

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje tablett innehåller 62,16 mg laktos och 10 mg hydrerad ricinolja.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Ljusrosa till rosa, kapselformade filmdragerade tabletter präglade med "C75" på ena sidan och släta på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Förebyggande behandling av aterotrombotiska händelser

Klopidogrel är indicerad hos:

- Vuxna 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.
- Vuxna 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.

Förebyggande behandling av aterotrombotiska och tromboemboliska händelser vid förmaksflimmer

Hos vuxna patienter med förmaksflimmer som har minst en riskfaktor för vaskulära händelser, som inte är lämpliga för behandling med vitamin K-antagonist och som har låg blödningsrisk är klopidogrel indicerad i kombination med ASA för förebyggande behandling av aterotrombotiska och tromboemboliska händelser, inklusive stroke.

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 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).

Hos patienter med förmaksflimmer skall klopido­grel ges som en 75 mg daglig engångsdos. ASA (75-100 mg dagligen) skall initieras och fortsättas ges i kombination med klopido­grel (se avsnitt 5.1).

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.
- **Pediatrik 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.

Kan ges med eller utan föda.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 2 eller 6.1.
- Allvarig 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 anti-inflammatoriska läkemedel (NSAID) inklusive COX-2-hämmare eller selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI). 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 vanligt 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.

Förvärvad hemofili

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

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).

Korsreaktioner mellan tienopyridiner

Patienter bör utredas angående tidigare överkänslighet mot tienopyridiner (såsom klopido­grel, tiklopidin, prasugrel) eftersom korsreaktioner mellan tienopyridiner har rapporterats (se avsnitt 4.8). Tienopyridiner kan orsaka milda till allvarliga allergiska reaktioner såsom utslag, angioödem eller hematologiska korsreaktioner såsom trombocytopeni och neutropeni. Patienter som tidigare har utvecklat en allergisk reaktion och/eller hematologisk reaktion mot en tienopyridin kan ha en ökad risk att utveckla samma eller annan reaktion mot en annan tienopyridin. Det rekommenderas att följa symtom på överkänslighet hos patienter med känd allergi mot tienopyridiner.

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 grupp av patienter (se avsnitt 4.2).

Hjälpämnen

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

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Orala trombocythämmande 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 hemostasen.

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 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 ASA 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 en ökad risk för gastrointestinal blödning med alla NSAID-preparat. Samtidigt intag av NSAID-preparat inklusive COX-2-hämmare och klopido­grel bör därför ske med försiktighet (se avsnitt 4.4).

SSRI: Eftersom SSRI påverkar trombocyttaktivering och ökar risken för blödning, så bör samtidigt intag av SSRI och klopido­grel därför ske med försiktighet.

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 trombocyt­aggregationshämmning. Esomeprazol förväntas ge en liknande interaktion med klopido­grel.

Motsägelselfulla 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 trombocyt­aggregationshämmningen 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 kliniska 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).

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 Clopidogrel Teva Pharma B.V.

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

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Klopidogrel har utvärderats säkerhetsmässigt på över 44 000 patienter som deltagit i kliniska studier, inklusive över 12 000 patienter som har behandlats 1 år eller längre. Klopidogrel 75 mg/dag var jämförbart med ASA 325 mg/dag i CAPRIE oberoende av ålder, kön och ras. De kliniskt relevanta biverkningarna som observerats i CAPRIE-, CURE-, CLARITY-, COMMIT- och ACTIVE-A-studierna presenteras nedan. 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. Incidensen 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.

I ACTIVE-A var frekvensen av större blödningar större i gruppen klopidogrel + ASA jämfört med gruppen placebo + ASA (6,7% mot 4,3%). Större blödningar var mestadels av extrakraniellt ursprung i båda grupperna (5,3% i gruppen klopidogrel + ASA, 3,5% i gruppen placebo + ASA), mestadels från magtarmkanalen (3,5% mot 1,8%). Det förekom mer intrakraniella blödningar i gruppen klopidogrel + ASA jämfört med gruppen placebo + ASA (1,4% mot 0,8%). Det var ingen statistiskt signifikant skillnad i frekvens av dödlig blödning (1,1% i gruppen klopidogrel + ASA och 0,7% i gruppen placebo + ASA) och blödande stroke (0,8% mot 0,6%) mellan grupperna.

Lista med biverkningar i tabellform

Biverkningar som inträffade antingen under kliniska prövningar eller som rapporterades spontant redovisas i tabellen 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 ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje organsystem efter fallande allvarlighetsgrad.

Organsystem	Vanlig	Mindre vanlig	Sällsynt	Mycket sällsynt eller ingen känd frekvens*
-------------	--------	---------------	----------	--

Organsystem	Vanlig	Mindre vanlig	Sällsynt	Mycket sällsynt eller ingen känd frekvens*
Blodet och lymfsystemet		Trombocytopeni, leukopeni, eosinofili	Neutropeni, inklusive allvarlig neutropeni	Trombotisk Trombocytopen Purpura (TTP) (se avsnitt 4.4), aplastisk anemi, pancytopeni, agranulocytos, allvarlig trombocytopeni förvärvad hemofili A, granulocytopeni, anemi
Immunsystemet				Serumsjuka, anafylaktoida reaktioner, korsreaktiv läkemedelsöverkänslighet hos tienopyridiner (såsom tiklopidin, prasugrel) (se avsnitt 4.4)*
Psykiska störningar				Hallucinationer, konfusion
Centrala och perifera nervsystemet		Intrakraniell blödning (vissa fall rapporterades med dödlig utgång), huvudvärk, parestesi, 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 pneumonit, eosinofil pneumoni
Magtarmkanalen	Gastrointestinal	Ventrikel- och	Retroperitoneal	Gastrointestinal och

Organsystem	Vanlig	Mindre vanlig	Sällsynt	Mycket sällsynt eller ingen känd frekvens*
	blödning, diarré, buksmärtor, dyspepsi	duodenalsår, gastrit, kräkning, illamående, förstoppning, flatulens	blödning	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, läkemedelsinducerat överkänslighetssyndrom, läkemedelsutslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), erytematösa eller exfoliativa utslag, urtikaria, eksem, lichen planus
Muskuloskeletala systemet och bindväv				Muskuloskeletal blödning (hemartros), artrit, artralgi, myalgi
Njurar och urinvägar		Hematuri		Glomerulonefrit, ökning av blodkreatinin
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Blödning vid punktionsstället			Feber
Undersökningar		Ökad blödningstid, minskning av neutrofiler, minskning av blodplättar		

* Information relaterad för klopidoget med ingen känd frekvens.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

4.9 Överdoser

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.

Verkningsmekanism

Klopido­grel är en prodrug, och en av dess metaboliter är en trombocytaggregationshämmare. Klopido­grel måste metaboliseras av CYP450-­enzymer för att bilda den aktiva metabolit som hämmar trombocytaggregation. Klopido­grels aktiva metabolit hämmar selektivt bindningen av adenosindifosfat (ADP) till dess trombocyt-P2Y₁₂-receptor och efter­följande ADP-medierad aktivering av glykoprotein GPIIb/IIIa-komplexet, 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 trombocytaktivering inducerat 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 trombocytaggregationshämmning.

Farmakodynamisk effekt

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.

Klinisk effekt och säkerhet

Säkerhet och effekt av klopido­grel har utvärderats i fem dubbelblinda studier med över 88 000 patienter: CAPRIE-studien, en jämförelse mellan klopido­grel och ASA, och CURE-, CLARITY-, COMMIT- och ACTIVE-A-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 incidensen av nya ischemiska händelser (kombinerad slutmätpunkt: hjärtinfarkt, ischemisk stroke och vaskulär död) jämfört med ASA. Vid "intention-to-treat"-analysen 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 1000 patienter behandlade i 2 år, 10 ytterligare patienter (CI: 0 till 20) som skyddas från att få en ny ischemisk attack. Analys av total mortalitet som en sekundär endpoint 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, $N=6259$) 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 placebobebehandlade 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 bypasskirurgi (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 placebobebehandlade 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-populationen) som stentbehandlades (Stent-CURE), fann man att klopidogrel jämfört med placebo uppvisade en signifikant RRR 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 (såsom 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 på misstänkt hjärtinfarkt uppträtt med överensstämmande EKG-avvikelser (t ex ST-höjning, ST-sänkning eller vänster grenblock). Patienterna 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.

Förmaksflimmer

ACTIVE-W- och ACTIVE-A-studierna, separata prövningar i ACTIVE-programmet, inkluderade patienter med förmaksflimmer som hade minst en riskfaktor för vaskulära händelser. Baserat på inklusionskriterier, inkluderade läkarna patienter i ACTIVE-W om de var kandidater för vitamin K-antagonistbehandling (såsom warfarin). ACTIVE-A-studien inkluderade patienter som inte kunde behandlas med vitamin K-antagonister på grund av att de inte kunde eller inte ville få behandlingen.

ACTIVE-W-studien visade att behandling med vitamin K-antagonister var mer effektiv än med klopido­grel och ASA.

ACTIVE-A-studien (n=7554) var en multicenter, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie som jämförde klopido­grel 75 mg/dag + ASA (n=3772) med placebo + ASA (n=3782). Den rekommenderade dosen för ASA var 75-100 mg/dag. Patienterna behandlades upp till 5 år.

Patienter som randomiserade i ACTIVE-programmet hade dokumenterat förmaksflimmer, dvs antingen permanent förmaksflimmer eller minst 2 episoder av förmaksflimmer de senaste 6 månaderna och hade minst en av följande riskfaktorer: ålder ≥ 75 år eller ålder 55-74 år och antingen diabetes mellitus som kräver läkemedelsbehandling, eller dokumenterad tidigare hjärtinfarkt eller dokumenterad kranskärlssjukdom; behandling för systemisk hypertension; tidigare stroke, transitorisk ischemisk attack (TIA), eller icke-CNS systemisk propp; vänsterkammardysfunktion med vänsterkammarejektionsfraktion $<45\%$; eller dokumenterad perifer vaskulär sjukdom. Medel CHADS₂ poäng var 2,0 (räckvidd 0-6).

De största exklusionskriterierna för patienter var dokumenterat peptiskt ulcus inom de senaste 6 månaderna, tidigare intracerebral blödning, signifikant trombocytopeni (minskning av blodplättar $<50 \times 10^9/l$), behov av klopido­grel eller orala trombocythämmande läkemedel eller överkänslighet mot något av de två substanserna.

Sjuttiotre procent (73%) av patienterna som inkluderades i ACTIVE-A-studien kunde inte ta vitamin K-antagonister baserat på läkares bedömning, oförmåga att hantera Waran-monitorering, benägenhet för fall eller huvudtrauma eller specifik risk för blödning. För 26% av patienterna var läkares beslut baserat på patientens ovilja att ta vitamin K-antagonister.

Patientpopulationen inkluderade 41,8% kvinnor. Medelåldern var 71 år, 41,6% av patienterna var ≥ 75 år. Totalt 23% av patienterna fick antiarytmika, 52,1% betablockerare, 54,6% ACE-hämmare och 25,4% statiner.

Antalet patienter som nådde primär endpoint (tid till första förekomst av stroke, hjärtinfarkt, icke-CNS systemisk propp eller vaskulär död) var 832 (22,1%) i gruppen behandlade med klopido­grel + ASA och 924 (24,4%) i gruppen placebo + ASA (RRR 11,1%, 95% CI av 2,4%-19,1%, $p=0,013$), primärt beroende på stor minskning av förekomst av stroke. Stroke inträffade hos 296 (7,8%) patienter som fick klopido­grel + ASA och hos 408 (10,8%) patienter som fick placebo + ASA (RRR 28,4%, 95% CI, 16,8%-38,3%, $p=0,00001$).

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 klopido­grel 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 inaktiva karboxylsyrederivat (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.

Eliminering

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

Farmakogenetik

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

CYP2C19*1-allelen korresponderar med fullt funktionell metabolism medan CYP2C19*2- och CYP2C19*3-allelerna korresponderar med icke-funktionell metabolism. CYP2C19*2- och CYP2C19*3-allelerna svarar för majoriteten av alleler kopplade till reducerad funktion hos kaukasiska (85%) och asiatiska (99%) långsamma metaboliserare. Andra alleler förknippade med frånvaro av eller minskad metabolism är mindre frekventa och inkluderar CYP2C19*4, *5, *6, *7, och *8. En 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 trombocytaggregationshämning observerades mellan ultrarapida, extensiva och intermediära metaboliserare. Hos långsamma metaboliserare minskade exponeringen för aktiv metabolit med 63-71% jämfört med extensiva metaboliserare. Efter 300 mg/75 mg dosregimen minskade trombocythämmande svaret hos långsamma metaboliserare med medelvärde för trombocytaggregationshämning (5 μ M ADP) på 24% (24 timmar) och 37% (Dag 5) jämfört med medelvärde för trombocytaggregationshämning på 39% (24 timmar) och 58% (dag 5) hos extensiva metaboliserare och 37% (24 timmar) och 60% (dag 5) hos intermediära metaboliserare. När långsamma metaboliserare fick 600 mg/150 mg regimen var exponeringen för aktiv metabolit större än med 300 mg/75 mg regimen. Medelvärde för trombocytaggregationshämning var dessutom 32% (24 timmar) och 58% (dag 5), vilket var större än hos långsamma metaboliserare som fick 300 mg/75 mg regimen och var liknande övriga CYP2C19 metabolismgrupper som fick 300 mg/75 mg regimen. En lämplig dosregim för denna patientpopulation har inte fastställts i kliniska studier.

I linje med 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 trombocytaggregationshämning (5 μ M ADP) minskade med skillnader i medelvärde för trombocytaggregationshämning på 5,9% respektive 21,4% jämfört med extensiva metaboliserare.

Den kliniska betydelsen av CYP2C19 genotyp hos patienter som behandlas med klopido­gre­l har inte utvärderats i prospektiva, randomiserade, kontrollerade prövningar. Det har 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 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 honråttor och var inte teratogen i råttor eller kaniner. En viss fördröjning i utvecklingen av avkomman sågs i studier där klopido­grel administrerats till lakterande råttor. Specifika farmakokinetiska studier som utförts med radioaktivt märkt klopido­grel har visat att modersubstansen eller dess metaboliter utsöndras i modersmjölk. Som en följd av detta, kan en direkt effekt (viss toxicitet), eller en indirekt effekt (mindre välsmakande) inte uteslutas.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Laktosmonohydrat
Cellulosa, mikrokristallin
Hydroxipropylcellulosa (E463)
Krospovidon (typ A)
Hydrerad ricinolja
Natriumlaurilsulfat

Filmdragering:

Laktosmonohydrat
Hypromellos (E464)
Titandioxid (E171)
Makrogol 4000
Röd järnoxid (E172)
Gul järnoxid (E172)
Indiogokarmin aluminiumlack (E132)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

24 månader

För utförandet med HDPE-flaskor har kemisk och fysikalisk stabilitet demonstrerats för:

- Flaska med 30 tabletter: 30 dagar
- Flaska med 100 tabletter: 100 dagar

Kvarvarande tabletter bör kasseras vid slutet av denna period.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminium-aluminium avdragbara perforerade endos-blister, aluminium-aluminium perforerade endos-blister och HDPE-flaskor med polypropenförslutningar eller barnskyddande polypropenförslutningar och torkmedel av kiselgel.

- Avdragbara perforerade blister innehåller 14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 eller 100x1 filmdragerad tablett.
- Perforerade blister innehåller 14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 eller 100x1 filmdragerad tablett.
- Flaskor innehåller 30 eller 100 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktions

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Teva Pharma B.V.
Computerveg 10
3542 DR Utrecht
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/10/649/001-016

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

16 juni 2011

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

<DD månad ÅÅÅÅ>

Information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:

<http://www.ema.europa.eu/>.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA II

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

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverknings

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

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederländerna

TEVA Santé SA
Rue Bellocier
89107 Sens
Frankrike

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

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

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

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

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

• **Riskhanteringsplan**

Ej relevant.

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

YTTERKARTONG för avdragbara blister (14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 eller 100x1 filmdragerad tablett)

1. LÄKEMEDELETS NAMN

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

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

1 tablett innehåller 75 mg klopidogrel (som hydrobromid)

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

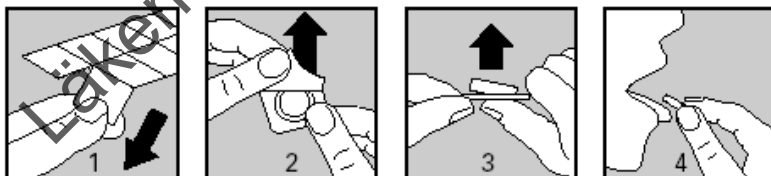
Innehåller även laktos och hydrerad ricinolja.
Läs bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

14x1 filmdragerad tablett
28x1 filmdragerad tablett
30x1 filmdragerad tablett
50x1 filmdragerad tablett
84x1 filmdragerad tablett
90x1 filmdragerad tablett
100x1 filmdragerad tablett

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.



1. Riv av en tablettficka från kartan genom att försiktigt riva längs blistrets perforering.
2. Dra försiktigt av baksidan på tablettfickan.
3. Tryck ut tabletten.
4. Lägg tabletten i munnen och svälj med vatten eller annan dryck.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25°C.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

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

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

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 Utrecht
Nederländerna

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER (14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84, 90x1 eller 100x1 filmdragerad tablett)
--

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Teva Pharma B.V.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG för blister (14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 eller 100x1 filmdragerad tablett)

1. LÄKEMEDELETS NAMN

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

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

1 tablett innehåller 75 mg klopidogrel (som hydrobromid)

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även laktos och hydrerad ricinolja.
Läs bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

14x1 filmdragerad tablett
28x1 filmdragerad tablett
30x1 filmdragerad tablett
50x1 filmdragerad tablett
84x1 filmdragerad tablett
90x1 filmdragerad tablett
100x1 filmdragerad tablett

5. ADMINISTRERINGSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

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

Utg. dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25°C.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

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

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 Utrecht
Nederländerna

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

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

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

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER (14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 eller 100x1 filmdragerad tablett)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Teva Pharma B.V.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG för flaskor (30 eller 100 filmdragerade tabletter)

1. LÄKEMEDELTS NAMN

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

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

1 tablett innehåller 75 mg klopidogrel (som hydrobromid)

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även laktos och hydrerad ricinolja.
Läs bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

30 filmdragerade tabletter
100 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat.

HDPE-flaska med 30 tabletter:
Kasseras 30 dagar efter första öppnandet.

HDPE-flaska med 100 tabletter:
Kasseras 100 dagar efter första öppnandet.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25°C.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

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

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 Utrecht
Nederländerna

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

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

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

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
FLASKETIKETT (30 eller 100 filmdragerade tabletter)

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg filmdragerade tabletter
klopidogrel
oral användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln för användning

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

HDPE-flaska med 30 tabletter:
Kasseras 30 dagar efter första öppnandet.

HDPE-flaska med 100 tabletter:
Kasseras 100 dagar efter första öppnandet.

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

30 filmdragerade tabletter
100 filmdragerade tabletter

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Bipacksedel: Information till användaren

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

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

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

I denna bipacksedel finns information om följande:

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

1. Vad Clopidogrel Teva Pharma B.V. är och vad det används för

Clopidogrel Teva Pharma B.V. innehåller klopidogrel och tillhör en grupp av läkemedel som kallas trombocythämmande medel. Det verkar genom att förhindra vissa blodceller ("blodplättar") från att klumpa ihop sig till blodproppar som kan hindra blodflödet till viktiga delar av kroppen inklusive hjärta och hjärna.

Om du lider av åderförkalkning (ateroskleros) ökar risken för att en blodpropp bildas i blodkärlen. Clopidogrel Teva Pharma B.V. minskar risken hos vuxna för att blodproppar ska bildas. Detta minskar i sin tur risken för allvarliga tillstånd som hjärtattack och slaganfall.

Du har fått Clopidogrel Teva Pharma B.V. för att:

- Du har åderförkalkning och nyligen haft en hjärtattack, ett slaganfall eller lider av något som kallas perifer arteriell sjukdom (sjukdom i blodkärl förutom i blodkärlen i hjärnan och hjärtat).
- 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 blodkäret för att återställa effektivt blodflöde. Du ska även få acetylsalicylsyra (en substans som används för att lindra smärta och sänka feber och dessutom för att förhindra bildning av blodproppar) av din läkare.
- Du har oregelbunden hjärtrytm, något som kallas förmaksflimmer och du kan inte ta blodförtunnande läkemedel som tas oralt (vitamin K-antagonister) som förhindrar nya blodproppar att bildas och förhindrar existerande blodproppar att växa. Du ska ha fått reda på att blodförtunnande läkemedel som tas oralt är mer effektiva än acetylsalicylsyra eller kombinationen Clopidogrel Teva Pharma B.V. och acetylsalicylsyra för denna sjukdom. Din läkare ska ha givit dig Clopidogrel Teva Pharma B.V. och acetylsalicylsyra om du inte kan ta blodförtunnande läkemedel som tas oralt och du inte har risk för stor blödning.

2. Vad du behöver veta innan du tar Clopidogrel Teva Pharma B.V.

Ta inte Clopidogrel Teva Pharma B.V.

- Om du är allergisk (överkänslig) mot klopido­grel eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- Om du lider av allvarlig leversjukdom.
- Om du lider av någon sjukdom som gör att du har en aktiv blödning, som t ex magsår eller blödning i hjärnan.

Om du tror något av detta gäller dig eller om du har några tveksamheter, så råd­gör med din läkare innan du tar Clopidogrel Teva Pharma B.V.

Varningar och försiktighet

Tala med din läkare innan du tar detta läkemedel:

- Du har ökad risk för blödning. T ex:
 - o Om du nyligen drabbats av en allvarlig skada
 - o Om du nyligen genomgått en operation eller kommer att genomgå en planerad operation (inklusive tandoperationer)
 - o Om du har en blodsjukdom som ökar risken för inre blödning (blödning i kroppen)
 - o Om du har någon annan sjukdom som ökar risken för inre blödning (t ex magsår eller skada inuti ögat)
- Du har haft en propp i en artär i din hjärna (ischemisk stroke) som inträffade inom den senaste veckan
- Du lider av lever- eller njursjukdom
- Om du har haft en allergi eller reaktion mot andra läkemedel för behandling av din sjukdom

Medan du tar Clopidogrel Teva Pharma 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 (känt som Trombotisk Trombocytopen Purpura eller TTP) som inkluderar förändrat beteende, huvudvärk, koma, synförändringar, krampanfall, njursvikt, feber, extrem trötthet, svaghetskänsla eller blödning i magen, tarm eller hud (inkluderande små röda utslag eller stora områden med blåmärken) (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 bör du dock kontakta din läkare omedelbart (se avsnitt 4 "Eventuella biverkningar")
- Din läkare kan beställa blodtester

Barn och ungdomar

Ge inte detta läkemedel till barn eftersom det inte hjälper.

Andra läkemedel och Clopidogrel Teva Pharma B.V.

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

Tala om för din läkare om du använder eller nyligen har använt något av följande läkemedel:

- Blodförtunnande läkemedel som tas via munnen (läkemedel som används för att förhindra blodproppar) som t ex warfarin. Samtidig användning med Clopidogrel Teva Pharma B.V. rekommenderas inte
- Glykoprotein IIb/IIIa-hämmare (läkemedel som förhindrar blodproppar), t ex abciximab, eptifibatid eller tirofiban
- Heparin (läkemedel som förhindrar blodproppar)
- Läkemedel som bryter ned blodproppar (t ex alteplas och streptokinas)
- Icke-steroida anti-inflammatoriska medel (används för att behandla smärtsamma inflammatoriska tillstånd i leder och muskler), t ex ibuprofen, diklofenak och meloxicam
- Omeprazol, esomeprazol eller cimetidin, läkemedel för behandling av magbesvär

- Flukonazol, vorikonazol, ciprofloxacin eller kloramfenikol, läkemedel som används för att behandla bakteriella infektioner och svampinfektioner
- Karbamazepin eller oxkarbazepin, läkemedel som används för att behandla olika former av epilepsi
- Tiklopidin, ett annat trombocythämmande medel
- Selektiva serotoninåterupptagshämmare (inklusive men inte begränsat till fluoxetin eller fluvoxamin), läkemedel som vanligtvis används för att behandla depression
- Moklobemid, läkemedel som används för att behandla depression.

Att ta dessa läkemedel samtidigt som Clopidogrel Teva Pharma B.V. kan resultera i en ökad risk för blödning.

Om du har haft svår bröstsmärta (instabil angina eller hjärtattack) kan du ordineras klopido­grel i kombination med acetylsalicylsyra, en substans 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.

Clopidogrel Teva Pharma B.V. med mat och dryck

Clopidogrel Teva Pharma B.V. kan tas med eller utan mat.

Graviditet och amning

Detta läkemedel ska helst inte användas 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 Teva Pharma B.V. Om du blir gravid under tiden du använder Clopidogrel Teva Pharma B.V. ska du omedelbart ta kontakt med din läkare eftersom intag av klopido­grel inte rekommenderas under graviditet.

Du ska 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 Teva Pharma B.V. påverkar din förmåga att köra bil eller använda maskiner.

Clopidogrel Teva Pharma B.V. innehåller laktos.

Om din läkare har talat om för dig att du inte tål vissa sockerarter bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

Clopidogrel Teva Pharma B.V. innehåller hydrerad ricinolja

Detta kan ge magbesvär och diarré.

3. Hur du tar Clopidogrel Teva Pharma B.V.

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

Den rekommenderade dosen är en tablett på 75 mg dagligen. Tabletten ska sväljas med vatten eller annan dryck. Du bör ta tabletten regelbundet vid samma tid på dagen, med eller utan mat.

Om du har haft svår bröstsmärta (instabil angina eller hjärtattack) kan din läkare ge dig 300 mg Clopidogrel Teva Pharma B.V. för att inleda behandlingen. Efter detta tas den vanliga dosen om 75 mg per dag.

Du bör fortsätta att ta Clopidogrel Teva Pharma B.V. så länge som din läkare säger att du ska göra det.

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

Om du (eller någon annan) sväljer för många tabletter, eller om t ex ett barn fått i sig läkemedlet av misstag, kontakta närmaste akutmottagning eller läkare omedelbart. En överdos ger troligtvis en ökad risk för blödning. Ta med denna bipacksedel, eventuella kvarvarande tabletter och förpackningen till sjukhuset eller läkaren så att de vet vilka tabletter som intagits.

Om du har glömt att ta Clopidogrel Teva Pharma B.V.

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

Om det hinner gå mer än 12 timmar innan du upptäcker det ska du hoppa över den missade dosen och ta nästa tablett vid vanlig tid. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd tablett.

Om du slutar att ta Clopidogrel Teva Pharma B.V.

Sluta inte att ta Clopidogrel Teva Pharma B.V. utan att först tala med din läkare.

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

4. Eventuella biverkningar

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

Vissa biverkningar kan vara allvarliga. Kontakta din läkare omedelbart om du har något av följande symtom:

- Feber, tecken på infektion (t ex halsont), blek hud eller extrem trötthet. Detta kan bero på ett minskat antal av vissa blodkroppar.
- Förändrat beteende, huvudvärk, koma, synförändringar, krampanfall, njursvikt, feber, extrem trötthet, svaghetskänsla eller blödning i magen, tarm eller hud (inkluderande små röda utslag eller stora områden med blåmärken). Detta kan vara ett tecken på ett allvarligt tillstånd som kallas trombotisk trombocytopen purpura (ovanlig sjukdom i koagulationssystemet som kan orsaka att ett antal blodproppar bildas på olika ställen i kroppen).
- Tecken på leverproblem såsom guldfärgning av huden och ögonvitorna (gulsot), med eller utan samtidiga små punktförmiga blödningar under huden och/eller förvirring (se avsnitt 2 "Varningar och försiktighet").
- Svidnad i munnen eller hudbesvär såsom utslag, klåda och blåsor på huden. Detta kan vara tecken på en allergisk reaktion.

Blödning

Den vanligaste biverkningen (förekommer hos 1 till 10 användare av 100) för läkemedel som innehåller klopido-rel är blödning. Blödning kan uppträda som blödning i mage eller tarm, blåmärken, hematom (ovanlig blödning eller blåmärken under huden), näsblödning eller blod i urinen. I ett fåtal fall har även blödningar i ögat, inre blödningar i huvudet, buken, lungorna och lederna rapporterats.

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. Vid mindre skärsår och skador (t ex om du skär dig vid rakning) är detta inget att oroa sig för. Om du är tveksam, om blödningen blir allvarlig eller om du får oväntade blödningar ska du dock omedelbart kontakta din läkare (se avsnitt 2 Varningar och försiktighet).

Följande biverkningar har rapporterats.

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

- Blåmärken, hematom (ovanlig blödning under huden), näsblödning, blödning i mage eller tarm, ökad blödning vid sticksår
- Diarré, buksmärtor, matsmältningsbesvär eller halsbränna

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

- Huvudvärk och yrsel
- Förlängd blödningstid, inre blödningar i huvudet, blödningar i ögat, blod i urinen och/eller purpura (röda prickar på huden som orsakats av blödning under huden)
- Utslag, klåda, onormal känselförnimmelse
- Sår i mage eller tunntarm, illamående, kräkningar, förstoppning, ökad gasbildning i magen eller tarmarna och inflammation i magen som ger illamående, minskad aptit och obehagskänsla efter måltid
- Minskat antal blodplättar, vilket gör att du kan få blåmärken och blödningar oftare än vanligt.
- Blodsjukdomar inkluderande minskat antal vita blodkroppar, vilket gör att man kan få infektioner oftare än vanligt.

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

- Minskat antal av vissa vita blodkroppar, vilket ökar infektionsrisken (neutropeni)
- Vertigo (en känsla av yrsel och rotation)
- Blödning i buken

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

- Ett allvarligt tillstånd som kallas trombotisk trombocytopen purpura (ovanlig sjukdom i koagulationssystemet som kan orsaka att ett antal blodproppar bildas på olika ställen i kroppen). Symtomen kan innefatta förändrat beteende, huvudvärk, koma, synförändringar, krampanfall, njursvikt, feber, extrem trötthet, svaghetskänsla eller blödning i mage, tarm eller hud (inkluderande små röda utslag eller stora områden med blåmärken).
- Kraftig minskning av vissa blodceller, vilket kan öka risken för blödning och blåmärken, ge ökad risk för infektioner, blek hud och extrem trötthet.
- Generaliserade (spridda) allergiska reaktioner (t ex en känsla av värme med plötslig obehagskänsla tills svimning), andningssvårigheter, svullnad eller inflammation i munnen, hudallergi, blåsor på huden
- Förvirring och hallucinationer
- Smakförändringar
- Ont i munnen (stomatit)
- Inflammation i blodkärl, sänkt blodtryck
- Gulfärgning av hud och ögonvitor (gulsot)
- Blödning i lungor, hals, mage eller tarm, buk eller leder
- Blödning i sår efter operation eller andra allvarliga blödningar
- Sår buksmärtor med eller utan ryggsmärta, smärta i leder och muskler
- Diarré
- Feber
- Förändringar i nivåerna av vissa substanser i blod eller urin. Detta kan visas i blod- eller urintester.

Rapportering av biverkningar

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

5. Hur Clopidogrel Teva Pharma B.V. ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på ytterkartongen, burken eller blistret efter Utg. dat/EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 25°C. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

HDPE-flaskor med 30 tabletter:

Kassera återstående tabletter 30 dagar efter första öppnandet.

HDPE-flaskor med 100 tabletter:

Kassera återstående tabletter 100 dagar efter första öppnandet.

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

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är klopido­grel. Varje film­dragerad tablett innehåller 75 mg klopido­grel (som hydrobromid)
- Övriga innehållsämnen är i tablettkärnan (se avsnitt 2 "Clopidogrel Teva Pharma B.V. innehåller laktos" och "Clopidogrel Teva Pharma B.V. innehåller hydrerad ricinolja") laktosmonohydrat, mikrokristallin cellulosa, hydroxipropylcellulosa (E463), krospovidon (typ A), hydrerad ricinolja och natriumlaurilsulfat, och i film­drageringen laktosmonohydrat, hypromel­los (E464), titandioxid (E171), makrogol 4000, röd järnoxid (E172), gul järnoxid (E172) och indiogokarmin aluminiumlack (E132).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

- De film­dragerade tablett­erna är ljusrosa till rosa, film­dragerade, kapselformade tabletter. Ena sidan är präglad med "C75". Den andra sidan är slät.
- Clopidogrel Teva Pharma B.V. tillhandahålls i avdragbara perforerade blister av aluminium-aluminium innehållande 14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 eller 100x1 film­dragerad tablett; perforerade blister av aluminium-aluminium innehållande 14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 eller 100x1 film­dragerad tablett eller HDPE-flaskor med polypropen­förslutningar eller barnskyddande polypropen­förslutningar och torkmedel av kiselgel innehållande 30 eller 100 film­dragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

- Observera att instruktioner om hur tablett­erna avlägsnas från blistret visas på ytterkartongen till de avdragbara blistren.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning:

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

Tillverkare:

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

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederländerna

TEVA Santé SA
Rue Bellocier
89107 Sens
Frankrike

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

ratiopharm GmbH
Allemagne/Deutschland
Tél/Tel: +49 731 402 02

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

L-Irlanda
Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 731 402 02

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 800 0228400

Eesti

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

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Ελλάδα

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

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1 97007-0

España

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

France

Teva Santé
Tél: +(33) 1 55 91 7800

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 (0)51 321 740

Ísland

Finnland
ratiopharm Oy
Sími: +358 20 180 5900

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +(39) 028917981

Κύπρος

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

Latvija

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

Polska

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

Portugal

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

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +4021 230 65 24

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

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

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 (0) 1977 628500

Denna bipacksedel ändrades senast

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