

BILAGA I
PRODUKTRESUME

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

1. LÄKEMEDELST NAMN

Clopidogrel HEXAL 75 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 75 mg klopidogrel (som besilat).

Hjälpämnen: varje filmdragerad tablett innehåller 3,80 mg hydrerad ricinolja.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

Vita till benvita, marmorerade, runda och bikonvexa filmdragerade tabletter.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Klopidogrel 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

Dosering

- Vuxna och äldre

Klopidogrel skall ges en gång dagligen i dosen 75 mg.

Hos patienter med akuta koronara syndrom:

- Akuta koronara syndrom utan ST-höjning (instabil angina eller icke-Q-vågsinfarkt): behandlingen med klopidogrel 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: klopidogrel 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 klopidogrel behandling inledas utan en laddningsdos. Kombinerad behandling skall påbörjas så snart symtomen uppträder och fortsätta i minst fyra veckor.

Om en dos glöms bort:

- Inom mindre än 12 timmar efter ordinarie doseringstillfälle: patienterna skall ta dosen omedelbart och sedan ta nästa dos på ordinarie doseringstillfälle.
 - Mer än 12 timmar: patienterna skall ta nästa dos vid ordinarie doseringstillfälle och skall inte dubblera dosen.
- **Pediatrisk population**
Klopidogrel ska inte användas av barn på grund av effektmässiga skäl (se avsnitt 5.1).
 - **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).

Administreringssätt

Oral användning.

Plavix kan ges med eller utan föda.

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

Blödningar och hematologiska störningar

På grund av risken för blödningar och hematologiska biverkningar, bör bestämning av antalet blodkroppar och/eller annan lämplig undersökning övervägas omedelbart när kliniska symtom som tyder på blödning uppkommer under behandlingen (se avsnitt 4.8). I likhet med andra trombocythämmande läkemedel bör klopidogrel 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 (NSAID) 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 klopidogrel och orala trombocythämmande läkemedel (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 klopidogrel sättas ut 7 dagar före operation. Patienter bör informera läkare och tandläkare om att de använder klopidogrel före planering av kirurgiska ingrepp och innan nya läkemedel tas i användning. Klopidogrel 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 klopidogrel (enbart eller i kombination med ASA), och att de bör informera sin egen läkare om varje ovanlig blödning (lokalisering eller varaktighet).

Trombotisk Trombocytopen Purpura (TTP)

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

Nyligen genomgången ischemisk stroke

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

Cytokrom P450 2C19 (CYP2C19)

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

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

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

Erfarenheten är begränsad för patienter med måttlig leversjukdom som kan ha ökad blödningsbenägenhet. Klopido­grel bör därför användas med försiktighet hos denna population (se avsnitt 4.2).

Hjälpämnen

Clopido­grel HEXAL innehåller hydrerad ricinolja som kan ge magbesvär och diarré.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

Glykoprotein IIb/IIIa-hämmare: Klopido­grel bör användas med försiktighet hos patienter som samtidigt behandlas med glykoprotein IIb/IIIa-hämmare (se avsnitt 4.4).

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

Heparin: I en klinisk prövning på friska försökspersoner medförde klopido­grel inte att heparindosen behövde ändras eller att effekten av heparin på koagulationen påverkades. Samtidig administrering av heparin hade ingen effekt på hämning av trombocytaggregation inducerad av klopido­grel. En

farmakodynamisk interaktion mellan klopido­grel 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 klopido­grel, fibrin eller icke-fibrin specifika trombolytiska medel och hepariner undersöktes hos patienter med akut hjärtinfarkt. Frekvensen av kliniskt signifikant blödning var jämförbar med vad som ses när trombolytiska medel och heparin ges samtidigt med ASA (se avsnitt 4.8).

NSAID: I en klinisk prövning på friska försökspersoner ökade ockult gastrointestinal blodförlust vid samtidig administrering av klopido­grel 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 klopido­grel bör därför ske med försiktighet (se avsnitt 4.4).

Annan samtidig behandling:

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

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

Protonpumpshämmare:

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

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

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

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

Andra läkemedel:

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

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

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

Förutom den specifika informationen om läkemedelsinteraktioner beskrivna ovan, har interaktionsstudier inte utförts med klopido­grel och en del läkemedel som vanligen ges till patienter med aterotrombotisk sjukdom. Patienterna som ingick i kliniska studier med klopido­grel 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 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

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

Amning

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

Fertilitet

Klopido­grel påverkade inte fertiliteten i djurstudier.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

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

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

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

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

I CLARITY noterades en ökning av blödningar generellt i gruppen klopido­grel plus ASA jämfört med gruppen placebo plus ASA. Ökningen av allvarliga blödningar var liknande mellan grupperna. 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.

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
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	
Blodkärl	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	Gastro-intestinal 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

Organsystem	Vanlig	Mindre vanlig	Sällsynt	Mycket sällsynt
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
Muskuloskeletal a systemet och bindväv				Muskuloskeletal blödning (hemartros), artrit, atralgi, myalgi
Njurar och urinvägar		Hematuri		Glomerulonefrit, ökning av blodkreatinin
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Blödning vid punktionsstället			Feber
Undersökningar		Ökad blödningstid, minskning av neutrofiler, minskning av blodplättar		

4.9 Överdoser

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

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

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

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 %. Trombocyttaggregation och blödningsstid återvände gradvis till utgångsvärdena, vanligtvis inom 5 dagar efter utsättande av behandlingen.

Säkerhet och effekt av klopido­grel har utvärderats i fyra dubbelblinda studier med över 80000 patienter: CAPRIE-studien, en jämförelse mellan klopido­grel och ASA, och CURE-, CLARITY- OCH COMMIT-studierna, där man jämförde klopido­grel 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 19 185 patienter med aterotrombos 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 klopido­grel 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.

Klopido­grel 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 klopido­grelgruppen och 1 020 fall med ASA (relativ riskreduktion (RRR) 8,7 % (95 % CI: 0,2 till 16,4 %) $p=0,045$), vilket motsvarar, för varje 1 000 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 klopido­grel (5,8 %) och ASA (6,0 %).

I en subgruppsanalys med avseende på bakomliggande orsak (hjärtinfarkt, ischemisk stroke och PAD) tycktes fördelen med klopido­grel 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 klopido­grel 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 klopido­grel 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 12 562 patienter med akuta koronara syndrom utan ST-höjning (instabil angina eller icke-Q-vågsinfarkt), och som kom in inom 24 timmar efter den allra senaste episoden av bröstsmärta eller 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 klopido­grel (300 mg laddningsdos följt av 75 mg/dag, N=6 259) eller placebo (N=6 303), 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 receptorhämmare. Heparin administrerades till mer än 90 % av patienterna och den relativa frekvensen blödnings­er mellan klopido­grel och placebo påverkades inte signifikant av samtidig heparinbehandling.

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

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

Antalet patienter med co-primär endpoint (kardiovaskulär död, hjärtinfarkt, stroke eller refraktär ischemi) var 1 035 (16,5 %) i den klopido­grelbehandlade gruppen och 1 187 (18,8 %) i den placebobehandlade gruppen, en 14 % relativ riskreduktion (95 % CI av 6 % - 21 %, $p=0,00005$) för den klopido­grelbehandlade gruppen. Denna fördel kan huvudsakligen tillskrivas den statistiskt signifikanta reduktionen av förekomsten av hjärtinfarkt [287 (4,6 %) i den klopido­grelbehandlade gruppen och 363 (5,8 %) i den placebobehandlade 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 2 172 patienter (17 % av den totala CURE-populationen) som stentbehandlades (Stent-CURE), fann man att klopido­grel jämfört med placebo uppvisade en signifikant relativ riskreduktion på 26,2 % till förmån för klopido­grel för co-primär endpoint (kardiovaskulär död, hjärtinfarkt, stroke) och också en signifikant relativ riskreduktion på 23,9 % för andra co-primära endpoint (kardiovaskulär död, hjärtinfarkt, stroke eller refraktär ischemi). Dessutom påvisade inte säkerhetsprofilen för klopido­grel i denna subgrupp av patienter några särskilda risker. Resultaten från denna subgruppsanalys är därför i linje med de allmänna studieresultaten.

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

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

CLARITY-studien inkluderade 3 491 patienter som kom in inom 12 timmar efter att hjärtinfarkt med ST-höjning började och som planerades att få trombolytisk behandling. Patienterna fick klopido­grel (300 mg laddningsdos, följt av 75 mg/dag, $n=1\,752$) eller placebo ($n=1\,739$) 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 klopido­grelgruppen och 21,7 % i placebogruppen nådde primär endpoint, vilket motsvarade en absolut reduktion på 6,7 % och 36 % relativ reduktion till fördel för klopido­grel (95 % CI: 24, 47 %, $p<0,001$), huvudsakligen relaterat till en minskning av ockluderade infarktrelaterade artärer. Denna fördel var konsekvent mellan alla fördefinierade subgrupper inkluderande patientålder och kön, infarktens läge och typ av fibrinolytika som använts eller om heparin använts.

COMMIT-studien, med 2x2 faktoriell design, inkluderade 45 852 patienter som kom in inom 24 timmar efter att symtom för misstänkt hjärtinfarkt uppträtt med överensstämmande EKG-avvikelse (t ex ST-höjning, ST-sänkning eller vänster grenblock). Patienter fick klopido­grel (75 mg/dag, n=22 961) eller placebo (n=22 891) 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.

Klopido­grel 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.

Pediatrik population

I en dosupptrappingsstudie med 86 nyfödda eller spädbarn upp till 24 månaders ålder i riskzonen för trombos (PICOLO), utvärderades klopido­grel vid konsekutiva doser om 0,01, 0,1 och 0,2 mg/kg hos nyfödda och 0,15 mg/kg endast hos nyfödda. Dosen på 0,2 mg/kg uppnådde en hämning på i medel 49,3 % (5 μ M ADP-inducerad trombocyttaggregation) vilket var jämförbart med den då vuxna tar Plavix 75 mg/dag.

I en randomiserad, dubbelblind, parallellgrupps-studie (CLARINET), randomiserades 906 pediatrika patienter (nyfödda och spädbarn) med cyanotisk kongenital hjärtsjukdom lindrade med en systemisk-till-pulmonell shunt att få klopido­grel 0,2 mg/kg (n=467) eller placebo (n=439) tillsammans med samtidig bakgrundsbehandling fram till tiden för kirurgi i andra stadiet. Medeltiden mellan shunt-lindring och första administrering av studieläkemedel var 20 dagar. Ungefär 88% av patienterna erhö­ll samtidigt ASA (från 1 till 23 mg/kg/dag). Det var ingen signifikant skillnad mellan grupperna i den första sammansatta endpointen död, shunt-trombos eller hjärtrelaterad intervention innan 120 dagars ålder efter en händelse ansedd som trombotisk (89 [19.1%] för klopido­grelgruppen och 90 [20.5%] för placebo­gruppen) (se avsnitt 4.2). Blödning var den mest frekvent rapporterade biverkningen i både klopido­grel- och placebo­grupperna, det var emellertid ingen signifikant skillnad i blödningshastighet mellan grupperna. I långtidsuppföljningen av säkerhet av den här studien fick 26 patienter som fortfarande hade shunten kvar vid ett års ålder klopido­grel upp till 18 månaders ålder. Inga nya säkerhetsaspekter noterades under den här långtidsuppföljningen.

CLARINET- och PICOLO-prövningarna utfördes med användande av en konstituerad lösning av klopido­grel. I en studie av relativ biotillgänglighet hos vuxna, uppvisade den konstituerade lösningen av klopido­grel en liknande absorptionsomfattning och något högre absorptionshastighet av den cirkulerande (inaktiva) huvudmetaboliten jämfört med den godkända tabletten.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

Distribution

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

Metabolism

Klopido­grel metaboliseras extensivt i levern. *In vivo* och *in vitro* metaboliseras klopido­grel 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. Klopido­grel metaboliseras först till en 2-oxo-klopido­grel intermediärmetabolit. Efterföljande metabolism av 2-oxo-klopido­grel intermediärmetaboliten resulterar i bildning av den aktiva metaboliten; ett thiol-derivat av klopido­grel. *In vitro* medieras den här vägen av CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 och CYP2B6. Den aktiva thiol-metaboliten som har isolerats *in vitro*, binder snabbt och irreversibelt till trombocytreceptorer, därigenom hämmande trombocytaggregation.

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

Elimination

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

Farmakogenetik

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

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

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

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

Den kliniska betydelsen av CYP2C19 genotyp hos patienter som behandlas med klopido­grel har inte utvärderats i prospektiva, randomiserade, kontrollerade prövningar. Det har gjorts flertalet retrospektiva analyser, dock på att utvärdera denna effekt i patienter behandlade med klopido­grel för vilka det finns genotypningsresultat: CURE (n=2721), CHARISMA (n=2428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1477), ACTIVE-A (n=601) samt ett antal publicerade kohortstudier.

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

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

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

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

Särskilda patientgrupper

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

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

Efter upprepade doser av 75 mg klopido­grel per dag i 10 dagar hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion, var hämningen av ADP-inducerad trombocytaggregation liknande som den som observerats hos friska individer. Medelförlängningen av 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. Klopido­grel i terapeutisk dos gav ingen effekt på levermetaboliserande enzym.

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

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

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Makrogol 6000

Cellulosa, mikrokristallin (E460)

Krospovidon typ A

Ricinolja, hydrerad

Filmdragering:

Makrogol 6000

Etylcellulosa (E462)

Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalblisterförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister av aluminium/aluminium innehållande 14, 28, 30, 50, 84, 90 och 100 filmdragerade tabletter förpackade i pappaskar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion <och övrig hantering>

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Acino Pharma GmbH

Am Windfeld 35

83714 Miesbach

Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/09/534/001 – 007

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

28.07.2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om denna produkt finns tillgänglig på europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida
<http://www.ema.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

Acino AG
Am Windfeld 35
83714 Miesbach
Tyskland

Salutas Pharma GmbH
Otto-von-Guericke-Allee 1
39179 Barleben
Tyskland

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**

Farmakovigilanssystem

Innehavaren av godkännande för försäljning måste säkerställa att farmakovigilans systemet, presenterat i modul 1.8.1 av godkännande för försäljning, finns på plats och fungerar före och medan produkten finns på marknaden.

Riskhanteringsplan

Ej relevant.

Ansökan bygger på ett referensläkemedel för vilket inga säkerhetsfrågor som kräver ytterligare riskminimeringsåtgärder har identifierats.

Periodiska säkerhetsuppdateringsrapporter (PSUR)

Tidplanen för insändande av PSUR ska överensstämma med PSUR-tidplanen för referensprodukten.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

A. MÄRKNING

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTRE KARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Clopidogrel HEXAL 75 mg filmdragerade tabletter
Klopidogrel

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

Varje filmdragerad tablett innehåller 75 mg Klopidogrel (som besilat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även hydrerad ricinolja. Se bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

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

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM
SYNOCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

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

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalblisterförpackningen. Fuktkänsligt.

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

Acino Pharma GmbH
Am Windfeld 35
83714 Miesbach
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/09/534/001
EU/1/09/534/002
EU/1/09/534/003
EU/1/09/534/004
EU/1/09/534/005
EU/1/09/534/006
EU/1/09/534/007

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

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

Clopidogrel HEXAL 75 mg

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Clopidogrel HEXAL 75 mg filmdragerade tabletter
Klopidogrel

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Acino Pharma GmbH

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

B. BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

Clopidogrel HEXAL 75 mg filmdragerade tabletter klopidogrel

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

- Spara denna information, 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 HEXAL är och vad det används för
2. Innan du tar Clopidogrel HEXAL
3. Hur du tar Clopidogrel HEXAL
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Clopidogrel HEXAL ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1. VAD CLOPIDOGREL HEXAL ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

Clopidogrel HEXAL innehåller det aktiva innehållsämnet Klopidogrel, som tillhör en grupp av läkemedel som kallas trombocythämmande medel. Trombocyter (blodplättar) är mycket små celler 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 HEXAL 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 HEXAL 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 (rubbat blodflöde i armar eller ben på grund av kärlocklusioner) 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 HEXAL

Ta inte Clopidogrel HEXAL:

- Om du är allergisk (överkänslig) mot klopidogrel eller något av övriga innehållsämnen i Clopidogrel HEXAL
- 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 HEXAL.

Var särskilt försiktig med Clopidogrel HEXAL:

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

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

Medan du tar Clopidogrel HEXAL:

- 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 (även känt som Trombotisk Trombocytopen Purpura eller TTP) som inkluderar feber och blåmärken under huden som kan uppstå som röda knappålsstora prickar, med eller utan oförklarad svår kraftlöshet, förvirring, gulfärgning av huden eller ögonen (gulsot) (se avsnitt 4 "EVENTUELLA BIVERKNINGAR").
- Om du skär eller skadar dig själv kan det ta längre tid än vanligt för blödningen att sluta. Detta är kopplat till hur din medicin fungerar eftersom den förhindrar bildningen av blodproppar. Detta har normalt ingen betydelse vid mindre skärsår och skador som t ex om du skär dig själv vid rakning. Om du är orolig för din blödning kontakta dock din läkare omedelbart (se avsnitt 4 "EVENTUELLA BIVERKNINGAR").
- Din läkare kan beställa blodtester.

Barn och ungdomar

Clopidogrel HEXAL är inte avsett för användning hos barn eller ungdomar.

Användning av andra läkemedel

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

Vissa andra läkemedel kan påverka användningen av Clopidogrel HEXAL eller vice versa.

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

- blodförtunnande läkemedel som tas oralt, läkemedel som används för att minska bildning av blodproppar
- icke-steroida anti-inflammatoriska läkemedel (NSAID), vilka vanligtvis används vid behandling av smärtsamma och/eller inflammatoriska tillstånd i muskler och leder,
- heparin, ett annat läkemedel som injiceras för att minska bildning av blodproppar.
- omeprazol, esomeprazol eller cimetidin, läkemedel för behandling av magbesvär
- flukonazol, vorikonazol, ciprofloxacin eller kloramfenikol, läkemedel som används för att behandla bakteriella infektioner eller svampinfektioner
- fluoxetin, fluvoxamin eller moklobemid, läkemedel som används för att behandla depression
- karbamazepin eller oxkarbazepin, läkemedel som används för att behandla olika former av epilepsi
- ticlopidin, ett annat trombocythämmande medel.

Om du har haft svår bröstsmärta (instabil angina eller hjärtattack) kan du ordineras Clopidogrel HEXAL 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 1 000 mg under 24 timmar) anses inte generellt utgöra något problem, men långvarig användning under andra förhållanden ska diskuteras med din läkare.

Användning av Clopidogrel HEXAL med mat och dryck

Clopidogrel HEXAL kan tas med eller utan mat.

Graviditet och amning

Detta läkemedel ska helst inte tas under graviditet.

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

Du bör inte amma när du tar detta läkemedel.

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

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner:

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

Viktig information om några innehållsämnen i Clopidogrel HEXAL:

Clopidogrel HEXAL innehåller hydrerad som kan ge magbesvär eller diarré.

3. HUR DU TAR CLOPIDOGREL HEXAL

Ta alltid Clopidogrel HEXAL 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 HEXAL 300 mg (4 tabletter på 75 mg) för att inleda behandlingen. Efter detta tas den vanliga dosen om 75 mg Clopidogrel HEXAL per dag som bör sväljas, med eller utan föda och vid samma tidpunkt varje dag.

Du bör ta Clopidogrel HEXAL så länge din läkare ordinerar det.

Om du har tagit för stor mängd av Clopidogrel HEXAL

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

Om du har glömt att ta Clopidogrel HEXAL

Om du glömmet att ta en dos Clopidogrel HEXAL, och upptäcker det inom 12 timmar, ta tabletten så fort du upptäcker det och ta nästa tablett vid den vanliga tidpunkten. Om det hinner gå mer än 12 timmar innan du upptäcker det, tar du helt enkelt bara nästa dagliga dos vid vanlig tid. Ta inte dubbla doser för att kompensera de doser du glömt.

Om du slutar att ta Clopidogrel HEXAL

Avbryt inte behandlingen om inte din läkare ber dig göra detta. 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 HEXAL orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Frekvensen av möjliga biverkningar som listas nedan är fastställd enligt följande:

- mycket vanliga (påverkar fler än 1 av 10 patienter)
- vanliga (påverkar 1 till 10 av 100 patienter)
- mindre vanliga (påverkar 1 till 10 av 1 000 patienter)
- sällsynta (påverkar 1 till 10 av 10 000 patienter)
- mycket sällsynta (påverkar färre än 1 av 10 000 patienter)
- ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

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 HEXAL").
- svullnad i munnen eller hudbesvär såsom utslag och klåda, blåsor på huden. Detta kan vara tecken på en allergisk reaktion.

Den vanligaste biverkningen som rapporterats vid användning av Clopidogrel 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 HEXAL. 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 HEXAL").

Andra biverkningar som har rapporterats vid användning av Clopidogrel HEXAL är:

- Vanliga biverkningar:
Diarré, buksmärtor, matsmältningsbesvär eller halsbränna.
- Mindre vanliga biverkningar:
Huvudvärk, magsår, kräkningar, illamående, förstoppning, ökad gasbildning i magen eller tarmarna, utslag, klåda, svindel, känsla av stickningar och domnad.
- Sällsynta biverkningar:
Yrsel.
- Mycket sällsynta biverkningar:
Gulsot, svår buksmärta 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 HEXAL SKA FÖRVARAS

Förvaras i originalblisterförpackningen. Fuktkänsligt.

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och på blisterförpackningen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Använd inte Clopidogrel HEXAL om du upptäcker några synliga tecken på skador på blisterförpackningen eller de filmdragerade tabletterna.

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 klopido-rel. Varje tablett innehåller 75 mg klopido-rel (som besilat).

Övriga innehållsämnen är:

Tablettkärna:

Makrogol 6000
Cellulosa, mikrokristallin (E460)
Krospovidon typ A
Ricinolja, hydrerad

Filmdragering:

Makrogol 6000
Etylcellulosa (E462)
Titandioxid (E171)

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Clopidogrel HEXAL 75 mg filmdragerade tabletter är vita till benvita, marmorerade, runda och bikonvexa. De säljs i förpackningar (pappaskar) som innehåller 14, 28, 30, 50, 84, 90 och 100 tabletter i blister av aluminium. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

Acino Pharma GmbH
Am Windfeld 35
83714 Miesbach
Tyskland

Tillverkare

Acino AG
Am Windfeld 35
83714 Miesbach
Tyskland

Salutas Pharma GmbH
Otto-von-Guericke-Allee 1
39179 Barleben
Tyskland

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

België/Belgique/Belgien

Sandoz N.V.
Telecom Gardens
Medialaan 40
1800 Vilvoorde
België
Tel: +32 (0)2 722 97 97

Luxembourg/Luxemburg

HEXAL AG
Industriestraße 25
D-83607 Holzkirchen
Allemagne/Deutschland
Tél/Tel: + 49 8024 908 0

България

Representative office Sandoz d.d.
Business Park Sofia, buil. 8B, fl. 6
1766 Sofia
Тел.: + 359 2 970 47 47

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.
Tímár u. 20.
H-1034 Budapest
Tel.: +36 1 430 2890
Email : info.hungary@sandoz.com

Česká republika

Sandoz s.r.o.
Jeseniova 30
13000 Praha 3
Tel: +420 221 421 611
Email: office.cz@sandoz.com

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
Marsa HMR 14
Tel: + 356 21220174

Danmark

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
info.sandoz-dk@sandoz.com

Nederland

Sandoz B.V.
Veluwezoom 22
1327 AH Almere
Tel: +31 36 5241600
Email info.sandoz-nl@sandoz.com

Deutschland

HEXAL AG
Industriestraße 25
D-83607 Holzkirchen
Tel: + 49 8024 908 0
Email: service@hexal.com

Norge

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmark
info.sandoz-dk@sandoz.com

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal,
Pärnu mnt 105,
EE-11312 Tallinn,
Tel: +372 6652400

Österreich

HEXAL Pharma GmbH
Carlberggasse 44
A-1235 Wien
Tel: + 43 (0)53382000

Ελλάδα

Sambrook Pharmaceutical
4, KAZANTZAKI & AG. PANTELEIMONOS
GR- 13561 AG. ANARGYROI
Τηλ: + 30 210 8323 372

España

Bexal Farmaceutica S.A.
Av/Osa Mayor no 4, Area B
E-28023 Aravaca / Madrid
sandoz.responde@sandoz.com

France

Sandoz SAS
49, avenue Georges Pompidou
92593 Levallois-Perret Cedex
Tél: +33 1 4964 4800

Ireland

Rowex Ltd.
Newtown
IRL - Bantry Co. Cork
Tel: + 353 27 50077

Ísland

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmörk
info.sandoz-dk@sandoz.com

Italia

HEXAL S.p.A. c/o Sandoz S.p.A.
Largo Umberto Boccioni 1
I-21040 Origgio / VA
Tel: + 39-02-96 541

Κύπρος

Panicos Hadjigeorgiou
For P. T. Hadjigeorgiou co ltd
Postal address: P.O. Box 53158-3301 Limassol,
Cyprus
Office address: Yildiz 31-3042 Limassol Cyprus
Τηλ: 00357 25372425
Fax: 00357 25376400
e-mail: hapanicos@cytanet.com.cy

Latvija

Sandoz d.d. Representative Office in Latvia
Meza Str. 4
LV-1048 Riga
Tel: +371 67892006

Polska

Lek Polska Sp.z o.o.
ul. Domaniewska 50 C
PL - 02-672 Warszawa
Tel: +48 22 549 15 00

Portugal

Sandoz Farmacêutica Lda.
Alameda da Beloura
Edifício 1, 2º andar - Escritório 15
2710-693 Sintra
Tel: +351 21 0008781

România

Sandoz Pharma Services S.R.L.
Victoria Business Park
Soseaua Bucuresti-Ploiesti 73-81
Corp 2, etaj 2, Sector 1
Tel: +40 21 4075183

Slovenija

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
1526 Ljubljana
Tel: +386 1 5802111
info.lek@sandoz.com

Slovenská republika

Sandoz d.d. - organizačná zložka
Galvaniho 15/C
SK-821 04 Bratislava
Tel: +421 2 48 200 600

Suomi/Finland

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Tanska/Danmark
info.sandoz-dk@sandoz.com

Sverige

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmark
info.sandoz-dk@sandoz.com

United Kingdom

United Kingdom
Sandoz Ltd
37 Woolmer Way
Bordon GU35 9QE – UK
Tel: +44 1420 478301
uk.drugsafety@sandoz.com

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d.,
Branch Office Lithuania
Seimyniskiu Str. 3A
LT-09312 Vilnius
Tel: +370 5 2636037

Denna bipacksedel godkändes senast

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida
<http://www.ema.europa.eu/>.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning