

BILAG I
PRODUKTRESUME

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Clopidogrel 1A Pharma 75 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukket tablet indeholder 75 mg af Clopidogrel (som besilat).

Hjælpestoffer: hver tablet indeholder 3,80 mg hydrogeneret ricinusolie.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet.

Hvide til råhvide, marmorerede, runde og bikonvekse filmovertrukne tabletter.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Clopidogrel er indiceret hos voksne til forebyggelse af aterosklerotiske hændelser hos:

- Patienter med myokardieinfarkt (fra få dage, men ikke over 35 dage), iskæmisk slagtilfælde (fra 7 dage, men ikke over 6 måneder) eller påviste perifere kredsløbsforstyrrelser.
- Patienter med akut koronarsyndrom
 - akut koronarsyndrom uden elevation af ST-segmentet (ustabil angina eller myokardieinfarkt uden forekomst af Q-takker) inklusive patienter, som får indsat stent efter perkutant koronarindgreb, i kombination med acetylsalicylsyre (ASA).
 - akut myokardieinfarkt med elevation af ST-segmentet i kombination med ASA hos medicinsk behandlede patienter, der er egnede til trombolytisk behandling.

For yderligere oplysninger henvises til pkt. 5.1.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

- Voksne og ældre

Clopidogrel bør gives som en enkelt daglig dosis på 75 mg med eller uden fødeindtagelse.

Hos patienter med akut koronarsyndrom

- akut koronarsyndrom uden elevation af ST-segmentet (ustabil angina pectoris eller myokardieinfarkt uden forekomst af Q-takker): Behandling med Clopidogrel bør indledes med en enkelt initial stabiliseringsdosis på 300 mg, hvorefter behandlingen består af 75 mg en gang daglig (sammen med acetylsalicylsyre (ASA) 75 mg-325 mg/dag). Da større doser af ASA har været forbundet med en øget blødningsrisiko, bør dosering af ASA ikke overstige 100 mg. Den optimale varighed af behandlingen er ikke endeligt fastslået. Kliniske forsøgsdata understøtter anvendelse i op til 12 måneder, og det største udbytte blev set efter 3 måneder (se pkt. 5.1).
- akut myokardieinfarkt med elevation af ST-segmentet: Behandling med Clopidogrel bør bestå af en daglig dosering på 75 mg, indledt med en stabiliseringsdosis på 300 mg i kombination med ASA og med eller uden trombolytika. Patienter, der er ældre end 75 år, bør ikke indlede behandlingen med Clopidogrel med en stabiliseringsdosis. Kombinationsterapi bør startes så tidligt som muligt og fortsættes i mindst 4 uger efter symptomerne viser sig. Fordelene ved

- Farmakogenetik
Status som 'CYP2C19 poor metaboliser' er forbundet med nedsat respons på Clopidogrel. Det optimale dosisregime for poor metabolisers er endnu ikke fastlagt (se pkt. 5.2).
- Børn og unge
Sikkerhed og virkning af Clopidogrel hos børn og unge er endnu ikke fastslået.
- Nedsat nyrefunktion
Der er kun begrænset erfaring med behandling af patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4).
- Nedsat leverfunktion
Erfaringen med behandling af patienter med moderate leversygdomme, der kan have blødningstendens, er begrænset. (se pkt. 4.4)

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.
- Stærkt nedsat leverfunktion.
- Aktiv patologisk blødning såsom peptisk ulcus eller intrakraniel blødning.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Blødning og hæmatologiske sygdomme

På grund af risikoen for blødninger og hæmatologiske bivirkninger bør det med det samme overvejes at kontrollere blodstatus og/eller foretage andre passende prøver, hvis der opstår kliniske symptomer, der tyder på blødninger i løbet af behandlingen (se pkt. 4.8). Ligesom andre antitrombotiske midler skal Clopidogrel anvendes med forsigtighed til patienter med risiko for tiltagende blødninger pga. traumer, kirurgi eller andre patologiske tilstande samt til patienter, der samtidigt behandles med ASA, heparin, glykoprotein IIb/IIIa-hæmmere eller nonsteroid antiinflammatoriske lægemidler (*NSAID'er*) inklusive cox-2 hæmmere. Patienterne skal kontrolleres omhyggeligt for tegn på blødninger, herunder okkulte blødninger, især i behandlingens første uger og/eller efter invasive hjerteindgreb eller -kirurgi. Samtidig administration af Clopidogrel og orale antikoagulantia kan ikke anbefales, da det kan øge blødningstendensen (se pkt. 4.5).

For patienter, der skal have foretaget elektiv kirurgi, og hvor en midlertidig antitrombotisk effekt ikke er ønskelig, bør Clopidogrel seponeres 7 dage før indgrebet. Før planlagt kirurgi og før ordination af nye lægemidler bør patienten informere sin læge og tandlæge om, at de tager Clopidogrel. Clopidogrel øger kapillærbloodningstiden og bør anvendes med forsigtighed hos patienter med læsioner, der indebærer øget blødningstendens (specielt gastrointestinalt og intraokulært).

Patienter i behandling med Clopidogrel (alene eller i kombination med ASA) bør informeres om, at det kan tage længere tid end normalt at standse blødninger, samt at de bør kontakte deres læge ved enhver usædvanlig blødning (sted eller varighed).

Trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP)

Trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP) er indberettet i meget sjældne tilfælde hos patienter i behandling med Clopidogrel, enkelte gange efter kort tids brug. Det er karakteriseret ved trombocytopeni og mikroangiopatisk hæmolytisk anæmi i forbindelse med enten neurologiske fund, renal dysfunktion eller feber. TTP er en potentielt fatal tilstand, der kræver øjeblikkelig behandling, der omfatter plasmaferese.

Nyligt iskæmisk slagtilfælde

På grund af manglende data kan Clopidogrel ikke anbefales til akut iskæmisk slagtilfælde (inden for 7 dage efter iskæmisk stroke).

Cytochrom P450 2C19 (CYP2C19)

Farmakogenetik: Baseret på data fra litteraturen har patienter med genetisk nedsat funktion af CYP2C19 lavere systemisk eksponering for Clopidogrels aktive metabolit, nedsat antitrombotisk respons og udviser generelt højere frekvens af kardiovaskulære hændelser efter myokardieinfarkt, end patienter med normal funktion af CYP2C19 (se pkt. 5.2).

Anvendelse af lægemidler, der hæmmer aktiviteten af CYP2C19, kan forventes at resultere i nedsat niveau af Clopidogrels aktive metabolit og dermed nedsat klinisk virkning, da Clopidogrel til dels metaboliseres til dets aktive metabolit af CYP2C19. Den kliniske relevans af denne interaktion er uvis. Som forholdsregel frarådes samtidig anvendelse af lægemidler, der hæmmer CYP2C19 (se pkt. 4.5 for en liste over CYP2C19-hæmmere, se også pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Der er begrænset erfaring med behandling af patienter med nyresygdom. Derfor skal Clopidogrel anvendes med forsigtighed til disse patienter (se pkt. 4.2).

Nedsat leverfunktion

Der er begrænset erfaring med Clopidogrel til patienter med moderat leversygdom, som kan have blødningstendens. Derfor skal Clopidogrel anvendes med forsigtighed til disse patienter (se pkt. 4.2).

Hjælpestoffer

Clopidogrel 1A Pharma indeholder hydrogeneret ricinusolie, hvilket kan forårsage maveproblemer og diarré.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Orale antikoagulantia: Samtidig administration af Clopidogrel og orale antikoagulantia kan ikke anbefales, da det kan øge blødningstendensen (se pkt. 4.4).

Glykoprotein IIb/IIIa-hæmmere: Clopidogrel skal anvendes med forsigtighed til patienter med øget risiko for blødninger pga. traumer, kirurgi eller andre patologiske tilstande, hvor patienten samtidigt behandles med glykoprotein IIb/IIIa-hæmmere (se pkt. 4.4).

Acetylsalicylsyre (ASA): ASA ændrede ikke på, at Clopidogrel hæmmer den trombocyttaggregation som ADP inducerer, men Clopidogrel forstærkede virkningen af ASA den trombocyttaggregation som kollagen inducerer. Samtidig indgift af 500 mg ASA to gange daglig på en enkelt dag øgede imidlertid ikke signifikant den forlængede kapillærblødningstid, som indgift af Clopidogrel bevirkede. Der er mulighed for en farmakodynamisk interaktion mellem Clopidogrel og acetylsalicylsyre, som kan medføre øget blødningsrisiko. Der rådes derfor til forsigtighed ved samtidig brug (se pkt. 4.4). Imidlertid er Clopidogrel og ASA givet samtidig i op til et år (se pkt. 5.1).

Heparin: I et klinisk forsøg med raske forsøgspersoner gav Clopidogrel ikke anledning til ændring af heparindosis og det forandrede ikke heparins virkning på koagulationen. Samtidig indgift af heparin havde ingen virkning på den hæmning af trombocyttaggregationen som Clopidogrel inducerer. Der er mulighed for en farmakodynamisk interaktion mellem Clopidogrel og heparin, som kan medføre øget blødningsrisiko. Der rådes derfor til forsigtighed ved samtidig brug (se pkt. 4.4).

Trombolytika: Sikkerheden ved samtidig administration af Clopidogrel, fibrin eller non-fibrinspecifikke trombolytiske midler og hepariner blev bedømt hos patienter med akut myokardieinfarkt. Hyppigheden af klinisk signifikant blødning var den samme som den, der ses, når trombolytiske midler og heparin indgives samtidig med ASA (se pkt. 4.8).

NSAID'er: I et klinisk forsøg foretaget på raske forsøgspersoner øgede den samtidige administration af Clopidogrel og naproxen okkult gastrointestinalt blodtab. Imidlertid er det på grund af manglen på interaktionsforsøg med andre NSAID'er ikke umiddelbart klart, om der er øget risiko for gastrointestinal blødning med alle NSAID-præparater. Derfor bør samtidig administration af NSAID'er inklusive cox-2 hæmmere og Clopidogrel foregå med forsigtighed (se pkt. 4.4).

Anden samtidig behandling: Da Clopidogrel til dels metaboliseres til dets aktive metabolit af CYP2C19 kan anvendelse af medicin, der hæmmer aktiviteten af dette enzym, forventes at resultere i nedsat niveau af Clopidogrels aktive metabolit. Den kliniske relevans af denne interaktion er uvis. Som forholdsregel frarådes samtidig anvendelse af medicin, der hæmmer CYP2C19 (se pkt. 4.4 og 5.2).

Lægemidler, der hæmmer CYP2C19, inkluderer omeprazol og esomeprazol, fluvoxamin, fluoxetin, moclobemid, voriconazol, fluconazol, ticlopidin, ciprofloxacin, cimetidin, carbamazepin, oxcarbazepin og chloramphenicol.

Syrepumpehæmmere (PPI): I et klinisk crossover-studie blev Clopidogrel (300 mg mætningsdosis efterfulgt af 75 mg/dag) administreret alene og sammen med omeprazol (80 mg på samme tidspunkt som Clopidogrel) i 5 dage. Eksponeringen for Clopidogrels aktive metabolit faldt med 45 % (dag 1) og 40 % (dag 5), når Clopidogrel og omeprazol blev administreret sammen. Den gennemsnitlige hæmning af trombocyttaggregation (IPA) med 5 μ M ADP blev reduceret med 39 % (24 timer) og 21 % (dag 5), når Clopidogrel og omeprazol blev administreret sammen. I et andet studie blev det vist, at administration af Clopidogrel og omeprazol med 12 timers mellemrum ikke hindrede deres interaktion, som sandsynligvis skyldes omeprazols hæmmende effekt på CYP2C19. Esomeprazol forventes at give en lignende interaktion med Clopidogrel.

Der er indrapporteret inkonsistente data fra både observationsstudier og kliniske studier vedrørende de kliniske konsekvenser af denne farmakokinetiske (PK)/farmakodynamiske (PD) interaktion med hensyn til alvorlige kardiovaskulære hændelser. Som forholdsregel frarådes samtidig anvendelse af omeprazol eller esomeprazol (se pkt. 4.4). Der foreligger ingen konklusive data vedrørende farmakodynamisk interaktion mellem Clopidogrel og andre PPI'er.

Der foreligger ikke beviser for, at andre lægemidler, der reducerer mavesyren, såsom H₂-blokkere (med undtagelse af cimetidin, der er en CYP2C19-hæmmer) eller antacida, påvirker Clopidogrels antitrombotiske aktivitet.

Andre lægemidler: Der er gennemført en række andre kliniske forsøg med Clopidogrel og anden samtidig medicinering for at undersøge muligheden for farmakodynamisk og farmakokinetisk interaktion. Der blev ikke observeret nogen klinisk signifikante farmakodynamiske interaktioner, når Clopidogrel blev indgivet samtidig med atenolol, nifedipin eller både atenolol og nifedipin. Herudover blev Clopidogrels farmakodynamiske aktivitet ikke påvirket signifikant af samtidig administration af phenobarbital eller østrogen.

Hverken digoxins eller theophyllins farmakokinetik blev ændret ved samtidig administration af Clopidogrel. Antacida påvirkede ikke omfanget af absorptionen af Clopidogrel.

Data fra studier med humane levermikrosomer viste, at Clopidogrels carboxylsyremetabolit kunne hæmme aktiviteten af cytochrom P₄₅₀ isoenzym 2C9. Dette kunne muligvis føre til forhøjede plasmaniveauer af lægemidler som phenytoin og tolbutamid samt de NSAID'er, som metaboliseres af cytochrom P₄₅₀ 2C9. Data fra CAPRIE-undersøgelsen indikerer, at phenytoin og tolbotamid uden risiko kan administreres samtidig med Clopidogrel.

Ud over ovenstående oplysninger om specifik lægemiddelinteraktion er der ikke udført interaktionsforsøg med Clopidogrel og visse lægemidler, som almindeligvis gives til patienter med aterosklerotiske sygdomme. Imidlertid fik de patienter, som indgik i kliniske forsøg med Clopidogrel, en lang række ledsagende lægemidler såsom diuretika, beta-blokkere, ACE-hæmmere, calcium-antagonister, kolesterolsænkende midler, dilatatorer med effekt på koronarkarrene, antidiabetika

(inklusive insulin), antiepileptika samt GPIIb/IIIa-hæmmere, uden at der blev påvist klinisk signifikante uønskede interaktioner.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Da der ikke foreligger kliniske data om eksponering for Clopidogrel under graviditet, foretrækkes det, at Clopidogrel ikke anvendes under graviditet af sikkerhedsmæssige årsager.

Dyreforsøg viser ikke direkte eller indirekte skadelige virkninger for graviditet, embryoets/fostrets udvikling, fødslen eller den postnatale udvikling (se pkt. 5.3).

Det vides ikke, om Clopidogrel udskilles i modermælk hos mennesker. Dyreforsøg har vist, at Clopidogrel udskilles i modermælken. Som forholdsregel bør amning ophøre under behandling med Clopidogrel.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Clopidogrel påvirker ikke, eller i ubetydelig grad evnen til at føre bil eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Clopidogrel er blevet evalueret sikkerhedsmæssigt hos mere end 42.000 patienter, der har deltaget i kliniske studier, inklusive over 9.000 patienter, der blev behandlet i mindst 1 år. De klinisk relevante bivirkninger observeret i CAPRIE-, CURE-, CLARITY- og COMMIT-undersøgelserne beskrives nedenfor. Samlet set var Clopidogrel 75 mg/dag sammenligneligt med ASA 325 mg/dag i CAPRIE, uden hensyntagen til alder, køn eller race. Ud over erfaringerne fra de kliniske studier, er der spontant blevet rapporteret bivirkninger.

Blødning er den mest almindeligt indrapporterede bivirkning fra både kliniske studier, såvel som fra post-marketing erfaring, hvor den mestendels blev indrapporteret i løbet af behandlingens første måned.

I CAPRIE var den generelle forekomst af blødninger 9,3 % hos patienter behandlet med enten Clopidogrel eller ASA. Forekomsten af svære tilfælde var 1,4 % for Clopidogrel og 1,6 % for ASA. I CURE var forekomsten af større blødninger med Clopidogrel+ASA dosisafhængig for ASA (<100 mg 2,6 %; 100-200 mg: 3,5 %; >200mg: 4,9 %), ligeledes var forekomsten af større blødninger for placebo+ASA (<100 mg: 2,0 %; 100-200 mg: 2,3 %; >200 mg: 4,0 %). Risikoen for blødninger (livstruende, større, mindre, andre) faldt under forsøgsforløbet: 0-1 måned (Clopidogrel: 9,6 %; placebo: 6,6 %), 1-3 måneder (Clopidogrel: 4,5 %; placebo 2,3 %), 3-6 måneder (Clopidogrel 3,8 %; placebo: 1,6 %), 6-9 måneder (Clopidogrel: 3,2 %; placebo 1,5 %), 9-12 måneder (Clopidogrel 1,9 %; placebo 1,0 %). Der forekom ikke overrepræsentation af større blødninger med Clopidogrel + ASA inden for 7 dage efter koronar bypass hos patienter, der indstillede behandlingen mere end 5 dage før indgrebet (4,4 % Clopidogrel+ASA versus 5,3 % placebo+ASA). Hos patienter, som fortsatte med behandlingen indtil 5 dage før bypassoperationen, var forekomsten 9,6 % for Clopidogrel+ASA og 6,3 % for placebo+ASA.

I CLARITY var der en generel stigning i antallet af blødninger i clopidogrel+ASA-gruppen (17,4 %) versus placebo+ASA-gruppen (12,9 %). Forekomsten af større blødninger var ensartet i de to grupper (1,3 % versus 1,1 % for hhv. Clopidogrel+ASA- og placebo+ASA-gruppen.) Dette var ensartet blandt undergrupperne af patienter, defineret ved baseline karakteristika og typen af fibrinolytika eller heparinbehandling.

I COMMIT var den generelle forekomst af non-cerebrale større blødninger eller cerebrale blødninger lav og ensartet i begge grupper (0,6 % versus 0,5 % i hhv. Clopidogrel+ASA og placebo+ASA-gruppen).

Bivirkninger der opstod enten under de kliniske studier eller der spontant blev indberettet er beskrevet i tabellen nedenfor. Hyppighed defineres i henhold til følgende konvention: almindelig (>1/100 til <1/10), ikke almindelig (>1/1.000 til <1/100), sjælden (>1/10.000 til <1/10.000), meget sjælden

<1/10.000). Indenfor hver gruppe af bivirkninger med samme frekvens er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige bivirkningerne er. De mest alvorlige er anført først.

Systemorganklasse	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden
Blod og lymfesystem		Thrombocytopeni, leukopeni, eosinofili	Neutropeni, inklusiv svær neutropeni	Trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP) (se afsnit 4.4), aplastisk anæmi, pancytopeni, agranulocytose, alvorlig trombocytopeni, granulocytopeni, anæmi
Immunsystemet				Serumsygdом, anafylaktiske reaktioner
Psykiske forstyrrelser				Hallucinationer, konfusion
Nervesystemet		Intrakraniel blødning (nogle med fatal udgang), hovedpine, paræstesi, svimmelhed		Smagsforstyrrelser
Øjne		Øjenblødning (konjunktival, okular, retinal)		
Øre og labyrinth			Vertigo	
Vaskulære sygdomme	Hæmatom			Alvorlig blødning, blødning i operationsår, vaskulitis, hypotension
Luftveje, thorax og mediastinum	Næseblod			Blødning i luftvejene (hæmoptyse, pulmonær blødning), bronkospasmer, interstitiel pneumoni
Mave-tarmkanalen	Gastrointestinal blødning, diarré, mavesmerter, dyspepsi	Mavesår og duodenalt ulcus gastritis, opkastning, kvalme, forstoppelse, flatulens	Retroperitoneal blødning	Gastrointestinal og retroperitoneal blødning med letalt udfald, bugspytkirtelbetændelse, colitis (inklusive ulcerosa eller lymfocytisk colitis), stomatitis
Lever og galdeveje				Akut leversvigt, hepatitis, unormal leverfunktionstest
Hud og subkutane væv	Blå mærker	Udslæt, kløe, hudblødning (purpura)		Bulløs dermatitis (toksisk epidermal nekrolyse, Stevens Johnson Syndrom, erythema multiforme), angioødem erytematøst udslæt, urticaria, eksem, lichen planus

Systemorganklasse	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden
Knogler, led, muskler og bindevæv				Muskuloskeletal blødning (bløddudtrædning i led), artrit, arthralgi, muskelsmerter.
Nyrer og urinveje		Blod i urinen		Glomerulonefrit, øget blodkreatinin
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Blødning ved injektionssteder			Feber
Undersøgelser		Forlænget blødningstid, fald i neutrofil, fald i trombocytantal.		

4.9 Overdosering

Overdosering efter administration af Clopidogrel kan føre til forlænget blødningstid og efterfølgende blødningskomplikationer. Hvis der observeres blødning, bør passende behandling overvejes. Der er ikke fundet en aktiv farmakologisk antidot til Clopidogrel. Ved behov for hurtig behandling af forlænget kapillærblødningstid kan en trombocytinfusion muligvis modvirke effekten af Clopidogrel.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Trombocytfunctions-hæmmende midler eksklusive heparin, ATC-kode: B01AC-04.

Clopidogrel er et prodrug, hvor en af metabolitterne hæmmer trombocytaggregationen. Clopidogrel skal metaboliseres af CYP450-enzymet for at danne den aktive metabolit, der hæmmer trombocyttaggregationen.

Clopidogrels aktive metabolit hæmmer selektivt bindingen af adenosindiphosphat (ADP) til dets trombocyt receptor P2Y₁₂ og den efterfølgende ADP-medierede aktivering af GβIIb-IIIa-komplekset, hvorved trombocyttaggregationen hæmmes. Clopidogrel binder sig irreversibelt til trombocytternes ADP-receptor, hvorfor trombocyttaggregationen hæmmes i resten af trombocytternes levetid (ca. 7-10 dage), og normal trombocytfunktion generhveres med den hastighed, hvormed trombocytterne omsættes. Den trombocyttaggregation, der induceres af andre agonister end ADP, hæmmes også ved blokering af den forstærkning af trombocytaktiveringen, der udløses af frigivet ADP.

Da den aktive metabolit dannes af CYP450-enzymet, hvoraf nogle er polymorfe eller genstand for hæmning af andre lægemidler, vil ikke alle patienter opnå passende trombocyttaggregation.

Gentagne doser på 75 mg/dag hæmmede i væsentlig grad den trombocyttaggregation som ADP inducerer fra den første dag. Dette øgedes progressivt og nåede steady state mellem dag 3 og dag 7. Ved steady state var den hæmningsgrad, der blev iagttaget med en dosis på 75 mg/dag, mellem 40 % og 60 %. Trombocyttaggregation og kapillærblødningstid vendte gradvist tilbage til baselineværdierne, almindeligvis inden for 5 dage efter behandlingens ophør.

Sikkerheden og effekten af clopidogrel er blevet evalueret i 4 dobbeltblindede forsøg, der omfattede mere end 80.000 patienter i CAPRIE-undersøgelsen, hvor Clopidogrel sammenlignes med ASA, og CURE, CLARITY og COMMIT-undersøgelserne, hvor Clopidogrel sammenlignes med placebo, og hvor begge lægemidler gives i kombination med ASA eller anden standardterapi.

Nyligt myokardieinfarkt (MI), nyligt slagtilfælde eller påvist perifer arteriel lidelse

CAPRIE-undersøgelsen omfattede 19.185 patienter med aterotrombose manifesteret ved nyligt myokardieinfarkt (<35 dage), nyligt iskæmisk slagtilfælde (mellem 7 dage og 6 måneder) eller påviste perifere kredsløbsforstyrrelser (PAD). Patienterne blev randomiseret til Clopidogrel 75 mg/dag eller ASA 325 mg/dag og blev kontrolleret i 1-3 år. I delgruppen med myokardieinfarkt fik de fleste patienter ASA i de førstfølgende dage efter det akutte myokardieinfarkt.

Clopidogrel reducerede signifikant forekomsten af nye iskæmiske tilfælde (kombineret endpoint, der omfattede myokardieinfarkt, iskæmisk slagtilfælde og vaskulær død) ved sammenligning med ASA. I *intention-to-treat*-analysen blev der observeret 939 tilfælde i Clopidogrelgruppen og 1.020 tilfælde i ASA-gruppen (relativ risikoreduktion (RRR) 8,7 % [95 % CI: 0,2-16,4], $p=0,045$), hvilket for hver 1000 patienter, der blev behandlet i 2 år, svarer til, at yderligere 10 [CI: 0-20] patienter beskyttes mod et nyt iskæmisk tilfælde. En analyse med total mortalitet som sekundært endpoint viste ingen signifikant forskel mellem Clopidogrel (5,8 %) og ASA (6,0 %).

I en delgruppeanalyse af inklusionsgrupperne (myokardieinfarkt, iskæmisk slagtilfælde og PAD) syntes udbyttet at være størst (dvs. den opnåede statistisk signifikans ved $p=0,003$) hos patienter, som indgik på grund af PAD (især de patienter, som tidligere også havde haft et myokardieinfarkt) (RRR = 23,7 %, CI: 8,9 til 36,2) og mindst (= afveg ikke signifikant fra ASA) hos patienter med slagtilfælde (RRR = 7,3 %, CI: -5,7 til 18,7 [$p=0,258$]). Hos de patienter, som alene indgik i undersøgelsen på grund af et nyligt myokardieinfarkt, lå Clopidogrel numerisk lavere, men ikke statistisk forskelligt fra ASA (RRR = 4,0 %, CI: -22,5 til 11,7 [$p=0,639$]). Endvidere tydede en analyse af aldersbaserede delgrupper på, at fordelene ved Clopidogrel hos patienter over 75 år var mindre end hos patienter ≤ 75 år.

Da CAPRIE-undersøgelsen imidlertid ikke havde statistisk styrke til at evaluere virkningen i de enkelte delgrupper, kan det ikke udledes, hvorvidt forskellene i relativ risikoreduktion på tværs af inklusionskriterierne er reelle eller tilfældige.

Akut koronar syndrom

CURE-undersøgelsen omfattede 12.562 patienter med akut koronarsyndrom uden forhøjelse af ST-segmentet (ustabil angina pectoris eller myokardieinfarkt uden forekomst af Q-takker), som indfandt sig inden for 24 timer efter starten på den seneste periode med brystsmerter eller symptomer der svarede til iskæmi. Patienterne skulle have enten EKG-forandringer, som var kompatible med ny iskæmi, eller forhøjede værdier af hjertezymer eller troponin I eller T på mindst 2 x øvre grænse for normalområdet. Patienterne blev randomiseret til Clopidogrel (300 mg initial stabiliseringsdosis efterfulgt af 75 mg/dag, $N=6.259$) eller placebo ($N=6.303$), begge i kombination med ASA (75-325 mg en gang daglig) samt anden standardbehandling. Patienterne var i behandling i op til 1 år. I CURE blev 823 (6,6 %) patienter samtidig behandlet med GPIIb/IIIa-hæmmere. Heparin blev givet til over 90 % af patienterne, og den relative blødningsforekomst i Clopidogrel- og placebogruppen blev ikke signifikant påvirket af den ledsagende heparinbehandling.

Antallet af patienter, som oplevede det primære endpoint [kardiovaskulært dødsfald, myokardieinfarkt eller slagtilfælde] var 582 (9,3 %) i Clopidogrel-gruppen og 719 (11,4 %) i placebogruppen, hvilket giver en relativ risikoreduktion på 20 % (95 % CI: 10 %-28 %; $p=0,00009$) for Clopidogrelgruppen (en relativ risikoreduktion på 17 %, når patienterne fik konservativ behandling, 29 %, når de fik perkutan transluminal koronar angioplasti (PTCA) med eller uden stent, og 10 %, når de fik koronar bypassoperation (CABG)). Nye kardiovaskulære hændelser (primært endpoint) blev forebygget med relative risikoreduktioner 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) og 14 % (CI: -31,6, 44,2), i løbet af forsøgets intervaller på henholdsvis 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 og 9-12 måneder. Efter 3 måneders behandling blev den observerede fordel således ikke yderligere forbedret i Clopidogrel+ASA-gruppen, hvorimod der stadig forelå en blødningsrisiko (se pkt. 4.4).

I CURE var anvendelse af Clopidogrel forbundet med et aftagende behov for behandling med trombolytika (RRR = 43,3 %, CI: 24,3 %, 57,5 %) og GPIIb/IIIa-hæmmere (RRR = 18,2 %, CI: 6,5 %, 28,3 %).

Antallet af patienter, som oplevede det primære endpoint [kardiovaskulært dødsfald, myokardieinfarkt, slagtilfælde eller refraktær iskæmi] var 1.035 (16,5 %) i Clopidogrelgruppen og 1.187 (18,8 %) i placebogruppen, hvilket giver en relativ risikoreduktion på 14 % (95 % CI: 6 %-21 %; $p=0,00005$) for Clopidogrelgruppen. Fordelen må hovedsageligt tilskrives den statistisk signifikante reduktion i forekomsten af myokardieinfarkt [287 (4,6 %) i Clopidogrelgruppen og 363 (5,8 %) i placebogruppen]. Der sås ingen effekt på forekomsten af genindlæggelse som følge af ustabil angina pectoris.

De resultater, som blev opnået i populationer med forskellige karakteristika (fx ustabil angina pectoris eller myokardieinfarkt uden forekomst af Q-takker, høj- eller lavrisikogruppe, diabetes, behov for revaskularisering, alder, køn, osv.) svarede til den primære analyses resultater. Specielt i en post-hoc analyse af 2.172 patienter som fik indsat stent (17 % af den totale population i CURE-studiet, Stent-CURE), viste data, at Clopidogrel sammenlignet med placebo medførte en signifikant RRR på 26,2 %, med hensyn til primære endepunkter (CV død, MI, hjerteanfald) og desuden en signifikant RRR på 23,9 % med hensyn til andet primært endepunkt (CV død, MI, hjerteanfald eller refraktær iskæmi). Derudover gav sikkerhedsprofilen for denne patientundergruppe ikke anledning til særlig bekymring. Dermed er resultaterne af denne delkonklusion i overensstemmelse med de overordnede studieresultater.

De fordele, der blev observeret for Clopidogrel, var uafhængige af anden akut og langvarig behandling af kardiovaskulære sygdomme (med fx heparin/LMWH, GPIIb/IIIa-hæmmere, lipidsænkende lægemidler, beta-blokkere og ACE-hæmmere). Clopidogrels virkning blev observeret uden relation til doseringen af ASA (75-325 mg en gang daglig).

Hos patienter med akut myokardieinfarkt (MI) med ST-segment elevation blev sikkerheden ved og effekten af clopidogrel vurderet i 2 randomiserede, placebo-kontrollerede, dobbeltblindede undersøgelser kaldet CLARITY og COMMIT.

CLARITY-studiet inkluderede 3.491 patienter, der var til rådighed inden for 12 timer efter at et MI med elevation af ST-segmentet var indtrådt, og som det var planlagt at give en trombolytisk behandling. Patienterne fik Clopidogrel (300 mg loading dose efterfulgt af 75 mg daglig, $n=1.752$) eller placebo ($n=1.739$) begge i kombination med ASA (150-325 mg som loading dose, herefter 75-162 mg dagligt), et fibrinolytisk middel samt heparin, når det var hensigtsmæssigt. Patienterne blev fulgt i 30 dage. Det primære endepunkt var forekomsten af en kombination af okkluderede arterier, der var relateret til infarkt på angiogrammet før patienten blev udskrevet, dødsfald, eller ved gentaget MI før koronarangiografi. For de patienter der ikke gennemgik angiografi, var det primære endepunkt død, gentaget myokardieinfarkt ved dag 8 eller ved udskrivelse fra hospitalet. Patientpopulationen bestod af 19,7 % kvinder og 29,2 % af patienterne var over 65 år. En total på 99,7 % af patienterne fik fibrinolytika (fibrin-specifik: 68,7 %, non-fibrin-specifik: 31,1 %), 89,5 % fik heparin, 78,7 % betablokkere, 54,7 % ACE-hæmmere og 63 % statiner.

Femten procent (15,0 %) af patienterne i Clopidogrel-gruppen og 21,7 % i placebogruppen opnåede det primære endepunkt, hvilket viste en absolut reduktion på 6,7 % og en odds reduktion på 36 % til fordel for Clopidogrel (95 % CI: 24, 47 %; $p<0.001$), der hovedsageligt var relateret til en reduktion af infarkt-relaterede okkluderede arterier. Denne fordel var konsekvent blandt alle præspecificerede undergrupper, hvor der både blev taget hensyn til patientens alder, køn, hvor infarkt er lokaliseret og den type fibrinolytika eller hepariner der blev anvendt til behandling.

Det COMMIT-studie, som var designet med 2x2 faktor, inkluderede 45.852 patienter, der var til rådighed inden for 24 timer efter indtrådte symptomer, som var mistænkt for at være MI og hvor EKG anomalier (dvs. ST elevation, ST depression eller venstresidig grenblok) understøttede dette. Patienterne fik Clopidogrel (75 mg/dag, $n=22.961$) eller placebo ($n=22.891$), i kombination med ASA (162 mg/dag) i 28 dage eller indtil udskrivelse fra hospitalet. Det primære endepunkt var død uanset

årsag og den første forekomst af re-infarkt, slagtilfælde eller død. Populationen inkluderede 27,8 % kvinder, 58,4 % patienter ≥ 60 år (26 % ≥ 70 år) og 54,5 % patienter der fik fibrinolytika.

Clopidogrel reducerede signifikant den relative dødsrisiko uanset årsag med 7 % ($p=0,029$) og den relative risiko for kombinationen af re-infarkt, slagtilfælde eller død med 9 % ($p=0,002$), hvilket repræsenterer en absolut reduktion på henholdsvis 0,5 % og 0,9 %. Denne fordel var konsekvent på tværs af alder, køn og med eller uden fibrinolytika, og blev observeret allerede omkring 24 timer.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter enkelt og gentagne orale doser på 75 mg/dag bliver Clopidogrel hurtigt absorberet. Den gennemsnitlige peak-plasmakonzentration af uomdannet Clopidogrel (ca. 2,2-2,5 ng/ml efter en enkelt oral dosis på 75 mg) forekom ca. 45 minutter efter dosering. Absorptionen er mindst 50% baseret på udskillelse af Clopidogrels metabolitter i urinen.

Distribution

Clopidogrel og den cirkulerende (inaktive) hovedmetabolit binder reversibelt *in vitro* til humane plasmaproteiner (henholdsvis 98 % og 94 %). Bindingen er umættet *in vitro* over et bredt koncentrationsområde.

Metabolisme

Clopidogrel bliver i udstrakt grad metaboliseret i leveren. *In vitro* og *in vivo* bliver Clopidogrel metaboliseret via to primære veje: En esterasemedieret, hvorved det hydrolyseres til dets inaktive carboxylsyrederivat (85 % af de cirkulerende metabolitter), og en medieret af flere cytochrom P450-isoenzymer. Clopidogrel metaboliseres først til en 2-oxo-Clopidogrel-metabolit, der derefter metaboliseres til den aktive metabolit, et tiolderivat af Clopidogrel. *In vitro* bliver denne metaboliseringsvej medieret af CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 og CYP2B6. Den aktive tiolmetabolit, som er blevet isoleret *in vitro*, binder hurtigt og irreversibelt til blodpladereceptorerne, hvorved trombocyttaggregation hæmmes.

Elimination

Efter en oral dosis af ^{14}C -mærket Clopidogrel hos mennesker blev ca. 50 % udskilt i urinen og ca. 46 % i fæces i løbet af et interval på 120 timer efter dosering. Efter en enkelt dosering på 75 mg har Clopidogrel en halveringstid på ca. 6 timer. Halveringstiden for elimination af den cirkulerende (inaktive) hovedmetabolit var 8 timer efter en enkelt og efter gentagen administration.

Farmakogenetik

Adskillige polymorfe CYP450-enzymet aktiverer Clopidogrel. CYP2C19 er involveret i dannelsen af såvel den aktive metabolit, som mellemstadiemetabolitten 2-oxo-Clopidogrel. Farmakokinetikken og den antitrombotiske effekt, målt ved *ex vivo* trombocyttaggregationsundersøgelse, adskiller sig alt efter CYP2C19 genotype. CYP2C19*1 allelen svarer til fuldt funktionel metabolisme, mens CYP2C19*2 og CYP2C19*3 allelerne svarer til nedsat metabolisme. Allelerne CYP2C19*2 og CYP2C19*3 tegner sig for 85 % af alleler med nedsat funktion hos kaukasiske personer og 99 % hos asiater. Andre alleler, der associeres med nedsat metabolisme, inkluderer CYP2C19*4, *5, *6, *7 og *8, men disse er mindre hyppige i den almene befolkning. I tabellen nedenfor ses frekvenserne for de almindelige CYP2C19-fænotyper og -genotyper

Forekomst af CYP2C19 fænotype og genotype

	Frekvens (%)		
	Kaukasisk (n=1.356)	Negroid (n=966)	Kinesisk (n=573)
Stærk metabolisme: CYP2C19*1/*1	74	66	38
Moderat metabolisme: CYP2C19*1/*2 eller *1/*3	26	29	50
Ringe metabolisme: CYP2C19*2/*2, *2/*3 eller *3/*3	2	4	14

Indtil i dag er effekten af CYP2C19-genotypen på farmakokinetikken af Clopidogrels aktive metabolit blevet evalueret hos 227 individer fra 7 rapporterede studier. Nedsat CYP2C19-metabolisme hos personer med moderat nedsat eller ringe metabolisme (intermediate and poor metabolisers) reducerede C_{max} og AUC for den aktive metabolit med 30-50 % efter 300 mg eller 600 mg mætningsdoser og 75 mg vedligeholdelsesdoser. Lavere eksponering for den aktive metabolit resulterer i mindre trombocytthæmning eller mulighed for trombocyttaggregation i de resterende ikke-hæmmede trombocytter.

Nedsat trombocytrespons på Clopidogrel hos personer med moderat og ringe metabolisme er der til dato blevet beskrevet i 21 rapporterede studier omfattende 4.520 patienter. Den relative forskel i trombocytrespons mellem genotypegrupperne varierer på tværs af studierne, afhængigt af metoden, der er anvendt til at evaluere responset, men er typisk større end 30 %.

Sammenhængen mellem CYP2C19-genotype og udfald af Clopidogrelbehandlingen blev evalueret i 2 kliniske post-hoc analyser (substudier af CLARITY [n=465] og TRITON-TIMI 38 [n=1.477]) og 5 kohortestudier (total n=6.489). I CLARITY og et af kohortestudierne (n=765; Trenk) var der ingen signifikant forskel i kardiovaskulære hændelser genotyperne imellem. I TRITON-TIMI 38 og 3 af kohortestudierne (n=3.516; Collet, Sibbing, Giusti) havde patienter med nedsat metabolismestatus ('moderat nedsat' og 'ringe' metabolisme kombineret) en højere forekomst af kardiovaskulære hændelser (død, myokardieinfarkt og slagtilfælde) eller stent-trombose sammenlignet med patienter med ekstensiv metabolisme. I det femte kohortestudie (n=2.208; Simon) blev der kun set en øget forekomst af sådanne hændelser hos patienter med ringe metabolisme.

Farmakogenetisk testning kan identificere de genotyper, der er forbundet med varierende aktivitet af CYP2C19.

Der kan forekomme genetiske varianter af andre CYP450-enzymmer med indflydelse på evnen til at danne den aktive metabolit af Clopidogrel.

Særlige patientgrupper

Farmakokinetikken af Clopidogrels aktive metabolit er ikke kendt i nedenstående særlige patientgrupper.

Nedsat nyrefunktion

Efter gentagen dosering med Clopidogrel 75 mg daglig var hæmningen af ADP-induceret trombocyttaggregation lavere (25%) hos forsøgspersoner med alvorlig nyresygdom (kreatininclearance 5-15 ml/min) end der, der blev set hos raske forsøgspersoner. Forlængelsen i blødningstid var imidlertid sammenlignelig med den, der blev set hos raske forsøgspersoner, som fik 75 mg Clopidogrel daglig. Den kliniske tolerance var endvidere god hos alle patienter.

Nedsat leverfunktion

Efter gentagen dosering med Clopidogrel 75 mg daglig i 10 dage svarede den ADP-inducerede trombocytaggregation hos patienter med alvorligt nedsat leverfunktion til den, der blev set hos raske forsøgspersoner. Den gennemsnitlige blødningstid var endvidere ens i de to grupper.

Race

Hyppigheden af CYP2C19-alleler, der resulterer i moderat eller ringe CYP2C19-metabolisme, varierer afhængigt af race/etnisk tilhørsforhold (se farmakogenetik). I litteraturen er der kun få tilgængelige data, der tillader en vurdering af det kliniske udbytte af CYP2C19-genotypning i asiatiske befolkningsgrupper.

Clopidogrels farmakokinetik og farmakodynamik blev vurderet i et forsøg med enkelt dosering og flerdosering hos såvel raske forsøgspersoner som patienter med cirrose (Child-Pugh klasse A eller B). Daglig dosering i 10 dage med Clopidogrel 75 mg/dag var sikker og veltolereret. Clopidogrel C_{max} for begge enkelt doser og steady state for cirrose var mange gange højere end hos normale forsøgspersoner. Alligevel var plasmaniveauet af den cirkulerende hovedmetabolit sammen med effekten af Clopidogrel på den trombocyttaggregation som ADP-inducerer og kapillærblødningstid sammenlignelig mellem de to grupper.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I prækliniske forsøg på rotter og bavianer var den hyppigst forekommende effekt leverforandringer. De optrådte ved doser, der var mindst 25 gange højere end de kliniske doser på 75 mg/dag til mennesker, og var en konsekvens af effekten på levermetaboliseringsenzymene. Der blev ikke observeret nogen effekt på levermetaboliseringsenzymene hos mennesker, der havde fået Clopidogrel i terapeutiske doser.

Ved meget høje doser Clopidogrel blev der hos rotter og bavianer observeret dårlig gastrisk tolerans (gastritis, gastriske erosioner og/eller opkastning).

Der var ikke tegn på karcinogen virkning, når Clopidogrel blev administreret i 78 uger til mus og 104 uger til rotter og givet i doser op til 77 mg/kg/dag (hvilket udgør mindst 25 gange eksponeringen hos mennesker, der får den kliniske dosis på 75 mg/dag).

Clopidogrel er testet *in vitro* og *in vivo* i en række genotoksicitetsforsøg og udviste ingen genotoksisk aktivitet.

Der blev ikke fundet fertilitetspåvirkning hos rotter af begge køn, og Clopidogrel udviste ingen teratogen effekt hos rotter eller kaniner. Når diegivende rotter fik Clopidogrel, opstod der en mindre forsinkelse i ungerens udvikling. Specifikke farmakokinetiske forsøg med radioaktivt mærket Clopidogrel har vist, at udgangsstoffet eller dets metabolitter udskilles i mælk. Følgelig kan en direkte effekt (let toksicitet) eller en indirekte effekt (mindre velsmagende) ikke udelukkes.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Tabletterne:

Makrogol 6000

Mikrokrystallinsk cellulose (E460)

Crospovidon type A

Ricinusolie, hydrogeneret

Filmovertræk:
Makrogol 6000
Ethylcellulose (E462)
Titandioxid (E171)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i den originale blisterpakning for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Blisterkort af aluminium/aluminium der indeholder 14, 28, 30, 50, 84, 90 og 100 filmovertrukne tabletter pakket i papæsker.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

Acino Pharma GmbH
Am Windfeld 35
83714 Miesbach
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/542/001 – 007

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

28.07.2009

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstillerne ansvarlige for batchfrigivelse

Acino AG
Am Windfeld 35
83714 Miesbach
Tyskland

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

B. BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER PÅLAGT INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN VEDRØRENDE UDLEVERING OG BRUG**

Lægemidlet er receptpligtigt.

- **BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL EN SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

Ikke relevant.

- **ANDRE BETINGELSER**

Pharmacovigilance-system

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at pharmacovigilance-systemet, som er beskrevet i ansøgningen om markedsføringstilladelsen (version 3.0, Modul 1.8.1), er på plads og fungerer, før og mens produktet markedsføres.

Risikostyringsprogram (RMP)

Ikke relevant.

Ansøgningen er baseret på et reference-lægemiddel, hvor der ikke er identificeret nogen sikkerhedsproblemer, som kræver yderligere risikominimerings aktiviteter.

PSUR'er

Planen for PSUR-indsendelse skal følge planen for PSUR-indsendelse for referenceproduktet

BILAG III

ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

A. ETIKETTERING

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDERKARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Clopidogrel 1A Pharma 75 mg filmovertrukne tabletter
Clopidogrel

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 75 mg af Clopidogrel (som besilat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Det indeholder også hydrogeneret ricinusolie. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

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

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale blisterpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Acino Pharma GmbH
Am Windfeld 35
83714 Miesbach
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/542/001
EU/1/09/542/002
EU/1/09/542/003
EU/1/09/542/004
EU/1/09/542/005
EU/1/09/542/006
EU/1/09/542/007

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Clopidogrel 1A Pharma 75 mg

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS

BLISTERKORT

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Clopidogrel 1A Pharma 75 mg filmovertrukne tabletter
Clopidogrel

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Acino Pharma GmbH

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

B. INDLÆGSSEDDEL

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

Clopidogrel 1A Pharma 75 mg filmovertrukne tabletter Clopidogrel

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at tage medicinen.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere De vil vide.
- Lægen har ordineret Clopidogrel 1A Pharma til Dem personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at tage Clopidogrel 1A Pharma
3. Sådan skal De tage Clopidogrel 1A Pharma
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Yderligere oplysninger

1. VIRKNING OG ANVENDELSE

Clopidogrel 1A Pharma indeholder det aktive indholdsstof Clopidogrel, som tilhører en gruppe medicin, der kaldes blodforydende medicin. Blodplader (såkaldte trombocytter) er meget små bestanddele, som klumper sig sammen, når blodet størkner. Ved at forhindre denne sammenklumpning nedsætter et blodpropopløsende præparat risikoen for, at der dannes blodpropper (en proces, der kaldes trombose).

Clopidogrel 1A Pharma tages for at forebygge dannelse af blodpropper (trombi) i blodårer (arterier), som er blevet stive ved en proces kaldet aterotrombose, hvilket kan føre til f.eks. slagtilfælde, hjerteanfald og død (aterotrombotiske hændelser).

De har fået recept på Clopidogrel 1A Pharma til forebyggelse af blodpropper og nedsættelse af risikoen for disse alvorlige hændelser, fordi:

- De lider af åreforkalkning (også kaldet aterosklerose) - og
- De tidligere har haft et hjerteanfald, slagtilfælde eller en tilstand kaldet perifer arteriel sygdom (kredsløbsforstyrrelser i arme eller ben, forårsaget af vaskulær okklusion), eller
- De har haft en alvorlig form for smerter i brystet, som kaldes hjertekrampe (ustabil angina pectoris) eller hjerteanfald (myokardieinfarkt). Til behandling af denne tilstand kan Deres læge have indsat en stent i den blokerede eller forsnævrede arterie for at genoprette en effektiv blodgennemstrømning. De bør også få acetylsalicylsyre (et stof, som indgår i mange lægemidler, og som anvendes til at afhjælpe smerter og sænke feber såvel som til at forebygge dannelse af blodpropper).

2. DET SKAL DE VIDE, FØR DE BEGYNDER AT TAGE CLOPIDOGREL 1A PHARMA

Tag ikke Clopidogrel 1A Pharma:

- Hvis De er overfølsom (allergisk) over for Clopidogrel eller et af de øvrige indholdsstoffer i Clopidogrel 1A Pharma.
- Hvis De har en aktiv blødning såsom et mavesår eller en blødning i hjernen;
- Hvis De lider af alvorlig leversygdom.

Hvis De mener, at ovenstående gælder for Dem, eller hvis De overhovedet er i tvivl, så rådfør Dem med Deres læge, inden De tager Clopidogrel 1A Pharma.

Vær ekstra forsigtig med at bruge Clopidogrel 1A Pharma:

:

- Hvis nogen af følgende situationer gælder for Dem, skal De oplyse det til Deres læge, før De tager Clopidogrel 1A Pharma: Hvis de har risiko for blødninger f.eks. på grund af:
 - en medicinsk lidelse, der medfører risiko for indre blødninger (såsom et mavesår)
 - en blødningslidelse, der giver Dem tendens til indre blødning (blødning inde i et af kroppens væv, organer eller led)
 - en nylig alvorlig kvæstelse
 - et nyligt kirurgisk indgreb (gælder også tandoperationer)
 - et planlagt kirurgisk indgreb (gælder også tandoperationer) inden for de næste 7 dage
- hvis De har haft en blodprop i en åre (arterie) i hjernen (iskæmisk slagtilfælde), inden for de seneste 7 dage
- De lider af en nyre- eller leversygdom

Mens De er i behandling med Clopidogrel 1A Pharma:

- Bør De fortælle Deres læge, at De er i behandling med Clopidogrel 1A Pharma hvis De skal have foretaget en planlagt operation (også hos tandlægen),.
- Skal De også fortælle det til Deres læge med det samme, hvis De udvikler en medicinsk tilstand (trombocytisk trombocytopenisk purpura eller TTP), der giver feber og blå mærker under huden, der kan fremstå som små røde prikker, med eller uden uforklarlig ekstrem træthed, forvirring, gulning af huden eller øjnene (gulsot) (se afsnit 4 'BIVIRKNINGER')
- Kan det tage lidt længere end normalt, før blødningen stopper, hvis De skærer Dem eller kommer til skade. Dette skyldes medicinens virkemåde, da den forhindrer blodet i at størkne. Ved mindre sår og skader, som hvis De f.eks. skærer Dem under barbering, er dette som regel ikke noget problem. Hvis De er bekymret over Deres blødning, skal De omgående kontakte Deres læge (se afsnit 4 'BIVIRKNINGER').
- Kan Deres læge bede om blodprøver

Børn og unge

Clopidogrel 1A Pharma må ikke gives til børn og unge.

Brug af anden medicin:

Fortæl det altid til lægen eller på apoteket, hvis De bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

Visse andre typer medicin kan påvirke brugen af Clopidogrel 1A Pharma eller omvendt.

Det er særlig vigtigt, at De fortæller det til Deres læge, hvis De tager

- blodfortyndende medicin, der tages gennem munden for at nedsætte dannelse af blodpropper,
- en type smertestillende medicin (nonsteroidale antiinflammatoriske lægemidler, NSAID'er), som normalt gives til behandling af smertefulde og/eller betændelseslignende tilstande i muskler eller led,
- heparin eller anden medicin til at nedsætte dannelse af blodpropper
- en syrepumpehæmmer (f.eks. omeprazol) mod for meget mavesyre,
- fluconazol, voriconazol, ciprofloxacin eller chloramphenicol, der anvendes til behandling af bakterie- og svampeinfektioner,
- cimetidin mod for meget mavesyre,
- fluoxetin, fluvoxamin eller moclobemid, medicin der anvendes mod depression,
- carbamazepin eller oxcarbazepin, medicin der anvendes mod bestemte former for epilepsi
- ticlopidin, der er anden medicin mod blodpropper.

Hvis De har haft alvorlige smerter i brystet (hjertekrampe (ustabil angina pectoris) eller hjerteanfald), kan Deres læge ordinere Clopidogrel 1A Pharma i kombination med acetylsalicylsyre, som er et stof, der indgår i mange typer medicin til smertelindring og febersænkning. Lejlighedsvis brug af acetylsalicylsyre (højst 1000 mg i løbet af et døgn) skulle generelt ikke give problemer. Under andre omstændigheder skal langvarig brug overvejes i samråd med Deres læge.

Brug af Clopidogrel 1A Pharma sammen med mad og drikke

Clopidogrel 1A Pharma kan tages med eller uden mad.

Graviditet og amning

Det er bedst ikke at tage dette produkt under graviditet og amning.

Hvis De er gravid eller har mistanke om, at De kan være gravid, skal De fortælle det til Deres læge eller apoteket, før De tager Clopidogrel 1A Pharma. Hvis De bliver gravid, mens De tager Clopidogrel 1A Pharma, skal De omgående kontakte Deres læge, da det frarådes at tage Clopidogrel 1A Pharma hvis De er gravid.

Under behandlingen med Clopidogrel 1A Pharma skal De tale med Deres læge om amning.

Spørg om råd hos Deres læge eller på apoteket inden De tager anden medicin.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Det er usandsynligt, at Clopidogrel 1A Pharma vil påvirke Deres evne til at køre eller betjene maskiner.

Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i Clopidogrel 1A Pharma

Clopidogrel 1A Pharma indeholder hydrogeneret ricinusolie, der kan forårsage mavetilfælde eller diarré

3. SÅDAN SKAL DE TAGE CLOPIDOGREL 1A PHARMA

Tag/brug altid Clopidogrel 1A Pharma nøjagtigt efter lægens anvisninger. Er De i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Hvis De har haft alvorlige bryst smerter (hjertekrampe (ustabil angina pectoris) eller hjertetilfælde), vil Deres læge måske indlede behandlingen med at give Dem 300 mg Clopidogrel 1A Pharma på en gang (4 tabletter à 75 mg). Derefter er den normale dosis 1 tablet Clopidogrel 1A Pharma à 75 mg daglig, som indtages gennem munden alene eller i forbindelse med et måltid. Medicinen tages regelmæssigt og på samme tid hver dag.

De skal fortsætte med at tage Clopidogrel 1A Pharma, så længe Deres læge udskriver det til Dem.

Hvis De har taget for meget Clopidogrel 1A Pharma

Kontakt Deres læge eller tag på den nærmeste skadestue på grund af den øgede blødningsrisiko.

Hvis De har glemt at tage Clopidogrel 1A Pharma

Hvis De glemmer at tage en dosis Clopidogrel 1A Pharma til sædvanlig tid, men kommer i tanke om det i løbet af 12 timer, skal De omgående tage tabletten og dernæst tage den næste tablet til sædvanlig tid. Hvis De glemmer at tage en tablet i over 12 timer, skal De blot tage den næste enkeltdosis til sædvanlig tid. De må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for glemte enkeltdoser.

Hvis De holder op med at tage Clopidogrel 1A Pharma

De må ikke ophøre med behandlingen. Kontakt Deres læge eller apoteket, før De holder op.

Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er noget, De er i tvivl om.

4. BIVIRKNINGER

Clopidogrel 1A Pharma kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Kontakt Deres læge med det samme, hvis De oplever:

- Feber, tegn på infektion eller alvorlig kraftsløshed (asteni). Dette kan ske på grund af et sjældent fald i visse blodlegemer
- tegn på leverproblemer såsom gulning af huden og/eller øjnene (gulsot), uanset om det sker i forbindelse med blødninger, som viser sig under huden som små røde prikker, og/eller forvirring (se afsnit 2 'Vær ekstra forsigtig med at tage Clopidogrel 1A Pharma)
- hævelser i munden eller hudproblemer såsom udslæt og kløe, blister på huden. Dette kan være tegn på en allergisk reaktion.

Den mest almindelige bivirkning (hos 1 til 10 patienter ud af 100) der er set med Clopidogrel er blødning. Blødning kan forekomme i form af blødninger fra mave eller tarm, blå mærker, hæmatom (usædvanlig blødning eller blodudtrædning i underhuden), næseblod, blod i urinen. I nogle enkelte tilfælde er der indberettet blødning i øjne, hoved, lunger eller led.

Hvis De får langvarige blødninger, mens De tager Clopidogrel 1A Pharma. Hvis De skærer Dem eller kommer til skade, kan det tage lidt længere end normalt, før blødningen stopper. Dette skyldes medicinens virkemåde, da den forhindrer blodet i at størkne. Ved mindre sår og skader, som hvis De f.eks. skærer Dem under barbering, er dette som regel ikke noget problem. Hvis De er bekymret over Deres blødning, skal De omgående kontakte Deres læge (se afsnit 2 'Vær ekstra forsigtig med at tage Clopidogrel 1A Pharma').

Bivirkninger kan opstå med visse frekvenser, som defineres som følger:

- meget almindelig; hos mere end 1 ud af 10 brugere
- almindelig; hos 1 til 10 brugere ud af 100
- ikke almindelig; hos 1 til 10 brugere ud af 1.000
- sjælden; hos 1 til 10 brugere ud af 10.000
- meget sjælden; hos færre end 1 bruger ud af 10.000
- ikke kendt: kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data.

Øvrige bivirkninger ved Clopidogrel:

- Almindelige bivirkninger:
Diaré, mavesmerter fordøjelsesbesvær eller halsbrand.
- Ikke almindelige bivirkninger:
Hovedpine, mavesår, opkastninger, kvalme, forstoppelse, luft i maven eller tarmene, udslæt, kløe, svimmelhed, prikkende fornemmelse og følelsesløshed.
- Sjældne bivirkninger:
Svimmelhed (vertigo).
- Meget sjældne bivirkninger:
Gulsot; alvorlige mavesmerter med eller uden rygsmerter; feber, åndedrætsbesvær ind imellem i ledsaget af hoste; generelle allergiske reaktioner; hævelse i munden; blister på huden; allergi på huden; betændelse i munden (stomatitis); blodtryksfald; forvirring; hallucinationer; ledsmerter; muskelsmerter; smagsforstyrrelser.

I øvrigt kan Deres læge eventuelt finde ændringer i resultaterne af Deres blod- eller urinprøver.

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

5. OPBEVARING

Opbevares i den originale blisterpakning for at beskytte mod fugt.

Opbevares utilgængeligt for børn.

Brug ikke Clopidogrel 1A Pharma efter den udløbsdato, som er angivet på æsken og blisterpakningen. Udløbsdatoen (Exp) er den sidste dag i den nævnte måned.

Brug ikke Clopidogrel 1A Pharma hvis De bemærker synlige tegn på skade på blisterpakningen eller de filmovertrukne tabletter.

Spørg på apoteket, hvordan De skal aflevere medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

Clopidogrel 1A Pharma indeholder:

Aktivt stof: Clopidogrel. Hver tablet indeholder 75 mg Clopidogrel (som besilat).

Øvrige indholdsstoffer:

Tabletterne:

Makrogol 6000
mikrokrystallinsk cellulose (E460)
crospovidon type A
ricinusolie, hydrogeneret

Filmovertræk:

Makrogol 6000
ethylcellulose (E462)
titandioxid (E171)

Udseende og pakningsstørrelser

Clopidogrel 1A Pharma 75 mg filmovertrukne tabletter er hvide til råhvide, marmorerede, runde og bikonvekse. De udleveres i papæsker der indeholder 14, 28, 30, 50, 84, 90 og 100 tabletter i blisterpakninger af aluminium. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Acino Pharma GmbH
Am Windfeld 35
83714 Miesbach
Tyskland

Fremstiller

Acino AG
Am Windfeld 35
83714 Miesbach
Tyskland

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

Hvis De vil have yderligere oplysninger om {navn}, skal De henvende dig til den lokale repræsentant:

België/Belgique/Belgien

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Allemagne/Duitsland
Tél/Tel: + 49 89 6138825 – 0

Luxembourg/Luxemburg

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Allemagne/Deutschland
Tél/Tel: + 49 89 6138825 - 0

България

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Германия
Тел.: + 49 89 6138825 – 0

Magyarország

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Németország
Tel.: + 49 89 6138825 - 0

Česká republika

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Německo
Tel: + 49 89 6138825 – 0

Malta

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Il-Ġermanja
Tel: + 49 89 6138825 - 0

Danmark

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

Nederland

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Duitsland
Tel: + 49 89 6138825 – 0

Deutschland

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Tel: + 49 89 6138825 - 0
medwiss@1apharma.com

Norge

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Tyskland
Tlf: + 49 89 6138825 - 0

Eesti

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Saksamaa
Tel: + 49 89 6138825 – 0

Österreich

1A Pharma GmbH
Eduard-Kittenberger-Gasse 56
A-1235 Wien
Tel: + 43 (0)1 480 56 03

Ελλάδα

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Γερμανία
Τηλ: + 49 89 6138825 – 0

Polska

1A Pharma GmbH Sp. Z.o.o.
ul. Grojecka 22/24 lok. 49/50
02-021 Warszawa
Tel: + 48 22 213 11 45

España

ACOST Comercial Generic Pharma, S.L
C/ Ferraz 10, 1º izdq
E-28008 Madrid
Tel.: + 34 91 548 84 04

France

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Allemagne
Tél: + 49 89 6138825 - 0

Ireland

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Germany
Tel: + 49 89 6138825 - 0

Ísland

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Þýskaland
Sími: + 49 89 6138825 - 0

Italia

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Germania
Tel: + 49 89 6138825 - 0

Κύπρος

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Γερμανία
Τηλ: + 49 89 6138825 - 0

Latvija

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Vācija
Tel: + 49 89 6138825 - 0

Lietuva

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Vokietija
Tel: + 49 89 6138825 - 0

Portugal

1Apharma – Produtos Farmacêuticos S.A
Alameda da Beloura
Edifício 1, 2º andar - Escritório 15
P-2710-693 Sintra
Tel: + 351 21 924 19 19

România

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Germania
Tel: + 49 89 6138825 - 0

Slovenija

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Nemčija
Tel: + 49 89 6138825 - 0

Slovenská republika

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Nemecko
Tel: + 49 89 6138825 - 0

Suomi/Finland

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Saksa
Puh/Tel: + 49 89 6138825 - 0

Sverige

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Tyskland
Tel: + 49 89 6138825 - 0

United Kingdom

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Germany
Tel: + 49 89 6138825 - 0

Denne indlægsseddel blev senest godkendt den

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg