

BILAGA I
PRODUKTRESUME

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Clopidogrel Teva Generics B.V. 75 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

Hjälpämnen:

Varje filmdragerad tablett innehåller 13 mg hydrerad ricinolja.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Rosa, rund och något konvex filmdragerad tablett.

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 genomgått 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
Klopido­grel 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 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 klopido­grelbehandling inledas utan en laddningsdos. Kombinerad behandling skall påbörjas så snart symtomen uppträder och fortsätta i minst fyra veckor. Fördelen med kombinationen klopido­grel 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 klopido­grel. Optimal dosregim för långsamma metaboliserare är ännu ej fastställd (se avsnitt 5.2).
- Barn
Säkerhet och effekt av klopido­grel 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

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

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 läkemedel som hämmar 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 till denna grupp av patienter (se avsnitt 4.2).

Hjälpämnen

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

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 iakttagas 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 fibrinspecifika 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 läkemedel som häm­mar 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:

I en klinisk crossover-studie administrerades klopido­grel (300 mg laddningsdos följt av 75 mg/dag) ensamt och tillsammans med omeprazol (80 mg samtidigt som klopido­grel) i 5 dagar. Exponeringen för klopido­grels aktiva metabolit minskade med 45 % (dag 1) och 40 % (dag 5) när klopido­grel och omeprazol administrerades samtidigt. Medelvärde­et för trombocyt­aggregationshämmning med 5 µM ADP minskade med 39 % (24 timmar) och 21 % (dag 5) när klopido­grel och omeprazol administrerades samtidigt. I en annan studie visades att administrering av klopido­grel och omeprazol 12 timmar efter varandra inte förhindrade interaktion. Interaktionen drivs troligen av häm­mande effekt av omeprazol på CYP2C19. 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 esoprazol (se avsnitt 4.4). Inga konklusiva data angående farmakodynamisk interaktion mellan klopido­grel och andra protonpumpshämmare finns tillgängliga.

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 studier med humana levermikrosomer visade att karboxylsyremetaboliten av klopido­grel 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 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 Graviditet och amning

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

Det är inte känt huruvida klopido­grel utsöndras i human bröstmj­ölk. Djurstudier har visat utsöndring av klopido­grel i bröstmj­ölk. Som en försiktighetsåtgärd bör inte amning fortsätta under behandling med Clopidogrel Teva Generics B.V.

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 spontant rapporterats.

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 1,4 % för klopido­grel och 1,6 % för ASA.

I CURE var förekomsten av större blödningar för klopido­grel+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 (klopido­grel: 9,6 %; placebo: 6,6 %), 1-3 månader (klopido­grel 4,5 %; placebo: 2,3 %), 3-6 månader (klopido­grel: 3,8 %; placebo: 1,6 %), 6-9 månader (klopido­grel: 3,2 %; placebo: 1,5 %), 9-12 månader (klopido­grel: 1,9 %; placebo: 1,0 %).

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

I CLARITY noterades en ökning av blödningar generellt i gruppen klopido­grel + ASA (17,4 %) jämfört med gruppen placebo + ASA (12,9 %). Ökningen av allvarliga blödningar var liknande mellan grupperna (1,3 % klopido­grel +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 % klopido­grel + 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	Muycket sällsynt
-------------	--------	---------------	----------	------------------

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	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 nekrolis, 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

Organsystem	Vanlig	Mindre vanlig	Sällsynt	Mycket sällsynt
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 klopidoel kan leda till förlängd blödningstid och efterföljande blödningskomplikationer. Lämplig behandling bör övervägas om blödningskomplikationer observeras. Ingen antidot till klopidoel är känd. Om snabb korrigering av den förlängda blödningstiden krävs, kan trombocytttransfusion motverka effekterna av klopidoel.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Klopidoel är en prodrug, och en av dess metaboliter är en trombocytaggregationshämmare. Klopidoel måste metaboliseras av CYP450-enzymerna för att bilda den aktiva metaboliten som hämmar trombocytaggregation. Klopidoels 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 trombocytsättningen. 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 klopidoel har utvärderats i fyra dubbelblinda studier med över 80 000 patienter: CAPRIE-studien, en jämförelse mellan klopidoel och ASA, och CURE-, CLARITY- och COMMIT-studierna, där man jämförde klopidoel 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 symptom förenliga med ischemi. Det krävdes att patienterna antingen hade EKG-förändringar förenliga med nyligen uppkommen ischemi eller förhöjda nivåer av hjärtenzymer eller troponin I eller T som var minst två gånger högre än den övre gränsen för normalt värde. Patienterna randomiserades till klopido­grel 600 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-receptorhämmare. Heparin administrerades till mer än 90 % av patienterna och den relativa frekvensen blödningar 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 %, $p=0,0005$) 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]. Det sågs ingen effekt på förekomsten av återinläggning på sjukhus pga instabil angina.

Resultaten från populationer med olika karakteristika (t ex instabil angina eller icke-Q-vågsinfarkt, låg- till högrisknivåer, diabetes, revaskulariseringsbehov, ålder, kön, etc.) stämde överens med resultaten från den primära analysen. I en post-hoc analys hos 2 172 patienter (17 % av den totala CURE-polulationen) 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-avvikelser (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.

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.

Elimination

Efter en oral dos av ¹⁴C-märkt klopido­grel till människa utsöndrades ungefär 50 % i urinen och ungefär 46 % i faeces under loppet av ett 120-timmars intervall efter intag. Efter en enkel 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

Flera polymorfa CYP450-enzym­er aktiverar klopido­grel. 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 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 klopido­grels 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 försvagat trombocyttaggregationshämmande svar på klopido­grel beskrivits hos intermediära och långsamma metaboliserare i 21 rapporterade studier med 4 520 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 klopido­grel-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=6489). 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=3 516; 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=2 208; 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-enzym­er med effekt på förmågan att bilda klopido­grels aktiva metabolit.

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 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 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 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. 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:

Cellulosa, mikrokristallin
Kiseldioxid, kolloidal vattenfri
Krospovidon (typ A)
Makrogol 6000
Hydrerad ricinolja

Filmdragering:

Hydroxipropylcellulosa (E463)
Titandioxid (E171)
Röd järnoxid (E172)
Talk
Propylenglykol

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen.
Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

OPA/Al/PVC-Al-blister innehållande 28, 30, 50, 56, 84, 90 och 100 filmdragerade tabletter eller perforerade endos-blister innehållande 28x1, 28x1 (kalenderförpackning), 30x1, 50x1, 56x1, 84x1, 90x1 och 100x1 filmdragerade tabletter i en kartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Teva Generics B.V.

Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om denna produkt finns tillgänglig på europeiska läkemedelsmyndighetens (EMA) 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 till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Krka.d.d, Novo mesto-Locna
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovenien

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5, 2031 GA Haarlem
Nederländerna

I läkemedlets tryckta bipacksedel skall namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen 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**

Farmakovigilanssystem

MAH måste säkerställa att farmakovigilanssystemet, beskrivet i version 8 daterad November 2009 i modul 1.8.1 i Ansökan om nytt godkännande finns och fungerar före och under tiden produkten finns på marknaden.

PSURar

PSUR-tidsschemat för Clopidogrel Teva Generics B.V. ska följa PSUR-tidsschemat som gäller för referensprodukten.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

A. MÄRKNING

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

Clopidogrel Teva Generics B.V. 75 mg filmdragerade tabletter
klopidogrel

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

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

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även hydrerad ricinolja.
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

28 filmdragerade tabletter
28x1 filmdragerade tabletter
30 filmdragerade tabletter
30x1 filmdragerade tabletter
50 filmdragerade tabletter
50x1 filmdragerade tabletter
56 filmdragerade tabletter
56x1 filmdragerade tabletter
84 filmdragerade tabletter
84x1 filmdragerade tabletter
90 filmdragerade tabletter
90x1 filmdragerade tabletter
100 filmdragerade tabletter
100x1 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen.
Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

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

Teva Generics B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Nederländerna

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

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

Clpidogrel Teva Generics B.V. 75 mg

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**BLISTER (28, 28x1, 30, 30x1, 50, 50x1, 56, 56x1, 84, 84x1, 90, 90x1, 100, 100x1 filmdragerade tabletter)****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Clopidogrel Teva Generics B.V. 75 mg filmdragerade tabletter
klopidogrel

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Teva Generics B.V.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

5. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER (28x1 filmdragerade tabletter – kalenderförpackning)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Clopidogrel Teva Generics B.V. 75 mg filmdragerade tabletter
klopidogrel

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Teva Generics B.V.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

5. ÖVRIGT

Mån
Tis
Ons
Tor
Fre
Lör
Sön

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

B. BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

Clopidogrel Teva Generics B.V. 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 Teva Generics B.V. är och vad det används för
2. Innan du tar Clopidogrel Teva Generics B.V.
3. Hur du tar Clopidogrel Teva Generics B.V.
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Clopidogrel Teva Generics B.V. ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1. VAD CLOPIDOGREL TEVA GENERICS B.V. ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

Clopidogrel Teva Generics B.V. tillhör en grupp av läkemedel som kallas trombocythämmande medel. Trombocyter är mycket små celler i blodet som bildar koagel (klumpar) vid koagulation av blodet (blodets levring). Genom att hindra denna bildning av koagel minskar trombocythämmande medel riskerna för att blodkoagel bildas (en process som kallas tromboser eller bildning av blodproppar).

Clopidogrel Teva Generics B.V. 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 Teva Generics B.V. 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 TEVA GENERICS B.V.

Ta inte Clopidogrel Teva Generics B.V.:

- om du är allergisk (överkänslig) mot klopidogrel eller något av övriga innehållsämnen i Clopidogrel Teva Generics B.V.
- 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 något av dessa passar in på dig, eller om du har några tveksamheter, så rådgör med din läkare innan du börjar med Clopidogrel Teva Generics B.V.

Var särskilt försiktig med Clopidogrel Teva Generics B.V.:

Om någon av nedan nämnda situationer passar in på dig bör du informera din läkare innan du tar Clopidogrel Teva Generics B.V.:

- 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 Teva Generics B.V.:

- 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.

Clopidogrel Teva Generics B.V. 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 Teva Generics B.V. 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 eller något annat läkemedel som används för att minska bildning av blodproppar
- en protonpumpshämmare (t ex omeprazol) för magbesvär
- flukonazol, vorikonazol, ciprofloxacin eller kloramfenikol, läkemedel som används för att behandla bakteriella infektioner eller svampinfektioner
- cimetidin, läkemedel mot magbesvär
- 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 ordinerats klopidogrel 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 Teva Generics B.V. med mat och dryck:

Clopidogrel Teva Generics B.V. 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 Teva Generics B.V. Om du blir gravid under tiden du använder Clopidogrel Teva Generics B.V. ska du omedelbart ta kontakt med din läkare eftersom det inte är rekommenderat att ta klopidogrel under graviditet.

Prata med din läkare angående amning när du använder Clopidogrel Teva Generics B.V.

Rådfråga läkare eller apotek innan du tar något läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner:

Det är osannolikt att Clopidogrel Teva Generics B.V. påverkar din förmåga att köra bil eller använda maskiner.

Viktig information om några innehållsämnen i Clopidogrel Teva Generics B.V.:

Clopidogrel Teva Generics B.V. innehåller hydrerad ricinolja som kan ge magbesvär och diarré.

3. HUR DU TAR CLOPIDOGREL TEVA GENERICS B.V.

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

Du bör ta Clopidogrel Teva Generics B.V. så länge din läkare ordinerar det.

Om du har tagit för stor mängd av Clopidogrel Teva Generics B.V.:

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

Om du har glömt att ta Clopidogrel Teva Generics B.V.:

Om du glömmet att ta en dos Clopidogrel Teva Generics B.V., och upptäcker det inom 12 timmar, ta tabletten så fort du upptäcker det och ta nästa tablett vid den vanliga tidpunkten.

Om det hinmer 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 förpackningen med 28x1 tabletter kan du kontrollera vilken dag du senast tog tabletten med hjälp av kalendern som är tryckt på blistret.

Om du slutar att ta Clopidogrel Teva Generics B.V.:

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 Teva Generics B.V. 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 Teva Generics B.V.").
- 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 Teva Generics B.V. 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 öga, mindre blödningar i huvudet, lungorna eller lederna rapporterats.

Om du får förlängd blödning när du tar Clopidogrel Teva Generics B.V.

Om du skär eller skadar dig kan det ta lite 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 Teva Generics B.V.").

Andra biverkningar som har rapporterats vid användning av Clopidogrel Teva Generics B.V. är:

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

Mindre vanliga biverkningar (påverkar 1 till 10 av 1 000 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 10 000 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 TEVA GENERICS B.V. SKA FÖRVARAS

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.

Förvaras i originalförpackningen.

Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

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 klopido­grel. Varje film­dragerad tablett innehåller 75 mg klopido­grel (som hydroklorid).
- Övriga innehållsämnen är mikrokristallin cellulosa, kolloidal vattenfri kiseldioxid, krospovidon (typ A), makrogol 6000 och hydrerad ricinolja i tablettkärnan och hydroxi­propyl­cellulosa (E463), titandioxid (E171), röd järnoxid (E172), talk och propylenglykol i film­drageringen.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

De film­dragerade tablett­erna är rosa, runda och något konvexa.

Kartonger med 28, 30, 50, 56, 84, 90 eller 100 film­dragerade tabletter i blister eller kartonger med 28x1, 28x1 (kalenderförpackning), 30x1, 50x1, 56x1, 84x1, 90x1 och 100x1 film­dragerade tabletter i perforerade endos-blister finns tillgängliga.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

Teva Generics B.V.

Computerweg 10, 3542 DR Utrecht

Nederländerna

Tillverkare

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenien

Pharmachemie B.V., Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Nederländerna

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

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A.

Tél/Tel: +32 3 820 73 73

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium S.A.

Tél/Tel: +32 3 820 73 73

България

Тева Фармасютикъл България ЕООД

Тел: +359 2 489 55 82

Magyarország

Teva Magyarország Zrt

Tel.: +36 1 288 64 00

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.

Tel: +420 251 007 111

Malta

Teva Ελλάς A.E.

Tel: +30 210 72 79 099

Danmark

Teva Denmark A.S.

Tlf: +45 44 98 55 11

Nederland

Teva Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 800 0228400

Deutschland

Teva Generics GmbH

Tel: (49) 351 834 0

Norge

Teva Sweden AB

Tlf: (46) 42 12 11 00

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech

Eesti filiaal

Österreich

Teva Generics GmbH

Tel: (49) 351 834 0

Tel: +372 611 2409

Ελλάδα

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

España

TEVA PHARMA S.L.U.
Tél: +(34) 91 387 32 80

France

Teva Santé
Tél: +(33) 1 55 91 7800

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 (0)42 9395 892

Ísland

Teva UK Limited
Sími: +(44) 1323 501 111.

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +(39) 0289179805

Κύπρος

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

Latvija

UAB Sicor Biotech filiāle Latvija
Tel: +371 67 784 980

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 0203

Polska

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

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: (351) 214 235 910

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +4021 212 08 90

Slovenija

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

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +(421) 2 5726 4911

Suomi/Finland

Teva Sweden AB
Puh/Tel: +(46) 42 12 11 00

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +(46) 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +(44) 1323 501 111

Denna bipacksedel godkändes senast den {MM/YYYY}

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