt i upp till ett år (se avsnitt 5.1).

Heparin: I en klinisk prövning på friska försökspersoner medförde clopidogrel 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 clopidogrel. En farmakodynamisk interaktion mellan clopidogrel och heparin är möjlig, med ökad blödningsrisk som följd. Försiktighet bör därför iakttagas vid samtidig behandling (se avsnitt 4.4).

Trombolytika: Säkerheten vid samtidig administrering av clopidogrel, 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).

NSAID: I en klinisk prövning på friska försökspersoner ökade ockult gastrointestinal blodförlust vid samtidig administrering av clopidogrel och naproxen. Avsaknad av interaktionsstudier med andra NSAID-preparat gör det emellertid för närvarande oklart om det föreligger ökad risk för gastrointestinal blödning med alla NSAID-preparat. Samtidigt intag av NSAID inklusive COX-2-hämmare och clopidogrel bör därför ske med försiktighet (se avsnitt 4.4).

Annan samtidig behandling:

Eftersom clopidogrel metaboliseras till sin aktiva metabolit delvis av CYP2C19 kan läkemedel som hämmar aktiviteten hos detta enzym förväntas leda till minskade läkemedelsnivåer av clopidogrels aktiva metabolit och en minskning i klinisk effektivitet. Samtidig användning av läkemedel som hämmar CYP2C19 ska avrådas (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

Även om evidensen för CYP2C19-hämning varierar inom klassen protonpumpshämmare, antyder kliniska studier en interaktion mellan clopidogrel och alla medel i denna klass. Därför ska samtidig användning av protonpumpshämmare undvikas såvida det inte är absolut nödvändigt. Det finns ingen evidens för att andra läkemedel som minskar magsyra såsom H₂-blockerare eller antacida skulle interferera med clopidogrels trombocytaggregationshämmande aktivitet.

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

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

Data från studier med humana levermikrosomer visade att karboxylsyremetaboliten av clopidogrel kunde hämma aktiviteten av cytokrom P₄₅₀ 2C9. Detta kan potentiellt leda till förhöjda plasmanivåer av läkemedel som fenytoin, tolbutamid och NSAID, som metaboliseras av cytokrom P₄₅₀ 2C9. Data från CAPRIE-studien visar att fenytoin och tolbutamid kan ges tillsammans med clopidogrel utan säkerhetsproblem.

Förutom den specifika informationen om läkemedelsinteraktioner beskrivna ovan, har interaktionsstudier inte utförts med clopidogrel och en del läkemedel som vanligen ges till patienter med aterotrombotisk sjukdom. Patienterna som ingick i kliniska prövningar med clopidogrel fick emellertid en mängd olika läkemedel samtidigt inkluderat diuretika, betablockerare, ACE-hämmare, kalciumantagonister, kolesterolsänkare, kranskärlsutvidgande läkemedel, antidiabetika (inkluderat insulin), antiepileptika och GPIIb/IIIa-hämmare utan några tecken på kliniskt signifikanta ogynnsamma interaktioner.

4.6 Graviditet och amning

Eftersom data saknas från behandling under graviditet, är det som en försiktighetsåtgärd inte rekommenderat att använda clopidogrel 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).

Det är inte känt huruvida clopidogrel utsöndras i human bröstmjolk. Djurstudier har visat utsöndring av clopidogrel i bröstmjolk. Som en försiktighetsåtgärd bör inte amning fortsätta under behandling med Clopidogrel BMS.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Clopidogrel har inga eller obetydliga effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Clopidogrel har utvärderats säkerhetsmässigt på över 42000 patienter som deltagit i kliniska studier, inklusive över 9000 patienter som har behandlats 1 år eller längre. De kliniskt relevanta biverkningarna som observerats i CAPRIE-, CURE-, CLARITY- och COMMIT-studierna presenteras nedan. Clopidogrel 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 clopidogrel eller ASA i CAPRIE var den totala incidensen av blödning 9,3%. Incidensen av allvarliga fall var 1,4% för clopidogrel och 1,6% för ASA.

I CURE var förekomsten av större blödningar för clopidogrel+ASA dosberoende med avseende på ASA (<100 mg: 2,6%; 100-200 mg: 3,5%; >200 mg: 4,9%). Detta gäller även frekvensen för större blödningar för placebo+ASA (<100 mg: 2,0%; 100-200 mg: 2,3%; >200 mg: 4,0%). Risken för blödning (livshotande, större, mindre, andra) minskade under loppet av prövningen: 0-1 månad (clopidogrel: 9,6%; placebo: 6,6%), 1-3 månader (clopidogrel 4,5%; placebo: 2,3%), 3-6 månader (clopidogrel: 3,8%; placebo: 1,6%), 6-9 månader (clopidogrel: 3,2%; placebo: 1,5%), 9-12 månader (clopidogrel: 1,9%; placebo: 1,0%).

Det förekom ingen ökning av större blödningar för clopidogrel + ASA inom 7 dagar efter bypassoperation i hjärtats kranskärl hos patienter som avslutade behandlingen mer än fem dagar före det kirurgiska ingreppet (4,4% clopidogrel + ASA mot 5,3% placebo + ASA). Blödningsfrekvensen för patienter som stod kvar på behandlingen under fem dagar före bypassoperationen var 9,6% för clopidogrel + ASA och 6,3% för placebo + ASA.

I CLARITY noterades en ökning av blödningar generellt i gruppen clopidogrel + ASA (17,4%) jämfört med gruppen placebo + ASA (12,9%). Ökningen av allvarliga blödningar var liknande mellan grupperna (1,3% clopidogrel +ASA mot 1,1% placebo + ASA). Detta var konsekvent 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 (0,6% clopidogrel + ASA mot 0,5% placebo + ASA).

Biverkningar som inträffade antingen under kliniska prövningar eller som rapporterades spontant redovisas i tabell nedan. Frekvensen definieras enligt följande: vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanlig ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$), sällsynt ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$), mycket sällsynt ($< 1/10,000$). Biverkningarna presenteras inom varje organsystem efter fallande allvarlighetsgrad.

Organsystem	Vanlig	Mindre vanlig	Sällsynt	Mycket sällsynt
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
Immunsystemet				Serumsjuka, anafylaktoida reaktioner
Psykiska störningar				Hallucinationer, konfusion

Organsystem	Vanlig	Mindre vanlig	Sällsynt	Mycket sällsynt
Centrala och perifer nervsystemet		Intrakraniell blödning (vissa fall rapporterades med dödlig utgång), huvudvärk, parestesier, svindel		Smakförändringar
Ögon		Ögonblödning (konjunktival, okulär, retinal)		
Öron och balansorgan			Vertigo	
Blodkär	Hematom			Allvarig blödning, blödning i operationssår, vaskulit, hypotension
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Epistaxis			Blödning i luftvägarna (blodiga upphostningar, blödning i lungan), bronkospasm, interstitiell pneumoni
Magtarmkanalen	Gastrointestinal blödning, diarré, buksmärta, dyspepsi	Ventrikel- och duodenalsår, gastrit, kräkning, illamående, förstoppning, flatulens	Retroperitoneal blödning	Gastrointestinal och retroperitoneal blödning med dödlig utgång, pankreatit, kolit (inklusive ulcerös eller lymfocytär kolit), stomatit
Lever och gallvägar				Akut leversvikt, hepatit, onormala leverfunktionsvärden
Hud och subkutan vävnad	Blåmärken	Hudutslag, klåda, hudblödning (purpura)		Bullös dermatit (toxisk epidermal nekrolys, Stevens Johnsons syndrom, erythema multiforme), angioödem, erytematösa utslag, urtikaria, eksem, lichen planus
Muskuloskeletala systemet och bindväv				Muskuloskeletal blödning (hemartros), artrit, atralgi, myalgi
Njurar och urinvägar		Hematuri		Glomerulonefrit, ökning av blodkreatinin
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings stället	Blödning vid punktionsstället			Feber

Organsystem	Vanlig	Mindre vanlig	Sällsynt	Mycket sällsynt
Undersökningar		Ökad blödningstid, minskning av neutrofiler, minskning av blodplättar		

4.9 Överdoser

Överdoser efter administrering av clopidogrel kan leda till förlängd blödningstid och efterföljande blödningsskomplikationer. Lämplig behandling bör övervägas om blödningar observeras. Ingen antidot till clopidogrel är känd. Om snabb korrigerig av den förlängda blödningstiden krävs, kan trombocytttransfusion motverka effekterna av clopidogrel.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Trombocytaggregationshämmande medel exklusive heparin, ATC-kod: B01AC04.

Clopidogrel är en prodrug, och en av dess metaboliter är en trombocytaggregationshämmare. Clopidogrel måste metaboliseras av CYP450-enzymerna för att bilda den aktiva metaboliten som hämmar trombocytaggregation. Clopidogrels 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. Trombocytaggregation som inducerats av andra agonister än ADP hämmas också genom blockering av amplifieringen av trombocytaggregering av frisatt ADP.

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

Upprepade doser om 75 mg per dag resulterade i en väsentlig hämning av ADP-inducerad trombocytaggregation 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%. Trombocytaggregation och blödningstid återvände gradvis till utgångsvärdena, vanligtvis inom 5 dagar efter utsättande av behandlingen.

Säkerhet och effekt av clopidogrel har utvärderats i fyra dubbelblinda studier med över 80000 patienter: CAPRIE-studien, en jämförelse mellan clopidogrel och ASA, och CURE-, CLARITY- OCH COMMIT-studierna, där man jämförde clopidogrel mot placebo, båda läkemedlen givna i kombination med ASA och övrig standardbehandling.

Nyligen genomgången hjärtinfarkt, nyligen genomgången ischemisk stroke eller etablerad perifer arteriell sjukdom

I CAPRIE-studien inkluderades 19185 patienter med ateroskleros i anamnesen i form av nyligen genomgången hjärtinfarkt (<35 dagar), nyligen genomgången ischemisk stroke (mellan 7 dagar och 6 månader) eller etablerad perifer arteriell sjukdom (PAD). Patienterna randomiserades till clopidogrel 75 mg/dag eller ASA 325 mg/dag, och följdes under 1 till 3 år. I subgruppen med hjärtinfarkt, fick de flesta patienterna ASA under de första dagarna efter den akuta hjärtinfarkten.

Clopidogrel reducerade signifikant frekvensen av nya ischemiska händelser (kombinerad slutmätpunkt: hjärtinfarkt, ischemisk stroke och vaskulär död) jämfört med ASA. Vid "intention-to-treat"-analys observerades 939 fall i clopidogrelgruppen och 1020 fall med ASA (relativ riskreduktion (RRR) 8,7% (95% CI: 0,2 till 16,4%) $p = 0,045$), vilket motsvarar, för varje 1000 patienter behandlade i 2 år, 10 ytterligare patienter (CI: 0 till 20), som skyddas från att uppleva en ny ischemisk attack. Analys av total mortalitet som en sekundär «end-point» visade ingen signifikant skillnad mellan clopidogrel (5,8%) och ASA (6,0%).

I en subgruppsanalys med avseende på bakomliggande orsak (hjärtinfarkt, ischemisk stroke och PAD) tycktes fördelen med clopidogrel störst (motsvarande statistisk signifikans vid $p=0,003$) hos patienter rekryterade på grund av PAD (speciellt de som också uppvisade hjärtinfarkt i anamnesen) (RRR=23,7%; CI: 8,9 till 36,2) och svagare (ej signifikant skilt från ASA) hos strokepatienter (RRR=7,3%; CI: -5,7 till 18,7 [$p=0,258$]). Hos patienter som rekryterades i prövningen enbart på grund av nyligen genomgången hjärtinfarkt, var clopidogrel numeriskt sämre, men inte statistiskt skilt från ASA (RRR=-4,0%; CI: -22,5 till 11,7 [$p=0,639$]). Dessutom antydde en subgruppsanalys att fördelen av clopidogrel till patienter över 75 år var mindre än den som observerades hos patienter ≤ 75 år.

Då CAPRIE-studien inte var planerad för att utvärdera effekten i individuella subgrupper, är det inte klart om skillnaden i relativ riskreduktion i förhållande till underliggande orsak är verklig, eller beroende på slumpen.

Akuta koronara syndrom

I CURE-studien inkluderades 12562 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 symtom 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 clopidogrel (300 mg laddningsdos följt av 75 mg/dag, $N=6259$) eller placebo ($N=6303$), båda gavs i kombination med ASA (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 clopidogrel och placebo påverkades inte signifikant av samtidig heparinbehandling.

Antalet patienter med primär endpoint [kardiovaskulär död, hjärtinfarkt, eller stroke] var 582 (9,3%) i den clopidogrelbehandlade gruppen och 719 (11,4%) i den placebobebehandlade gruppen, en 20%-ig relativ riskreduktion (95% CI av 10%-28%; $p=0,00009$) för den clopidogrelbehandlade 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 clopidogrel + ASA gruppen, däremot kvarstod risken för blödning (se avsnitt 4.4).

Användningen av clopidogrel 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 1035 (16,5%) i den clopidogrelbehandlade gruppen och 1187 (18,8%) i den placebobebehandlade gruppen, en 14% relativ riskreduktion (95% CI av 6%-21%, $p=0,00005$) för den clopidogrelbehandlade gruppen. Denna fördel kan huvudsakligen tillskrivas den statistiskt signifikanta reduktionen av förekomsten av hjärtinfarkt [287 (4,6%) i den clopidogrelbehandlade gruppen och 363 (5,8%) i den placebobebehandlade gruppen]. Den 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 2172 patienter (17% av den totala CURE-polulationen) som stentbehandlades (Stent-CURE), fann man att clopidogrel jämfört med placebo uppvisade en signifikant relativ riskreduktion på 26,2% till förmån för clopidogrel 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 clopidogrel i denna subgrupp av patienter några särskilda risker. Resultaten från denna subgruppsanalys är därför i linje med de allmänna studieresultaten.

Observerade fördelar med clopidogrel var oberoende av andra akuta till långvariga kardiovaskulära behandlingar (sådana som heparin/LMWH, GPIIb/IIIa hämmare, lipidsänkande läkemedel, betablockerare och ACE-hämmare). Effekten av clopidogrel var oberoende av dosen på ASA (75-325 mg en gång dagligen).

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

CLARITY-studien inkluderade 3491 patienter som kom in inom 12 timmar efter att hjärtinfarkt med ST-höjning började och som planerades att få trombolytisk behandling. Patienterna fick clopidogrel (300 mg laddningsdos, följt av 75 mg/dag, n=1752) eller placebo (n=1739) båda i kombination med ASA (150-325 mg 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 clopidogrelgruppen och 21,7% i placebogruppen nådde primär endpoint, vilket motsvarade en absolut reduktion på 6,7% och 36% relativ reduktion till fördel för clopidogrel (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 45852 patienter som kom in inom 24 timmar efter att symtom för misstänkt hjärtinfarkt uppträtt med överensstämmande EKG-avvikelse (t ex ST-höjning, ST-sänkning eller vänster grenblock). Patienter fick clopidogrel (75 mg/dag, n=22961) eller placebo (n=22891) i kombination med ASA (162 mg/dag) 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.

Clopidogrel 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.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter enkel och upprepad oral dosering om 75 mg/dag absorberas clopidogrel snabbt. Maximala plasmakoncentrationer av oförändrat clopidogrel (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 clopidogrelmetaboliter.

Distribution

Clopidogrel 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

Clopidogrel metaboliseras extensivt i levern. *In vivo* och *in vitro* metaboliseras clopidogrel enligt två metabola huvudvägar: en medierad av esteraser vilken leder till hydrolys till dess inaktivakarboxylsyrederivat (85 % av cirkulerande metaboliter), och en medierad av multipla cytokrom P450. Clopidogrel metaboliseras först till en 2-oxo-clopidogrel intermediärmetabolit. Efterföljande metabolism av 2-oxo-clopidogrel intermediärmetaboliten resulterar i bildning av den aktiva metaboliten, ett thiol-derivat av clopidogrel. *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 trombocyttaggregation.

Elimination

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

Farmakogenetik

Flera polymorfa CYP450-enzymers aktiverar clopidogrel. CYP2C19 är involverat i bildningen av både den aktiva metaboliten och 2-oxo-clopidogrel intermediärmetaboliten. Farmakokinetik och trombocythämmande effekt hos den aktiva metaboliten av clopidogrel, mätt genom *ex vivo* trombocyttaggregationstester, skiljer sig med avseende på CYP2C19-genotyp. CYP2C19*1 allelen korresponderar med fullt funktionell metabolism medan CYP2C19*2 och CYP2C19*3 allelerna korresponderar med reducerad metabolism. CYP2C19*2 och CYP2C19*3 allelerna svarar för 85% av alleler med reducerad funktion hos vita och 99% hos asiater. Andra alleler förknippade med minskad metabolism inkluderar CYP2C19*4, *5, *6, *7, och *8, men dessa är mindre frekventa i den allmänna populationen. Publicerade frekvenser för de vanliga CYP2C19 fenotyperna och genotyperna är uppräknade i tabellen nedan.

Frekvens av CYP2C19 Fenotyp och Genotyp

	Frekvens (%)		
	Vita (n=1356)	Svarta(n=966)	Kineser (n=573)
Snabb metabolism: CYP2C19*1/*1	74	66	38
Intermediär metabolism: CYP2C19*1/*2 eller *1/*3	26	29	50
Långsam metabolism: CYP2C19*2/*2, *2/*3 eller *3/*3	2	4	14

Till dags dato har inverkan av CYP2C19-genotyp på farmakokinetiken av clopidogrels aktiva metabolit utvärderats hos 227 försökspersoner från 7 rapporterade studier. Minskad CYP2C19-metabolism hos intermediära och långsamma metaboliserare minskade $C_{\max}$ och AUC för den aktiva metaboliten med 30-50% efter 300- eller 600 mg laddningsdoser och 75 mg underhållsdos. Lägre exponering för aktiv metabolit resulterar i lägre trombocyttaggregationshämning eller högre kvarvarande trombocytreaktivitet. Till dags dato har försvagad trombocyttaggregationshämmande svar på clopidogrel beskrivits hos intermediära och långsamma metaboliserare i 21 rapporterade studier med 4520 försökspersoner. Den relativa skillnaden i trombocyttaggregationshämmande svar mellan genotyp-grupper varierar mellan studier beroende på metoden för att utvärdera svaret, men är i det typiska fallet större än 30%.

Sambandet mellan CYP2C19 genotyp och resultat av clopidogrel-behandling utvärderades i 2 post-hoc analyser av kliniska studier (substudier till CLARITY [n=465] och TRITON-TIMI 38 [n=1477]) och 5 kohort-studier (totalt n=6849). I CLARITY och en av kohortstudierna (n= 765; Trenk), skiljde sig inte frekvens kardiovaskulära händelser signifikant med genotyp. I TRITON-TIMI 38 och 3 av kohortstudierna (n=3516; Collet, Sibbing, Giusti) hade patienter med försämrad metaboliseringsstatus (intermediära och långsamma kombinerade) en högre frekvens kardiovaskulära händelser (död, hjärtinfarkt och stroke) eller stenttrombos jämfört med snabba metaboliserare. I den femte kohortstudien (n=2208; Simon), observerades den högre frekvensen av händelser endast hos långsamma metaboliserare.

Farmakogenetisk testning kan identifiera genotyper som förknippas med variabilitet i CYP2C19-aktivitet.

Det kan finnas genetiska varianter av andra CYP450-enzymmer med effekt på förmågan att bilda clopidogrels aktiva metabolit.

Särskilda patientgrupper

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

Nedsatt njurfunktion

Efter upprepade doser av 75 mg clopidogrel per dag hos försökspersoner med svår njursjukdom (kreatininclearance 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 clopidogrel/dag. Dessutom var den kliniska toleransen god hos samtliga patienter.

Nedsatt leverfunktion

Efter upprepade doser av 75 mg clopidogrel 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 blödningstid 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.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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. Clopidogrel i terapeutisk dos gav ingen effekt på levermetaboliserande enzym.

Mycket höga doser av clopidogrel 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 clopidogrel 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).

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

Clopidogrel 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 clopidogrel administrerats till lakterande råttor. Specifika farmakokinetiska studier som utförts med radioaktivt märkt clopidogrel 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.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kärna:

Mannitol (E421)

Makrogol 6000

Mikrokristallin cellulosa

Hydrerad ricinolja

Hydroxipropylcellulosa, lågsubstituerad

Skal:

Hypromellos (E464)

Laktos

Triacetin (E1518)

Titandioxid (E171)

Röd järnoxid (E172)

Polermedel:

Karnaubavax

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Blisterkartor av PVC/PVDC/aluminium: Förvaras vid högst 30°C.

Blisterkartor av enbart aluminium: Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister av PVC/PVDC/aluminium eller enbart aluminium i askar innehållande 7, 14, 28, 30, 84, 90 och 100 filmdragerade tabletter.

Perforerade endosblister av PVC/PVDC/aluminium eller enbart aluminium i askar innehållande 50x1 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Storbritannien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/08/464/001 - Askar med 14 filmdragerade tabletter i blisterkartor av PVC/PVDC/aluminium
EU/1/08/464/002 - Askar med 14 filmdragerade tabletter i blisterkartor av aluminium
EU/1/08/464/003 - Askar med 28 filmdragerade tabletter i blisterkartor av PVC/PVDC/aluminium
EU/1/08/464/004 - Askar med 28 filmdragerade tabletter i blisterkartor av aluminium
EU/1/08/464/005 - Askar med 30 filmdragerade tabletter i blisterkartor av PVC/PVDC/aluminium
EU/1/08/464/006 - Askar med 30 filmdragerade tabletter i blisterkartor av aluminium
EU/1/08/464/007 - Askar med 50x1 filmdragerade tabletter i blisterkartor av PVC/PVDC/aluminium
EU/1/08/464/008 - Askar med 50x1 filmdragerade tabletter i blisterkartor av aluminium
EU/1/08/464/009 - Askar med 84 filmdragerade tabletter i blisterkartor av PVC/PVDC/aluminium
EU/1/08/464/010 - Askar med 84 filmdragerade tabletter i blisterkartor av aluminium
EU/1/08/464/011 - Askar med 90 filmdragerade tabletter i blisterkartor av PVC/PVDC/aluminium
EU/1/08/464/012 - Askar med 90 filmdragerade tabletter i blisterkartor av aluminium
EU/1/08/464/013 - Askar med 100 filmdragerade tabletter i blisterkartor av PVC/PVDC/aluminium
EU/1/08/464/014 - Askar med 100 filmdragerade tabletter i blisterkartor av aluminium
EU/1/08/464/018 - Askar med 7 filmdragerade tabletter i blisterkartor av PVC/PVDC/aluminium
EU/1/08/464/019 - Askar med 7 filmdragerade tabletter i blisterkartor av aluminium

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 16 juli 2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om denna produkt finns tillgänglig på europeiska läkemedelsmyndighetens (EMA:s) hemsida <http://www.ema.europa.eu>

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Clopidogrel BMS 300 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 300 mg clopidogrel (som vätesulfat).

Hjälpämnen: varje tablett innehåller 12 mg laktos och 13,2 mg hydrerad ricinolja.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Rosa, oval, märkt med "300" på den ena sidan och med "1332" på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Clopidogrel är indicerad hos vuxna för förebyggande behandling av aterosklerotiska händelser hos:

- Patienter med hjärtinfarkt (från några få dagar till mindre än 35 dagar), ischemisk stroke (från 7 dagar till mindre än 6 månader) eller etablerad perifer arteriell sjukdom.
- Patienter med akuta koronara syndrom:
 - Akuta koronara syndrom utan ST-höjning (instabil angina eller icke-Q-vågsinfarkt), inklusive patienter som genomgår stentbehandling efter koronarangioplastik (PCI), i kombination med acetylsalicylsyra (ASA).
 - Akut hjärtinfarkt med ST-höjning, i kombination med ASA hos medicinskt behandlade patienter lämpliga för trombolytisk behandling.

För ytterligare information hänvisas till avsnitt 5.1.

4.2 Dosering och administreringsätt

- Vuxna och äldre

Denna tablett med 300 mg clopidogrel är avsedd för användning som en laddningsdos hos patienter med akuta koronara syndrom:

- Akuta koronara syndrom utan ST-höjning (instabil angina eller icke-Q-vågsinfarkt): behandlingen med clopidogrel skall inledas med en 300 mg laddningsdos och sedan fortsätta med 75 mg en gång dagligen (tillsammans med acetylsalicylsyra (ASA) 75 mg-325 mg dagligen). Eftersom högre doser med ASA associerades med större blödningsrisk, rekommenderas att dosen ASA inte överstiger 100 mg. 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).

- Akut hjärtinfarkt med ST-höjning: clopidogrel skall ges som en 75 mg daglig engångsdos inledd med en 300 mg laddningsdos i kombination med ASA, med eller utan trombolytika. För patienter över 75 år skall clopidogrelbehandling inledas utan en laddningsdos. Kombinerad behandling skall påbörjas så snart symtomen uppträder och fortsätta i minst fyra veckor. Fördelen med kombinationen clopidogrel och ASA längre än fyra veckor har inte studerats för denna typ av patienter (se avsnitt 5.1)

Som underhållsdos skall clopidogrel ges som en 75 mg daglig engångsdos med eller utan föda. För denna dosering finns tabletter innehållande 75 mg tillgängliga.

- Farmakogenetik
Långsam metabolisering av CYP2C19 är förknippad med minskat svar på clopidogrel. Optimal dosregim för långsamma metaboliserare är ännu ej fastställd (se avsnitt 5.2).
- Barn
Säkerhet och effekt av clopidogrel för barn och ungdomar har ännu ej fastställts.
- Nedsatt njurfunktion
Behandlingserfarenheten är begränsad för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4).
- Nedsatt leverfunktion
Behandlingserfarenheten är begränsad för patienter med måttlig leversjukdom som kan ha ökad blödningsbenägenhet (se avsnitt 4.4).

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.
- Allvarlig nedsättning av leverfunktionen.
- Aktiv patologisk blödning som t ex peptiskt ulcus eller intrakraniell blödning.

4.4 Varningar och försiktighet

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). I likhet med andra antikoagulantia bör clopidogrel 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 ASA, heparin, glykoprotein IIb/IIIa-hämmare eller icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel inklusive COX-2-hämmare. Patienterna bör noggrant följas med avseende på tecken på blödning inkluderat ockult blödning, särskilt under de första behandlingsveckorna. På grund av risken för ökad blödning, rekommenderas inte samtidig behandling med clopidogrel och orala antikoagulantia (se avsnitt 4.5).

Hos patienter som skall genomgå elektiva kirurgiska ingrepp och där inverkan på trombocyttaggregation för tillfället inte är önskvärd, bör behandling med clopidogrel sättas ut 7 dagar före operation. Patienter bör informera läkare och tandläkare om att de använder clopidogrel före planering av kirurgiska ingrepp och innan nya läkemedel tas i användning. Clopidogrel förlänger blödningstiden och bör användas med försiktighet till patienter som har tillstånd med blödningsbenägenhet (särskilt gastrointestinala och intraokulära).

Patienterna bör informeras att det kan ta längre tid än normalt att stoppa blödning när de använder clopidogrel (enbart eller i kombination med ASA), och att de bör informera sin egen läkare om varje ovanlig blödning (lokalisering eller varaktighet).

I mycket sällsynta fall har Trombotisk Trombocytopen Purpura (TTP) rapporterats vid behandling med clopidogrel, ibland kort efter läkemedlets insättande. TTP karakteriseras av trombocytopeni och

mikroangiopatisk hemolytisk anemi associerad antingen med neurologiska fynd, njursvikt eller feber. TTP är ett potentiellt dödligt tillstånd som kräver snabbt insättande av behandling inklusive plasmaferes.

Med hänsyn till avsaknaden av data, kan clopidogrel inte rekommenderas under de första 7 dagarna efter akut ischemisk stroke.

Farmakogenetik: Baserat på litteratordata har patienter med genetiskt minskad CYP2C19-funktion lägre systemisk exponering för clopidogrels aktiva metabolit och minskad trombocyttaggregationshämning, samt uppvisar vanligtvis högre frekvens av kardiovaskulära händelser efter hjärtinfarkt än patienter med normal CYP2C19-funktion (se avsnitt 5.2).

Eftersom clopidogrel metaboliseras till sin aktiva metabolit delvis av CYP2C19, kan läkemedel som hämmar aktiviteten hos detta enzym förväntas resultera i minskade läkemedelsnivåer av clopidogrels aktiva metabolit och en minskning i klinisk effekt. Samtidig användning av läkemedel som hämmar CYP2C19 ska avrådas (se avsnitt 4.5 för en lista på CYP2C19-hämmare, se även avsnitt 5.2). Även om evidensen för CYP2C19-hämning varierar inom klassen protonpumpshämmare, antyder kliniska studier en interaktion mellan clopidogrel och alla medel i denna klass. Därför ska samtidig användning av protonpumpshämmare undvikas såvida det inte är absolut nödvändigt. Det finns ingen evidens för att andra läkemedel som minskar magsyra såsom H₂-blockerare eller antacida skulle interferera med clopidogrels trombocyttaggregationshämmande aktivitet.

Klinisk erfarenhet av clopidogrel är begränsad för patienter med nedsatt njurfunktion. Clopidogrel bör därför användas med försiktighet till denna grupp av patienter (se avsnitt 4.2).

Erfarenheten är begränsad för patienter med måttlig leversjukdom som kan ha ökad blödningsbenägenhet. Clopidogrel bör därför användas med försiktighet till denna grupp av patienter (se avsnitt 4.2).

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

Detta läkemedel innehåller hydrerad ricinolja som kan ge magbesvär och diarré.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Orala antikoagulantia: På grund av risken för ökad blödning, rekommenderas inte samtidig behandling med clopidogrel och orala antikoagulantia (se avsnitt 4.4).

Glykoprotein IIb/IIIa-hämmare: Clopidogrel bör användas med försiktighet hos patienter som kan ha ökad blödningsrisk i samband med trauma, kirurgiska ingrepp eller andra sjukliga tillstånd och som samtidigt behandlas med glykoprotein IIb/IIIa-hämmare (se avsnitt 4.4).

Acetylsalicylsyra (ASA): ASA påverkade inte på clopidogrelmedierad hämning av ADP-inducerad trombocyttaggregation, men clopidogrel förstärkte effekten av ASA på kollageninducerad trombocyttaggregation. Samtidig administrering av 500 mg ASA 2 gånger dagligen under en dag ökade dock inte signifikant den förlängning av blödningstiden som inducerades av clopidogrel. En farmakodynamisk interaktion mellan clopidogrel och acetylsalicylsyra är möjlig, med ökad blödningsrisk som följd. Försiktighet bör därför iakttas vid samtidig behandling (se avsnitt 4.4). Clopidogrel och ASA har dock administrerats samtidigt i upp till ett år (se avsnitt 5.1).

Heparin: I en klinisk prövning på friska försökspersoner medförde clopidogrel 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 clopidogrel. En farmakodynamisk interaktion mellan clopidogrel 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 clopidogrel, 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).

NSAID: I en klinisk prövning på friska försökspersoner ökade ockult gastrointestinal blodförlust vid samtidig administrering av clopidogrel och naproxen. Avsaknad av interaktionsstudier med andra NSAID-preparat gör det emellertid för närvarande oklart om det föreligger ökad risk för gastrointestinal blödning med alla NSAID-preparat. Samtidigt intag av NSAID inklusive COX-2-hämmare och clopidogrel bör därför ske med försiktighet (se avsnitt 4.4).

Annan samtidig behandling:

Eftersom clopidogrel metaboliseras till sin aktiva metabolit delvis av CYP2C19 kan läkemedel som hämmar aktiviteten hos detta enzym förväntas leda till minskade läkemedelsnivåer av clopidogrels aktiva metabolit och en minskning i klinisk effektivitet. Samtidig användning av läkemedel som hämmar CYP2C19 ska avrådas (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

Även om evidensen för CYP2C19-hämning varierar inom klassen protonpumpshämmare, antyder kliniska studier en interaktion mellan clopidogrel och alla medel i denna klass. Därför ska samtidig användning av protonpumpshämmare undvikas såvida det inte är absolut nödvändigt. Det finns ingen evidens för att andra läkemedel som minskar magsyra såsom H₂-blockerare eller antacida skulle interferera med clopidogrels trombocytaggregationshämmande aktivitet.

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

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

Data från studier med humana levermikrosomer visade att karboxylsyremetaboliten av clopidogrel kunde hämma aktiviteten av cytokrom P₄₅₀ 2C9. Detta kan potentiellt leda till förhöjda plasmanivåer av läkemedel som fenytoin, tolbutamid och NSAID, som metaboliseras av cytokrom P₄₅₀ 2C9. Data från CAPRIE-studien visar att fenytoin och tolbutamid kan ges tillsammans med clopidogrel utan säkerhetsproblem.

Förutom den specifika informationen om läkemedelsinteraktioner beskrivna ovan, har interaktionsstudier inte utförts med clopidogrel och en del läkemedel som vanligen ges till patienter med aterotrombotisk sjukdom. Patienterna som ingick i kliniska prövningar med clopidogrel fick emellertid en mängd olika läkemedel samtidigt inkluderat diuretika, betablockerare, ACE-hämmare, kalciumantagonister, kolesterolsänkare, kranskärlsutvidgande läkemedel, antidiabetika (inkluderat insulin), antiepileptika och GPIIb/IIIa-hämmare utan några tecken på kliniskt signifikanta ogynnsamma interaktioner.

4.6 Graviditet och amning

Eftersom data saknas från behandling under graviditet, är det som en försiktighetsåtgärd inte rekommenderat att använda clopidogrel 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).

Det är inte känt huruvida clopidogrel utsöndras i human bröstmjolk. Djurstudier har visat utsöndring av clopidogrel i bröstmjolk. Som en försiktighetsåtgärd bör inte amning fortsätta under behandling med Clopidogrel BMS.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Clopidogrel har inga eller obetydliga effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Clopidogrel har utvärderats säkerhetsmässigt på över 42000 patienter som deltagit i kliniska studier, inklusive över 9000 patienter som har behandlats 1 år eller längre. De kliniskt relevanta biverkningarna som observerats i CAPRIE-, CURE-, CLARITY- och COMMIT-studierna presenteras nedan. Clopidogrel 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 clopidogrel eller ASA i CAPRIE var den totala incidensen av blödning 9,3%. Incidensen av allvarliga fall var 1,4% för clopidogrel och 1,6% för ASA.

I CURE var förekomsten av större blödningar för clopidogrel+ASA dosberoende med avseende på ASA (<100 mg: 2,6%; 100-200 mg: 3,5%; >200 mg: 4,9%). Detta gäller även frekvensen för större blödningar för placebo+ASA (<100 mg: 2,0%; 100-200 mg: 2,3%; >200 mg: 4,0%). Risken för blödning (livshotande, större, mindre, andra) minskade under loppet av prövningen: 0-1 månad (clopidogrel: 9,6%; placebo: 6,6%), 1-3 månader (clopidogrel 4,5%; placebo: 2,3%), 3-6 månader (clopidogrel: 3,8%; placebo: 1,6%), 6-9 månader (clopidogrel: 3,2%; placebo: 1,5%), 9-12 månader (clopidogrel: 1,9%; placebo: 1,0%).

Det förekom ingen ökning av större blödningar för clopidogrel + ASA inom 7 dagar efter bypassoperation i hjärtats kranskärl hos patienter som avslutade behandlingen mer än fem dagar före det kirurgiska ingreppet (4,4% clopidogrel + ASA mot 5,3% placebo + ASA). Blödningsfrekvensen för patienter som stod kvar på behandlingen under fem dagar före bypassoperationen var 9,6% för clopidogrel + ASA och 6,3% för placebo + ASA.

I CLARITY noterades en ökning av blödningar generellt i gruppen clopidogrel + ASA (17,4%) jämfört med gruppen placebo + ASA (12,9%). Ökningen av allvarliga blödningar var liknande mellan grupperna (1,3% clopidogrel +ASA mot 1,1% placebo + ASA). Detta var konsekvent 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 (0,6% clopidogrel + ASA mot 0,5% placebo + ASA).

Biverkningar som inträffade antingen under kliniska prövningar eller som rapporterades spontant redovisas i tabell nedan. Frekvensen definieras enligt följande: vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanlig ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$), sällsynt ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$), mycket sällsynt ($< 1/10,000$). Biverkningarna presenteras inom varje organsystem efter fallande allvarlighetsgrad.

Organsystem	Vanlig	Mindre vanlig	Sällsynt	Mycket sällsynt
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

Organsystem	Vanlig	Mindre vanlig	Sällsynt	Mycket sällsynt
Immunsystemet				Serumsjuka, anafylaktoida reaktioner
Psykiska störningar				Hallucinationer, konfusion
Centrala och perifera nervsystemet		Intrakraniell blödning (vissa fall rapporterades med dödlig utgång), huvudvärk, parestesier, svindel		Smakförändringar
Ögon		Ögonblödning (konjunktival, okulär, retinal)		
Öron och balansorgan			Vertigo	
Blodkär	Hematom			Allvarig blödning, blödning i operationssår, vaskulit, hypotension
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Epistaxis			Blödning i luftvägarna (blodiga upphostningar, blödning i lungan), bronkospasm, interstitiell pneumoni
Magtarmkanalen	Gastrointestinal blödning, diarré, buksmärta, dyspepsi	Ventrikel- och duodenalsår, gastrit, kräkning, illamående, förstoppning, flatulens	Retroperitoneal blödning	Gastrointestinal och retroperitoneal blödning med dödlig utgång, pankreatit, kolit (inklusive ulcerös eller lymfocytär kolit), stomatit
Lever och gallvägar				Akut leversvikt, hepatit, onormala leverfunktionsvärden
Hud och subkutan vävnad	Blåmärken	Hudutslag, klåda, hudblödning (purpura)		Bullös dermatit (toxisk epidermal nekrolys, Stevens Johnsons syndrom, erythema multiforme), angioödem, erytematösa utslag, urtikaria, eksem, lichen planus
Muskuloskeletala systemet och bindväv				Muskuloskeletal blödning (hemartros), artrit, artralgi, myalgi
Njurar och urinvägar		Hematuri		Glomerulonefrit, ökning av blodkreatinin
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings stället	Blödning vid punktionsstället			Feber

Organsystem	Vanlig	Mindre vanlig	Sällsynt	Mycket sällsynt
Undersökningar		Ökad blödningstid, minskning av neutrofiler, minskning av blodplättar		

4.9 Överdoser

Överdoser efter administrering av clopidogrel kan leda till förlängd blödningstid och efterföljande blödningsskomplikationer. Lämplig behandling bör övervägas om blödningar observeras. Ingen antidot till clopidogrel är känd. Om snabb korrigerande av den förlängda blödningstiden krävs, kan trombocytttransfusion motverka effekterna av clopidogrel.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Trombocytaggregationshämmare medel exklusive heparin, ATC-kod: B01AC04.

Clopidogrel är en prodrug, och en av dess metaboliter är en trombocytaggregationshämmare. Clopidogrel måste metaboliseras av CYP450-enzymerna för att bilda den aktiva metaboliten som hämmar trombocytaggregation. Clopidogrels 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. Trombocytaggregation som inducerats av andra agonister än ADP hämmas också genom blockering av amplifieringen av trombocytaggregering av frisatt ADP.

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

Upprepade doser om 75 mg per dag resulterade i en väsentlig hämning av ADP-inducerad trombocytaggregation 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%. Trombocytaggregation och blödningstid återvände gradvis till utgångsvärdena, vanligtvis inom 5 dagar efter utsättande av behandlingen.

Säkerhet och effekt av clopidogrel har utvärderats i fyra dubbelblinda studier med över 80000 patienter: CAPRIE-studien, en jämförelse mellan clopidogrel och ASA, och CURE-, CLARITY- OCH COMMIT-studierna, där man jämförde clopidogrel mot placebo, båda läkemedlen givna i kombination med ASA och övrig standardbehandling.

Nyligen genomgången hjärtinfarkt, nyligen genomgången ischemisk stroke eller etablerad perifer arteriell sjukdom

I CAPRIE-studien inkluderades 19185 patienter med ateroskleros i anamnesen i form av nyligen genomgången hjärtinfarkt (<35 dagar), nyligen genomgången ischemisk stroke (mellan 7 dagar och 6 månader) eller etablerad perifer arteriell sjukdom (PAD). Patienterna randomiserades till clopidogrel 75 mg/dag eller ASA 325 mg/dag, och följdes under 1 till 3 år. I subgruppen med hjärtinfarkt, fick de flesta patienterna ASA under de första dagarna efter den akuta hjärtinfarkten.

Clopidogrel reducerade signifikant frekvensen av nya ischemiska händelser (kombinerad slutmätpunkt: hjärtinfarkt, ischemisk stroke och vaskulär död) jämfört med ASA. Vid "intention-to-treat"-analys observerades 939 fall i clopidogrelgruppen och 1020 fall med ASA (relativ riskreduktion (RRR) 8,7% (95% CI: 0,2 till 16,4%) $p = 0,045$), vilket motsvarar, för varje 1000 patienter behandlade i 2 år, 10 ytterligare patienter (CI: 0 till 20), som skyddas från att uppleva en ny ischemisk attack. Analys av total mortalitet som en sekundär «end-point» visade ingen signifikant skillnad mellan clopidogrel (5,8%) och ASA (6,0%).

I en subgruppsanalys med avseende på bakomliggande orsak (hjärtinfarkt, ischemisk stroke och PAD) tycktes fördelen med clopidogrel störst (motsvarande statistisk signifikans vid $p=0,003$) hos patienter rekryterade på grund av PAD (speciellt de som också uppvisade hjärtinfarkt i anamnesen) (RRR=23,7%; CI: 8,9 till 36,2) och svagare (ej signifikant skilt från ASA) hos strokepatienter (RRR=7,3%; CI: -5,7 till 18,7 [$p=0,258$]). Hos patienter som rekryterades i prövningen enbart på grund av nyligen genomgången hjärtinfarkt, var clopidogrel numeriskt sämre, men inte statistiskt skilt från ASA (RRR=-4,0%; CI: -22,5 till 11,7 [$p=0,639$]). Dessutom antydde en subgruppsanalys att fördelen av clopidogrel till patienter över 75 år var mindre än den som observerades hos patienter ≤ 75 år.

Då CAPRIE-studien inte var planerad för att utvärdera effekten i individuella subgrupper, är det inte klart om skillnaden i relativ riskreduktion i förhållande till underliggande orsak är verklig, eller beroende på slumpen.

Akuta koronara syndrom

I CURE-studien inkluderades 12562 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 symtom förenliga med ischemi. Det krävdes att patienterna antingen hade EKG-förändringar förenliga med nyligen uppkommen ischemi eller förhöjda nivåer av hjärtenzymmer eller troponin I eller T som var minst två gånger högre än den övre gränsen för normalt värde. Patienterna randomiserades till clopidogrel (300 mg laddningsdos följt av 75 mg/dag, $N=6259$) eller placebo ($N=6303$), båda gavs i kombination med ASA (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 clopidogrel och placebo påverkades inte signifikant av samtidig heparinbehandling.

Antalet patienter med primär endpoint [kardiovaskulär död, hjärtinfarkt, eller stroke] var 582 (9,3%) i den clopidogrelbehandlade gruppen och 719 (11,4%) i den placebobebehandlade gruppen, en 20%-ig relativ riskreduktion (95% CI av 10%-28%; $p=0,00009$) för den clopidogrelbehandlade 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 clopidogrel + ASA gruppen, däremot kvarstod risken för blödning (se avsnitt 4.4).

Användningen av clopidogrel 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 1035 (16,5%) i den clopidogrelbehandlade gruppen och 1187 (18,8%) i den placebobebehandlade gruppen, en 14% relativ riskreduktion (95% CI av 6%-21%, $p=0,00005$) för den clopidogrelbehandlade gruppen. Denna fördel kan huvudsakligen tillskrivas den statistiskt signifikanta reduktionen av förekomsten av hjärtinfarkt [287 (4,6%) i den clopidogrelbehandlade gruppen och 363 (5,8%) i den placebobebehandlade gruppen]. Den 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 2172 patienter (17% av den totala CURE-populationen) som stentbehandlades (Stent-CURE), fann man att clopidogrel jämfört med placebo uppvisade en signifikant relativ riskreduktion på 26,2% till förmån för clopidogrel 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 clopidogrel i denna subgrupp av patienter några särskilda risker. Resultaten från denna subgruppsanalys är därför i linje med de allmänna studieresultaten.

Observerade fördelar med clopidogrel var oberoende av andra akuta till långvariga kardiovaskulära behandlingar (sådana som heparin/LMWH, GPIIb/IIIa hämmare, lipidsänkande läkemedel, betablockerare och ACE-hämmare). Effekten av clopidogrel var oberoende av dosen på ASA (75-325 mg en gång dagligen).

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

CLARITY-studien inkluderade 3491 patienter som kom in inom 12 timmar efter att hjärtinfarkt med ST-höjning började och som planerades att få trombolytisk behandling. Patienterna fick clopidogrel (300 mg laddningsdos, följt av 75 mg/dag, n=1752) eller placebo (n=1739) båda i kombination med ASA (150-325 mg 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 clopidogrelgruppen och 21,7% i placebogruppen nådde primär endpoint, vilket motsvarade en absolut reduktion på 6,7% och 36% relativ reduktion till fördel för clopidogrel (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 45852 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 clopidogrel (75 mg/dag, n=22961) eller placebo (n=22891) i kombination med ASA (162 mg/dag) 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.

Clopidogrel 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.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter enkel och upprepad oral dosering om 75 mg/dag absorberas clopidogrel snabbt. Maximala plasmakoncentrationer (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 clopidogrelmetaboliter.

Distribution

Clopidogrel 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

Clopidogrel metaboliseras extensivt i levern. *In vivo* och *in vitro* metaboliseras clopidogrel enligt två metabola huvudvägar: en medierad av esteraser vilken leder till hydrolys till dess inaktivakarboxylsyrederivat (85 % av cirkulerande metaboliter), och en medierad av multipla cytokrom P450. Clopidogrel metaboliseras först till en 2-oxo-clopidogrel intermediärmetabolit. Efterföljande metabolism av 2-oxo-clopidogrel intermediärmetaboliten resulterar i bildning av den aktiva metaboliten; ett thiol-derivat av clopidogrel. *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 trombocyttaggregation.

Elimination

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

Farmakogenetik

Flera polymorfa CYP450-enzymmer aktiverar clopidogrel. CYP2C19 är involverat i bildningen av både den aktiva metaboliten och 2-oxo-clopidogrel intermediärmetaboliten. Farmakokinetik och trombocythämmande effekt hos den aktiva metaboliten av clopidogrel, mätt genom *ex vivo* trombocyttaggregationstester, skiljer sig med avseende på CYP2C19-genotyp. CYP2C19*1 allelen korresponderar med fullt funktionell metabolism medan CYP2C19*2 och CYP2C19*3 allelerna korresponderar med reducerad metabolism. CYP2C19*2 och CYP2C19*3 allelerna svarar för 85% av alleler med reducerad funktion hos vita och 99% hos asiater. Andra alleler förknippade med minskad metabolism inkluderar CYP2C19*4, *5, *6, *7, och *8, men dessa är mindre frekventa i den allmänna populationen. Publicerade frekvenser för de vanliga CYP2C19 fenotyperna och genotyperna är uppräknade i tabellen nedan.

Frekvens av CYP2C19 Fenotyp och Genotyp

	Frekvens (%)		
	Vita (n=1356)	Svarta(n=966)	Kineser (n=573)
Snabb metabolism: CYP2C19*1/*1	74	66	38
Intermediär metabolism: CYP2C19*1/*2 eller *1/*3	26	29	50
Långsam metabolism: CYP2C19*2/*2, *2/*3 eller *3/*3	2	4	14

Till dags dato har inverkan av CYP2C19-genotyp på farmakokinetiken av clopidogrels aktiva metabolit utvärderats hos 227 försökspersoner från 7 rapporterade studier. Minskad CYP2C19-metabolism hos intermediära och långsamma metaboliserare minskade C_{max} och AUC för den aktiva metaboliten med 30-50% efter 300- eller 600 mg laddningsdoser och 75 mg underhållsdos. Lägre exponering för aktiv metabolit resulterar i lägre trombocyttaggregationshämmning eller högre kvarvarande trombocytreaktivitet. Till dags dato har försvagad trombocyttaggregationshämmning svar på clopidogrel beskrivits hos intermediära och långsamma metaboliserare i 21 rapporterade studier med 4520 försökspersoner. Den

relativa skillnaden i trombocyttaggregationshämmande svar mellan genotyp-grupper varierar mellan studier beroende på metoden för att utvärdera svaret, men är i det typiska fallet större än 30%.

Sambandet mellan CYP2C19 genotyp och resultat av clopidogrel-behandling utvärderades i 2 post-hoc analyser av kliniska studier (substudier till CLARITY [n=465] och TRITON-TIMI 38 [n=1477]) och 5 kohort-studier (totalt n=6849). I CLARITY och en av kohortstudierna (n= 765; Trenk), skiljde sig inte frekvens kardiovaskulära händelser signifikant med genotyp. I TRITON-TIMI 38 och 3 av kohortstudierna (n=3516; Collet, Sibbing, Giusti) hade patienter med försämrad metaboliseringsstatus (intermediära och långsamma kombinerade) en högre frekvens kardiovaskulära händelser (död, hjärtinfarkt och stroke) eller stenttrombos jämfört med snabba metaboliserare. I den femte kohortstudien (n=2208; Simon), observerades den högre frekvensen av händelser endast hos långsamma metaboliserare.

Farmakogenetisk testning kan identifiera genotyper som förknippas med variabilitet i CYP2C19-aktivitet.

Det kan finnas genetiska varianter av andra CYP450-enzymmer med effekt på förmågan att bilda clopidogrels aktiva metabolit.

Särskilda patientgrupper

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

Nedsatt njurfunktion

Efter upprepade doser av 75 mg clopidogrel per dag hos försökspersoner med svår njursjukdom (kreatininclearance från 5-15 ml/min) var hämning av ADP-inducerad trombocyttaggregation 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 clopidogrel/dag. Dessutom var den kliniska toleransen god hos samtliga patienter.

Nedsatt leverfunktion

Efter upprepade doser av 75 mg clopidogrel per dag i 10 dagar hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion, var hämningen av ADP-inducerad trombocyttaggregation liknande som den som observerats hos friska individer. Medelförlängningen av blödningstid 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.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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. Clopidogrel i terapeutisk dos gav ingen effekt på levermetaboliserande enzym.

Mycket höga doser av clopidogrel 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 clopidogrel 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).

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

Clopidogrel 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 clopidogrel administrerats till lakterande rättor. Specifika farmakokinetiska studier som utförts med radioaktivt märkt clopidogrel 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.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kärna:

Mannitol (E421)

Makrogol 6000

Mikrokristallin cellulosa

Hydrerad ricinolja

Hydroxipropylcellulosa, lågsubstituerad

Skal:

Hypromellos (E464)

Laktos

Triacetin (E1518)

Titandioxid (E171)

Röd järnoxid (E172)

Polermedel:

Karnaubavax

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Endosblister av aluminium i askar innehållande 4x1, 30x1 och 100x1 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Uxbridge Business Park

Sanderson Road

Uxbridge UB8 1DH

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/08/464/015 - Askar med 4x1 filmdragerade tabletter i perforerade endosblister av aluminium

EU/1/08/464/016 - Askar med 30x1 filmdragerade tabletter i perforerade endosblister av aluminium

EU/1/08/464/017 - Askar med 100x1 filmdragerade tabletter i perforerade endosblister av aluminium

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 16 juli 2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om denna produkt finns tillgänglig på europeiska läkemedelsmyndighetens (EMA:s) hemsida <http://www.emea.europa.eu>

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA II

- A. INNEHAVARE AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM
ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

A. INNEHAVARE AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress på tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

- Clopidogrel BMS 75 mg filmdragerade tabletter

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

Sanofi Synthelabo Limited
Edgefield Avenue
Fawdon
Newcastle upon Tyne NE3 3TT
Storbritannien

Sanofi Winthrop Industrie
6, Boulevard de l'Europe
F-21800 Quétigny
Frankrike

- Clopidogrel BMS 300 mg filmdragerade tabletter

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel skall namn på och adress till innehavaren av tillverkningsstillståndet som ansvarar för frisläppandet av den relevanta satsen anges.

B. VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

- **VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE FÖRORDNANDE OCH ANVÄNDNING SOM ÅLAGTS INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

Receptbelagt läkemedel.

- **VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

Ej relevant.

- **ÖVRIGA VILLKOR**

System för biverkningsrapportering

Innehavaren av godkännandet för försäljning måste säkerställa att systemet för biverkningsrapportering, beskrivet i version 2,0 presenterat i modul 1.8.1 av ansökan om godkännande för försäljning, finns på plats och fungerar före och medan produkten finns på marknaden.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTRE KARTONG

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Clopidogrel BMS 75 mg filmdragerad tablett
clopidogrel

2. DEKLARATION AV AKTIVT(A) INNEHÅLLSÄMNE(N)

Varje tablett innehåller 75 mg clopidogrel (som vätesulfat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även hydrerad ricinolja och laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

14 filmdragerade tabletter
28 filmdragerade tabletter
30 filmdragerade tabletter
50x1 filmdragerade tabletter
84 filmdragerade tabletter
90 filmdragerade tabletter
100 filmdragerade tabletter
7 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före 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 {MM/ÅÅÅÅ}

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C. (för blisterkartor av PVC/PVDC/aluminium)

Eller Inga särskilda förvaringsanvisningar. (för blisterkartor av enbart aluminium)

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

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

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/08/464/001 14 tabletter
EU/1/08/464/002 14 tabletter
EU/1/08/464/003 28 tabletter
EU/1/08/464/004 28 tabletter
EU/1/08/464/005 30 tabletter
EU/1/08/464/006 30 tabletter
EU/1/08/464/007 50x1 tabletter
EU/1/08/464/008 50x1 tabletter
EU/1/08/464/009 84 tabletter
EU/1/08/464/010 84 tabletter
EU/1/08/464/011 90 tabletter
EU/1/08/464/012 90 tabletter
EU/1/08/464/013 100 tabletter
EU/1/08/464/014 100 tabletter
EU/1/08/464/018 7 tabletter
EU/1/08/464/019 7 tabletter

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Clopidogrel BMS 75 mg

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS
BLISTER/Förpackning med 7, 14, 28 eller 84 tabletter

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Clopidogrel BMS 75 mg filmdragerade tabletter
clopidogrel

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3. UTGÅNGSDATUM

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. ÖVRIGT

Kalenderdagar

Må
Ti
On
To
Fr
Lö
Sö

Vecka 1

Vecka 2 Endast för förpackningar med 14, 28, 84 tabletter

Vecka 3 Endast för förpackningar med 28, 84 tabletter

Vecka 4 Endast för förpackningar med 28, 84 tabletter

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER (förpackning med 30, 50x1, 90 eller 100 tabletter)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Clopidogrel BMS 75 mg filmdragerade tabletter
clopidogrel

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3. UTGÅNGSDATUM

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERFÖRPACKNING****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Clopidogrel BMS 300 mg filmdragerade tabletter
clopidogrel

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

Varje tablett innehåller 300 mg clopidogrel (som vätesulfat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även hydrerad ricinolja och laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

4x1 filmdragerade tabletter
30x1 filmdragerade tabletter
100x1 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET 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

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/08/464/015 4x1 filmdragerade tabletter
EU/1/08/464/016 30x1 filmdragerade tabletter
EU/1/08/464/017 100x1 filmdragerade tabletter

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

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

Clopidogrel BMS 300 mg

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**BLISTER/Förpackning med 4x1, 30x1 eller 100x1 tabletter****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Clopidogrel BMS 300 mg filmdragerade tabletter
clopidogrel

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

B. BIPACKSEDEL

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

Clopidogrel BMS 75 mg filmdragerade tabletter clopidogrel

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symptom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad Clopidogrel BMS är och vad det används för
2. Innan du tar Clopidogrel BMS
3. Hur du tar Clopidogrel BMS
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Clopidogrel BMS ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1. VAD ÄR CLOPIDOGREL BMS OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

Clopidogrel BMS tillhör en grupp av läkemedel som kallas trombocythämmande medel. Trombocyter är mycket små celler i blodet, mindre än röda och vita blodkroppar, som bildar koagel (klumpar) vid koagulation av blodet (blodets levring). Genom att hindra denna bildning av koagel minskar trombocythämmande medel riskerna för att blodkoagel bildas (en process som kallas trombos eller bildning av blodproppar).

Clopidogrel BMS används för att förhindra bildning av blodproppar (tromboser) i åderförkalkade blodkärl (artärer), ett förlopp som kallas aterotrombos, som kan leda till aterotrombotiska händelser (såsom slaganfall (stroke), hjärtattack eller död).

Du har fått Clopidogrel BMS för att förhindra bildning av blodproppar och för att minska risken för dessa allvarliga händelser på grund av att:

- Du lider av åderförkalkning (även känt som ateroskleros), och
- Du har tidigare haft en hjärtattack, slaganfall eller lider av något som kallas perifer arteriell sjukdom, eller
- Du har haft en allvarlig kärlkrampssjukdom (instabil angina) eller hjärtinfarkt (hjärtattack). Som behandling av detta tillstånd kan din läkare ha placerat en stent i det blockerade eller trånga blodkärlet för att återställa effektivt blodflöde. Du ska även få acetylsalicylsyra (en substans som finns i många läkemedel som används för att lindra smärta och sänka feber och dessutom för att förhindra bildning av blodproppar) av din läkare.

2. ATT TÄNKA PÅ INNAN DU TAR CLOPIDOGREL BMS

Ta inte Clopidogrel BMS:

- Om du är allergisk (överkänslig) mot clopidogrel eller något av övriga innehållsämnen i Clopidogrel BMS
- 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 tror att några av dessa passar in på dig, eller om du har några tveksamheter, så rådgör med din läkare innan du börjar med clopidogrel.

Var särskilt försiktig med Clopidogrel BMS:

Om någon av nedan nämnda situationer passar in på dig bör du informera din läkare innan du tar clopidogrel:

- 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 använder någon annan form av medicin (se ”Intag av andra läkemedel”)
- om du lider av njur- eller leversjukdom

Medan du tar clopidogrel:

- Du bör informera din läkare om en operation (inklusive tandoperation) är planerad.
- Du bör även informera din läkare omedelbart om du utvecklar ett medicinskt tillstånd 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.
- Du bör informera din läkare eller apotekspersonal om du märker några biverkningar som inte nämns i avsnittet ”EVENTUELLA BIVERKNINGAR” eller om några biverkningar blir värre.

Clopidogrel är inte avsett för användning hos barn eller ungdomar.

Användning av andra läkemedel:

Vissa andra läkemedel kan påverka användningen av clopidogrel eller vice versa.

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

Användning av blodförtunnande läkemedel som tas via munnen (läkemedel som används för att minska bildning av blodproppar) med clopidogrel rekommenderas inte.

Det är speciellt viktigt att du talar om för din läkare om du tar icke-steroida anti-inflammatoriska läkemedel (NSAID), vilka vanligtvis används vid behandling av smärtsamma och/eller inflammatoriska tillstånd i muskler och leder, eller om du tar heparin eller något annat läkemedel som används för att minska bildning av blodproppar eller om du tar en protonpumpshämmare (t ex omeprazol) för magbesvär.

Om du har haft svår bröstsmärta (instabil angina eller hjärtattack) kan du ordineras Clopidogrel BMS i kombination med acetylsalicylsyra, en substans som förekommer i många läkemedel som används för att lindra smärta och sänka feber. Tillfällig användning av acetylsalicylsyra (inte mer än 1000 mg under 24 timmar) anses inte generellt utgöra något problem, men långvarig användning under andra förhållanden ska diskuteras med din läkare.

Användning av Clopidogrel BMS med mat och dryck:

Clopidogrel kan tas med eller utan mat.

Graviditet och amning

Detta läkemedel ska helst inte användas under graviditet och amning.

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

Prata med din läkare angående amning när du använder Clopidogrel BMS.
Rådfråga läkare eller apotek innan du tar något läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner:

Det är osannolikt att clopidogrel påverkar din förmåga att köra bil eller använda maskiner.

Viktig information om några innehållsämnen i Clopidogrel BMS:

Clopidogrel BMS innehåller laktos.

Om du inte tål vissa sockerarter (t ex laktos), bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

Clopidogrel BMS innehåller också hydrerad ricinolja som kan ge magbesvär eller diarré.

3. HUR DU TAR CLOPIDOGREL BMS

Ta alltid Clopidogrel BMS enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Om du har haft svår bröstsmärta (instabil angina eller hjärtattack) kan din läkare ge dig Clopidogrel BMS 300 mg (en tablett på 300 mg eller 4 tabletter på 75 mg) för att inleda behandlingen. Efter detta tas den vanliga dosen om 75 mg Clopidogrel BMS per dag som bör sväljas, med eller utan föda vid samma tidpunkt varje dag.

Du bör ta clopidogrel så länge din läkare ordinerar det.

Om du har tagit för stor mängd Clopidogrel BMS:

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

Om du har glömt att ta Clopidogrel BMS:

Om du glömmet att ta en dos Clopidogrel BMS, 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 helt enkelt bara nästa dagliga dos vid vanlig tid. Ta inte dubbla doser för att kompensera de doser du glömt.

För förpackningsstorlekarna 7, 14, 28 och 84 tabletter kan du kontrollera vilken dag du senast tog en tablett clopidogrel genom att titta på kalendern som är tryckt på tryckförpackningen.

Om du slutar att ta Clopidogrel BMS:

Avbryt inte behandlingen. Kontakta läkare eller apotekspersonal innan du avbryter behandlingen.

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

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan Clopidogrel BMS 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 blodkroppar.
- 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 "Var särskilt försiktig med Clopidogrel BMS").
- svullnad i munnen eller hudbesvär såsom utslag och klåda, blåsor på huden. Detta kan vara tecken på en allergisk reaktion.

Den vanligaste biverkningen (påverkar 1 till 10 patienter av 100) **som rapporterats vid användning av clopidogrel 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 BMS

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 2 "Var särskilt försiktig med Clopidogrel BMS").

Andra biverkningar som har rapporterats vid användning av clopidogrel är:

Vanliga biverkningar (påverkar 1 till 10 av 100 patienter): Diarré, buksmärtor, matsmältningsbesvär eller halsbränna.

Mindre vanliga biverkningar (påverkar 1 till 10 av 1000 patienter): Huvudvärk, magsår, kräkningar, illamående, förstoppning, ökad gasbildning i magen eller tarmarna, utslag, klåda, svindel, känsla av stickningar och domnad.

Sällsynta biverkningar (påverkar 1 till 10 av 1000 patienter): Yrsel.

Mycket sällsynta biverkningar (påverkar färre än 1 av 10 000 patienter): gulsot, svår buksmärtor med eller utan ryggsmärta, feber, svårigheter att andas ibland samtidigt med hosta, generaliserade (spridda) allergiska reaktioner, svullnad i munnen, blåsor på huden, hudallergi, inflammation i munslemhinnan (stomatit), minskning av blodtryck, förvirring, hallucinationer, smärtor i leder, muskelsmärtor, förändringar i hur saker smakar.

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

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

5. HUR CLOPIDOGREL BMS SKA FÖRVARAS

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och på blisterförpackningen.

Se förvaringsanvisningar på kartongen.

Förvaras vid högst 30°C om Clopidogrel BMS säljs i blister av PVC/PVDC/aluminium.

Inga särskilda förvaringsanvisningar om Clopidogrel BMS säljs i blister av bara aluminium.

Använd inte Clopidogrel BMS om du upptäcker några synliga tecken på försämring.

Medicinen ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man gör med mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är clopidogrel. Varje tablett innehåller 75 mg clopidogrel (som vätesulfat).

Övriga innehållsämnen är mannitol (E421), hydrerad ricinolja, mikrokristallin cellulosa, makrogol 6000 och lågsubstituerad hydroxipropylcellulosa i tablettkärnan, och laktos (mjölksocker), hypromellos (E464), triacetin (E1518), röd järnoxid (E172), titandioxid (E171) och karnaubavax i tablettdrageringen.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Clopidogrel BMS 75 mg filmdragerade tabletter är runda, bikonvexa, rosa och märkta med nummer "75" på den ena sidan och med nummer "1171" på den andra sidan. Clopidogrel BMS säljs i förpackningar (pappaskar) som innehåller 7, 14, 28, 30, 84, 90 och 100 tabletter i blister av PVC/PVDC/aluminium eller bara aluminium eller 50x1 tabletter i perforerade endosblister av PVC/PVDC/aluminium eller bara aluminium. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare:

Innehavare av godkännande för försäljning:

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Storbritannien

Tillverkare:

Sanofi Winthrop Industrie
1, Rue de la Vierge, Ambarès & Lagrave, F-33565 Carbon Blanc cedex, Frankrike
och/eller
Sanofi-Synthelabo Limited,
Edgefield Avenue, Fawdon
Newcastle Upon Tyne, Tyne & Wear NE3 3TT, Storbritannien
och/eller
Sanofi Winthrop Industrie
6, Boulevard de l'Europe, F-21800 Quétigny, Frankrike

Ytterligare upplysningar om detta läkemedel kan erhållas hos ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning:

Belgique/België/Belgien

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Luxembourg/Luxemburg

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

България

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Тел.: + 359 800 12 400

Magyarország

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Тел.: + 36 1 301 9700

Česká republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: +420 221 016 111

Danmark

BRISTOL-MYERS SQUIBB DENMARK
Tlf: + 45 45 93 05 06

Deutschland

BRISTOL-MYERS SQUIBB GMBH & CO. KGAA
Tel: + 49 89 121 42-0

Eesti

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT
Tel: +372 6827 400

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300

España

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00

France

BRISTOL-MYERS SQUIBB SARL
Tél: + 33 (0)810 410 500

Ireland

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Ísland

VISTOR HF
Sími: + 354 535 7000

Italia

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Κύπρος

ΑΚΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ & ΥΙΟΣ Ε.Π.Ε.
Τηλ: + 357 22 677038

Latvija

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.
Tel: + 371 750 21 85

Lietuva

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.
Tel: +370 5 2790 762

Malta

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Nederland

BRISTOL-MYERS SQUIBB BV
Tel: + 31 34 857 42 22

Norge

BRISTOL-MYERS SQUIBB NORWAY LTD
Tlf: + 47 67 55 53 50

Österreich

BRISTOL-MYERS SQUIBB GESMBH
Tel: + 43 1 60 14 30

Polska

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.
Tel.: + 48 22 5796666

Portugal

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA
PORTUGUESA, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

România

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.
Tel: + 40 (0)21 260 10 46

Slovenija

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 386 1 236 47 00

Slovenská republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 421 2 59298411

Suomi/Finland

OY BRISTOL-MYERS SQUIBB (FINLAND) AB
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Sverige

BRISTOL-MYERS SQUIBB AB
Tel: + 46 8 704 71 00

United Kingdom

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Denna bipacksedel godkändes senast den

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på europeiska läkemedelsmyndighetens (EMEAs) hemsida <http://www.emea.europa.eu/>.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

Clopidogrel BMS 300 mg filmdragerade tabletter clopidogrel

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symptom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad Clopidogrel BMS är och vad det används för
2. Innan du tar Clopidogrel BMS
3. Hur du tar Clopidogrel BMS
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Clopidogrel BMS ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1. VAD CLOPIDOGREL BMS ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

Clopidogrel BMS tillhör en grupp av läkemedel som kallas trombocythämmande medel. Trombocyter är mycket små celler i blodet, mindre än röda och vita blodkroppar, som bildar koagel (klumpar) vid koagulation av blodet (blodets levring). Genom att hindra denna bildning av koagel minskar trombocythämmande medel riskerna för att blodkoagel bildas (en process som kallas trombos eller bildning av blodproppar).

Clopidogrel BMS används för att förhindra bildning av blodproppar (tromboser) i åderförkalkade blodkärl (artärer), ett förlopp som kallas aterotrombos, som kan leda till aterotrombotiska händelser (såsom slaganfall (stroke), hjärtattack eller död).

Du har fått Clopidogrel BMS för att förhindra bildning av blodproppar och för att minska risken för dessa allvarliga händelser på grund av att:

- Du lider av åderförkalkning (även känt som ateroskleros), och
- Du har tidigare haft en hjärtattack, slaganfall eller lider av något som kallas perifer arteriell sjukdom, eller
- Du har haft en allvarlig kärlkrampssjukdom (instabil angina) eller hjärtinfarkt (hjärtattack). Som behandling av detta tillstånd kan din läkare ha placerat en stent i det blockerade eller trånga blodkärlet för att återställa effektivt blodflöde. Du ska även få acetylsalicylsyra (en substans som finns i många läkemedel som används för att lindra smärta och sänka feber och dessutom för att förhindra bildning av blodproppar) av din läkare.

2. INNAN DU TAR CLOPIDOGREL BMS

Ta inte Clopidogrel BMS:

- Om du är allergisk (överkänslig) mot clopidogrel eller något av övriga innehållsämnen i Clopidogrel BMS
- 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 tror att några av dessa passar in på dig, eller om du har några tveksamheter, så rådgör med din läkare innan du börjar med clopidogrel.

Var särskilt försiktig med Clopidogrel BMS:

Om någon av nedan nämnda situationer passar in på dig bör du informera din läkare innan du tar clopidogrel:

- 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 använder någon annan form av medicin (se ”Intag av andra läkemedel”)
- om du lider av njur- eller leversjukdom

Medan du tar Clopidogrel BMS:

- Du bör informera din läkare om en operation (inklusive tandoperation) är planerad.
- Du bör även informera din läkare omedelbart om du utvecklar ett medicinskt tillstånd som inkluderar feber och blåmärken under huden som kan uppstå som röda knapptåsstora 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 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.
- Du bör informera din läkare eller apotekspersonal om du märker några biverkningar som inte nämns i avsnittet ”EVENTUELLA BIVERKNINGAR” eller om några biverkningar blir värre.

Clopidogrel är inte avsett för användning hos barn eller ungdomar.

Användning av andra läkemedel:

Vissa andra läkemedel kan påverka användningen av clopidogrel eller vice versa.

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

Användning av blodförtunnande läkemedel som tas via munnen (läkemedel som används för att minska bildning av blodproppar) med clopidogrel rekommenderas inte.

Det är speciellt viktigt att du talar om för din läkare om du tar icke-steroida anti-inflammatoriska läkemedel (NSAID), vilka vanligtvis används vid behandling av smärtsamma och/eller inflammatoriska tillstånd i muskler och leder, eller om du tar heparin eller något annat läkemedel som används för att minska bildning av blodproppar eller om du tar en protonpumpshämmare (t ex omeprazol) för magbesvär.

Om du har haft svår bröstsmärta (instabil angina eller hjärtattack) kan du ordinerats Clopidogrel BMS i kombination med acetylsalicylsyra, en substans som förekommer i många läkemedel som används för att lindra smärta och sänka feber. Tillfällig användning av acetylsalicylsyra (inte mer än 1000 mg under 24 timmar) anses inte generellt utgöra något problem, men långvarig användning under andra förhållanden ska diskuteras med din läkare.

Användning av Clopidogrel BMS med mat och dryck:

Clopidogrel kan tas med eller utan mat.

Graviditet och amning

Detta läkemedel ska helst inte användas under graviditet och amning.

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

Prata med din läkare angående amning när du använder Clopidogrel BMS.

Rådfråga läkare eller apotek innan du tar något läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner:

Det är osannolikt att clopidogrel påverkar din förmåga att köra bil eller använda maskiner.

Viktig information om några innehållsämnen i Clopidogrel BMS:

Clopidogrel BMS innehåller laktos.

Om du inte tål vissa sockerarter (t ex laktos), bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

Clopidogrel BMS innehåller även hydrerad ricinolja som kan ge magbesvär eller diarré.

3. HUR DU TAR CLOPIDOGREL BMS

Ta alltid Clopidogrel BMS enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Om du har haft svår bröstsmärta (instabil angina eller hjärtattack) kan din läkare dessutom ge dig Clopidogrel BMS 300 mg (en tablett på 300 mg eller 4 tabletter på 75 mg) för att inleda behandlingen. Efter detta tas den vanliga dosen om 75 mg Clopidogrel BMS per dag som bör sväljas, med eller utan föda och vid samma tidpunkt varje dag.

Du bör ta clopidogrel så länge din läkare ordinerar det.

Om du har tagit för stor mängd av Clopidogrel BMS:

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

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

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan Clopidogrel BMS 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 blodkroppar.
- 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 "Var särskilt försiktig med Clopidogrel BMS").
- svullnad i munnen eller hudbesvär såsom utslag och klåda, blåsor på huden. Detta kan vara tecken på en allergisk reaktion.

Den vanligaste biverkningen (påverkar 1 till 10 patienter av 100) **som rapporterats vid användning av clopidogrel 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 BMS

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 ”Var särskilt försiktig med Clopidogrel BMS”).

Andra biverkningar som har rapporterats vid användning av clopidogrel är:

Vanliga biverkningar (påverkar 1 till 10 av 100 patienter): Diarré, buksmärtor, matsmältningsbesvär eller halsbränna.

Mindre vanliga biverkningar (påverkar 1 till 10 av 1000 patienter): Huvudvärk, magsår, kräkningar, illamående, förstoppning, ökad gasbildning i magen eller tarmarna, utslag, klåda, svindel, känsla av stickningar och domnad.

Sällsynta biverkningar (påverkar 1 till 10 av 1000 patienter): Yrsel.

Mycket sällsynta biverkningar (påverkar färre än 1 av 10 000 patienter): Gulsot, svår buksmärtor med eller utan ryggsmärta, feber, svårigheter att andas ibland samtidigt med hosta, generaliserade (spridda) allergiska reaktioner, svullnad i munnen, blåsor på huden, hudallergi, inflammation i munslemhinnan (stomatit), minskning av blodtryck, förvirring, hallucinationer, smärtor i leder, muskelsmärtor, förändringar i hur saker smakar.

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

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

5. HUR CLOPIDOGREL BMS SKA FÖRVARAS

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och på blisterförpackningen.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Använd inte clopidogrel om du upptäcker några synliga tecken på försämring.

Medicinen ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man gör med mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är clopidogrel. Varje tablett innehåller 300 mg clopidogrel (som vätesulfat).

Övriga innehållsämnen är mannitol (E421), hydrerad ricinolja, mikrokristallin cellulosa, makrogol 6000 och lågsubstiterad hydroxipropylcellulosa i tablettkärnan, och laktos (mjölksocker), hypromellos (E464), triacetin (E1518), röd järnoxid (E172), titandioxid (E171) och karnaubavax i tablettdrageringen.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Clopidogrel BMS 300 mg filmdragerade tabletter är ovala, rosa och märkta med nummer "300" på den ena sidan och med nummer "1332" på den andra sidan. Clopidogrel BMS säljs i förpackningar (pappaskar) som innehåller 4x1, 30x1 och 100x1 tabletter i perforerade endosblister av aluminium. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare:

Innehavare av godkännande för försäljning:

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Storbritannien

Tillverkare:

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

Ytterligare upplysningar om detta läkemedel kan erhållas hos ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning:

Belgique/België/Belgien

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Luxembourg/Luxemburg

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

България

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.
Tel.: + 359 800 12 400

Magyarország

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.
Tel.: + 36 1 301 9700

Česká republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: +420 221 016 111

Malta

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Danmark

BRISTOL-MYERS SQUIBB DENMARK
Tlf: + 45 45 93 05 06

Nederland

BRISTOL-MYERS SQUIBB BV
Tel: + 31 34 857 42 22

Deutschland

BRISTOL-MYERS SQUIBB GMBH & CO. KGAA
Tel: + 49 89 121 42-0

Norge

BRISTOL-MYERS SQUIBB NORWAY LTD
Tlf: + 47 67 55 53 50

Eesti

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT
Tel: +372 6827 400

Österreich

BRISTOL-MYERS SQUIBB GESMBH
Tel: + 43 1 60 14 30

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300

Polska

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.
Tel.: + 48 22 5796666

España

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00

France

BRISTOL-MYERS SQUIBB SARL
Tél: + 33 (0)810 410 500

Ireland

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS
LTD
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Ísland

VISTOR HF
Sími: + 354 535 7000

Italia

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Κύπρος

ΑΚΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ & ΥΙΟΣ Ε.Π.Ε.
Τηλ: + 357 22 677038

Latvija

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 371 750 21 85

Lietuva

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: +370 5 2790 762

Portugal

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA
PORTUGUESA, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

România

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 40 (0)21 260 10 46

Slovenija

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 386 1 236 47 00

Slovenská republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 421 2 59298411

Suomi/Finland

OY BRISTOL-MYERS SQUIBB (FINLAND) AB
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Sverige

BRISTOL-MYERS SQUIBB AB
Tel: + 46 8 704 71 00

United Kingdom

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS
LTD
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Denna bipacksedel godkändes senast

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på europeiska läkemedelsmyndighetens (EMAAs) hemsida <http://www.emea.europa.eu/>.