

BILAG I

PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Clopidogrel dura 75 mg filmovertukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukken tablet indeholder 75 mg clopidogrel (som hydrochlorid).

Hjælpstof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver filmovertrukken tablet indeholder 13 mg hydrogeneret ricinusolie.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet.

Lyserøde, runde og let konvekse filmovertukne tabletter.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Forebyggelse af aterotrombotiske hændelser

Clopidogrel er indiceret hos:

- Voksne patienter med myokardieinfarkt (fra få dage, men ikke over 35 dage), iskæmisk apopleksi (fra 7 dage, men ikke over 6 måneder) eller påviste perifere kredsløbsforstyrrelser.

For yderligere information se pkt. 5.1.

4.2 Dosering og administration

Dosering

- Voksne og ældre
Clopidogrel bør gives som en enkelt daglig dosis på 75 mg.

Hvis en dosis glemmes:

- Mindre end 12 timer efter planlagt administration: patienten bør straks tage den glemte dosis og tage den næste dosis som planlagt.
- Mere end 12 timer efter planlagt administration: patienten bør tage næste dosis som planlagt og ikke tage dobbelt dosis.

- Pædiatrisk population
Clopidogrels bør ikke bruges til børn på grund af usikkerhed om virkningen (se pkt. 5.1).
- 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)

Administration

Oral anvendelse

Kan indtages med og uden mad.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 2 eller pkt. 6.1.
- Stærkt nedsat leverfunktion.
- Aktiv patologisk blødning såsom ulcus pepticum eller intrakraniell blødning.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Blødning og hæmatologiske sygdommelidelser

På grund af risikoen for blødning 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 antitrombotika 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, glycoprotein IIb/IIIa-hæmmere eller non-steroid 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 virkning ikke er ønskelig, bør clopidogrel seponeres 7 dage før indgrebet. Før planlagt kirurgi og før ordination af nye lægemidler bør patienter informere deres læge og tandlæge om, at de tager clopidogrel. Clopidogrel forlænger kapillærblødningstiden 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 efter 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 letal tilstand, der kræver øjeblikkelig behandling, der omfatter plasmaferese.

Erhvervet hæmofili

Erhvervet hæmofili er indberettet efter brug af clopidogrel. I tilfælde af bekræftet isoleret forlængelse af aktiveret partiel tromboplastintid (APTT) med eller uden blødning bør erhvervet hæmofili overvejes. Patienter med en bekræftet diagnose på erhvervet hæmofili skal varetages og behandles af specialister, og clopidogrel skal seponeres.

Nyligt iskæmisk apopleksi

På grund af manglende data kan clopidogrel ikke anbefales i de første 7 dage efter et akut iskæmisk slagtilfælde.

CYP2C19

Farmakogenetik: Hos patienter med nedsat CYP2C19-metabolisme omdannes en mindre del af den anbefalede dosis af clopidogrel til den aktive metabolit og har derfor en mindre effekt på

trombocytfunktionen (se pkt. 4.2). Test er tilgængelige til at identificere en patients CYP2C19-genotype.

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 stærke eller intermediate CYP2C19-hæmmere (se pkt. 4.5 for en liste over CYP2C19-hæmmere, se også pkt. 5.2).

Krydsreaktioner mellem thienopyridiner

Patienter bør evalueres for tidligere overfølsomhed over for thienopyridiner (såsom clopidogrel, ticlopidin, prasugrel), da der er rapporteret om krydsreaktioner mellem thienopyridiner (se pkt. 4.8). Thienopyridiner kan forårsage lette til alvorlige allergiske reaktioner såsom udslæt og angioødem eller hæmatologiske krydsreaktioner såsom trombocytopeni og neutropeni. Patienter, der tidligere har udviklet en allergisk og/eller hæmatologisk reaktion over for en thienopyridin, kan have en øget risiko for at udvikle den samme eller en anden reaktion over for en anden thienopyridin. Monitorering for tegn på overfølsomhed tilrådes hos patienter med allergi over for thienopyridiner.

Nedsat nyrefunktion

Der er begrænset erfaring med behandling af patienter med nedsat nyrefunktion. 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 dura indeholder hydrogeneret ricinusolie, der kan give 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). Selvom administration af 75 mg clopidogrel daglig ikke ændrede S-warfarins farmakokinetik eller International Normalised Ratio (INR) hos patienter i langtidsbehandling med warfarin, øgede samtidig administration af clopidogrel og warfarin blødningsrisikoen på grund af uafhængig effekt på hæmostasen.

Glycoprotein IIb/IIIa-hæmmere: Clopidogrel skal anvendes med forsigtighed til patienter, hvor patienten samtidigt behandles med glycoprotein 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 på trombocyttaggregationen, som kollagen inducerer. Samtidig administration af 500 mg ASA to gange dagligt på en enkelt dag øgede imidlertid ikke signifikant den forlængede kapillærblødningstid, som administration 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 administreret samtidig i op til et år (se pkt. 5.1).

Heparin: I et klinisk studie med raske forsøgspersoner gav clopidogrel ikke anledning til ændring af heparindosis og det forandrede ikke heparins virkning på koagulationen. Samtidig administration 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 vurderet 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).

Nonsteroidale antiinflammatoriske stoffer (NSAID'er): I et klinisk studie foretaget med raske forsøgspersoner øgede den samtidige administration af clopidogrel og naproxen okkult gastrointestinalt blodtab. Imidlertid er det på grund af manglen på interaktionsstudier med andre NSAID'er ikke umiddelbart klart, om der er øget risiko for gastrointestinal blødning med alle NSAID'er. 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 stærke eller *intermediate* CYP2C19-hæmmere (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)

80 mg omeprazol en gang daglig administreret enten samtidig med clopidogrel eller med 12 timers mellemrum nedsatte eksponeringen for den aktive metabolit med 45 % (ved initial mætningsdosis) og 40 % (ved ligeholdelsesdosis). Denne nedgang var associeret med en 39 % (initial mætningsdosis) og 21% (ved ligeholdelsesdosis) reduktion i trombocythæmning. 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 er observeret mindre udtalte reduktioner af eksponeringen for den aktive metabolit med pantoprazol og lansoprazol.

Plasmakoncentrationerne af den aktive metabolit blev reduceret med 20 % (initial mætningsdosis) og 14 % (ved ligeholdelsesdosis) ved samtidig behandling med 80 mg pantoprazol en gang daglig. Dette var associeret med en reduktion i den gennemsnitlige trombocythæmning på henholdsvis 15 % og 11 %. Disse resultater indikerer, at clopidogrel kan administreres sammen med pantoprazol.

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 antirombotiske aktivitet.

Andre lægemidler: Der er gennemført en række andre kliniske studier 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 administreret samtidig med atenolol, nifedipin eller både atenolol og nifedipin. Herudover blev clopidogrels farmakodynamiske aktivitet ikke påvirket signifikant af samtidig administration af phenobarbital, eller østrogener.

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

Data fra CAPRIE-studiet indikerer, at phenytoin og tolbutamid, som metaboliseres af CYP2C9, uden risiko kan administreres samtidig med clopidogrel uden risiko.

Ud over ovenstående oplysninger om specifik lægemiddelinteraktion er der ikke udført interaktionsstudier med clopidogrel og visse lægemidler, som almindeligvis gives til patienter med ateroskrotiske sygdomme. Imidlertid fik de patienter, som indgik i kliniske studier med clopidogrel, en lang række lægemidler samtidigt, 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

Graviditet

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).

Amning

Det vides ikke, om clopidogrel udskilles i human mælk. Dyrestudier har vist, at clopidogrel udskilles i mælk. Som forholdsregel bør amning ophøre under behandling med Clopidogrel dura.

Fertilitet

I dyreforsøg blev det ikke vist, at Clopidogrel ændrede fertiliteten.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Clopidogrel påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af bivirkningsprofilen

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. Samlet set var clopidogrel 75 mg/dag sammenligneligt med ASA 325 mg/dag i CAPRIE-studiet uafhængigt af alder, køn og race. De klinisk relevante bivirkninger observeret i CAPRIE-, CURE-, CLARITY- og COMMIT-studierne beskrives nedenfor. Ud over erfaringerne fra de kliniske studier, er der spontant blevet rapporteret bivirkninger.

Blødning er den mest almindeligt rapporterede bivirkning fra både kliniske studier, såvel som fra post-marketing erfaring, hvor den mestendels blev rapporteret 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 alvorlige tilfælde var 1,4% for clopidogrel og 1,6% for ASA.

I CURE var der ikke overrepræsentation af større blødninger med clopidogrel plus ASA inden for 7 dage efter koronar bypass hos patienter, der indstillede behandlingen mere end 5 dage før indgrebet. Hos patienter, som fortsatte med behandlingen indtil 5 dage før bypassoperationen, var forekomsten 9,6 % for clopidogrel plus ASA og 6,3% for placebo plus ASA.

I CLARITY var der en generel stigning i antallet af blødninger i clopidogrel plus ASA-gruppen versus placebo plus ASA-gruppen. Forekomsten af større blødninger var ensartet i de to grupper. 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.

Oversigt over bivirkninger i tabelform

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 ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Indenfor hver gruppe af bivirkninger med samme frekvens er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Systemorgan-klasse	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden, ikke kendt*
Blod og lymfesystem		Thrombocytopeni, leukopeni, eosinofili	Neutropeni, inklusive svær neutropeni	Trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP) (se pkt.4.4), aplastisk anæmi, pancytopeni, agranulocytose, alvorlig trombocytopeni, erhvervet hæmofili A, granulocytopeni, anæmi
Immunsystemet				Serumsygdom, anafylaktiske reaktioner, krydsallergiske reaktioner mellem thienopyridiner (såsom ticlopidin, prasugrel) (se pkt. 4.4)*
Psykiske forstyrrelser				Hallucinationer, konfusion
Nervesystemet		Intrakranielt blødning (nogle med dødelig udgang), hovedpine, paræstesi, svimmelhed		Smagsforstyrrelser
Øjne		Øjenblødning (konjunktival, okular, retinal)		
Øre og labyrint			Vertigo	
Vaskulære sygdomme	Hæmatom			Alvorlig blødning, blødning i operationssår, vaskulitis, hypotension
Luftveje, thorax og mediastinum	Næseblod			Blødning i luftvejene (hæmoptyse, pulmonær

				blødning), bronkospasmer, interstitiel pneumoni, eosinofil pneumoni
Mave- tarmkanalen	Gastrointestinal blødning, diarré, mavesmerter, dyspepsi	Mavesår og duodenalt ulcus, gastritis, opkastning, kvalme, forstoppelse, flatulens	Retroperitoneal blødning	Gastrointestinal og retroperitoneal blødning med dødelig udgang, pancreatitis, colitis (inklusive ulcerøs 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 Johnsons syndrom, erythema multiforme), angioødem, lægemiddelinduceret overfølsomhedssyndrom, medikamentelt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), erytematøst udslæt, urticaria, eksem, lichen planus
Knogler, led, muskler og bindevæv				Muskuloskeletal blødning (blødudtrængning i led), arthritis, artralgi, myalgi
Nyrer og urinveje		Blod i urinen		Glomerulo- nefritis, øget blodkreatinin
Almene symptomer og reaktioner på administrations- stedet	Blødning ved injektionssteder			Feber
Undersøgelser		Forlænget blødningstid, fald i neutrofiltal, fald i trombocytal		

* Information relateret til clopidogrel med hyppighed ”ikke kendt”.

Indberetning af mistænkte bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af mistænkte bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle mistænkte bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

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 virkningen af clopidogrel.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Trombocytfunctions hæmmende midler eksklusive heparin, ATC-kode: B01AC04.

Virkningsmekanisme

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

Clopidogrels aktive metabolit hæmmer selektivt bindingen af adenosindiphosphat (ADP) til dets trombocyt receptor P2Y₁₂ og den efterfølgende ADP-medierede aktivering af GPIIb-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 generhverves med den hastighed, hvormed trombocytterne omsættes. Den trombocyttaggregation, der induceres af andre agonister end ADP, hæmmes også ved blokering af den forstærkning af trombocytaktivering, 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.

Farmakodynamisk virkning

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 gennemsnitlige 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.

Klinisk virkning og sikkerhed

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

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

CAPRIE-studiet omfattede 19.185 patienter med aterotrombose manifesteret ved nyligt myokardieinfarkt (<35 dage), nyligt iskæmisk apopleksi (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 første dage efter det akutte myokardieinfarkt.

Clopidogrel reducerede signifikant forekomsten af nye iskæmiske tilfælde (kombineret endepunkt, der omfattede myokardieinfarkt, iskæmisk apopleksi 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 studiet 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-studiet 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.

Pædiatrisk population

I et dosiseskaleringsstudie med 86 nyfødte eller spædbørn op til 24 måneder med risiko for trombose (PICOLO) blev clopidogrel evalueret ved konsekutive doser på 0,01, 0,1 og 0,2 mg/kg til nyfødte og spædbørn og ved 0,15 mg/kg alene til nyfødte. En dosis på 0,2 mg/kg opnåede en gennemsnitlig procentvis hæmning på 49,3% (5 μ M ADP-induceret trombocyttaggregation), hvilket er sammenligneligt med voksne, der tager clopidogrel 75 mg/dag.

I et randomiseret, dobbeltblindt, parallelgruppestudie (CLARINET) blev 906 pædiatriske patienter (nyfødte og spædbørn) med cyanotisk kongenit hjertesygdom palliativt opereret med en systemisk-til-pulmonalarterie shunt randomiseret til at få clopidogrel 0,2 mg/kg ($n=467$) eller placebo ($n=439$) med samtidig standardbehandling indtil tidspunktet for 2. stadiе-kirurgi. Den gennemsnitlige tid fra anlæggelse af palliativ shunt til første administration af forsøgslægemidlet var 20 dage. Ca. 88% af patienterne fik samtidig ASA (interval 1 til 23 mg/kg/dag). Der var ingen signifikant forskel mellem grupperne i det primære sammensatte endepunkt død, shunttrombose eller hjerterelateret intervention før 120-dages-alderen efter en hændelse betragtet som værende af trombotisk art (89 [19,1%] i clopidogrelgruppen og 90 [20,5%] i placebogruppen) (se pkt. 4.2). Blødning var den hyppigst rapporterede bivirkning både i clopidogrel- og placebogruppen; der var imidlertid ingen signifikant forskel i blødningsfrekvensen mellem de to grupper. I den forlængede sikkerhedsopfølgning af studiet fik 26 patienter, der stadig havde shunten indopereret, da de fyldte 1 år, clopidogrel til de var op til 18 måneder gamle. Ingen nye sikkerhedsrisici blev konstateret under denne langtidsopfølgning.

CLARINET- og PICOLO-studierne blev udført ved brug af en opløsning af clopidogrel. I et studie af den relative biotilgængelighed hos voksne absorberedes opløsningen af clopidogrel i et lignende omfang og med en lidt højere absorptionsrate af den cirkulerende (inaktive) hovedmetabolit sammenlignet med den godkendte tablet.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter enkelt og gentagne orale doser på 75 mg/dag bliver clopidogrel hurtigt absorberet. Den gennemsnitlige maksimale plasmakonzentration af uomdannet clopidogrel (ca. 2,2-2,5 ng/ml efter en enkelt oral dosis på 75 mg) indtraf ca. 45 minutter efter dosering. Absorptionen er mindst 50% baseret på urinudskillelse af clopidogrels metabolitter.

Fordeling

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.

Biotransformation

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-isozymer. 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.

$C_{\max}$ for den aktive metabolit er dobbelt så høj efter en enkelt 300 mg clopidogrel initial stabiliseringsmætningsdosis på 300 mg clopidogrel, som den er efter fire dage med 75 mg vedligeholdelsesdosis. $C_{\max}$ opnås efter ca. 30-60 minutter aefter administration.

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 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

CYP2C19 er involveret i dannelsen af såvel den aktive metabolit, som mellemstadiemetabolitten 2-oxo-clopidogrel. Farmakokinetikken og den antitrombotiske effekt af den aktive metabolit, målt ved *ex vivo* trombocyttaggregationsundersøgelser, adskiller sig alt efter CYP2C19 genotype.

CYP2C19*1 allelen svarer til en fuldt funktionel metabolisme, mens CYP2C19*2 og CYP2C19*3 allelerne ikke er funktionelle. Allelerne CYP2C19*2 og CYP2C19*3 tegner sig for størstedelen af alleler med nedsat funktion hos kaukasiske personer (85 %) og asiater (99 %) med nedsat metabolisme. Andre alleler, der associeres med manglende eller nedsat metabolisme er mindre hyppige og, inkluderer CYP2C19*4, *5, *6, *7 og *8. En patient med status som *poor metaboliser* vil besidde to ikke-funktionelle alleler, som beskrevet ovenfor. Den publicerede forekomst af *poor metaboliser*-genotyper er ca. 2 % for kaukasiske personer, 4 % for negroide og 14 % for kinesiske. Der er tests tilgængelige til at bestemme en patients CYP2C19- genotype.

Et cross-over studie med 40 raske forsøgspersoner, 10 i hver af de fire CYP2C19-*metaboliser*- grupper (ultrahurtig, *extensive*, *intermediate* eller *poor*), evaluerede farmakokinetisk og trombocythæmmende respons ved dosering af 300 mg efterfulgt af 75 mg/dag og 600 mg efterfulgt af 150 mg/dag, hver i alt 5 dage (steady state). Det blev ikke observeret nogen betydende forskelle i eksponering for den aktive metabolit og gennemsnitlig hæmning af trombocytfunktionen (IPA) mellem ultrahurtige, *extensive*, eller *intermediate* *metaboliser*. Hos *poor metaboliser* var eksponeringen nedsat med 63-71 %, sammenlignet med *extensive metaboliser*. Ved 300 mg/75 mg dosisregimet, var det trombocythæmmende respons nedsat hos *poor metaboliser* med en gennemsnitlig IPA (5 μM ADP) på 24 % (24 timer) og 37 % (dag 5), sammenlignet med IPA på 39 % (24 timer) og 58 % (dag 5) for *extensive metaboliser*, og 37 % (24 timer) og 60 % (dag 5) hos *intermediate metaboliser*. Når *poor metaboliser* fik 600 mg/150 mg regimet, var eksponeringen for den aktive metabolit større end ved 300 mg/75 regimet. Desuden var IPA på 32 % (24 timer) og 61 % (dag 5), hvilket var større end hos *poor metaboliser*, der fik 300 mg/75 mg-regimet, og svarede til IPA ved 300 mg/75 mg regimet hos de andre grupper af CYP2C19-*metaboliser*. Der er ikke etableret et relevant dosisregime for denne patientpopulation i kliniske outcome-studier.

I overensstemmelse med resultaterne ovenfor, blev det vist i en metaanalyse af 6 studier med 335 clopidogrelbehandlede ved steady state, at eksponeringen for den aktive metabolit blev nedsat med 28 % hos *intermediate metabolisers*, og med 72 % hos *poor metabolisers*. Ved sammenligning med *extensive metabolisers*, blev trombocythæmningen (5 µM ADP) nedsat med forskelle i IPA på henholdsvis 5,9 % og 21,4 %.

Indflydelsen af CYP2C19-genotype på det kliniske udfald hos patienter i behandling med clopidogrel, er ikke blevet evalueret i prospektive, randomiserede, kontrollerede studier. Der er dog foretaget et antal retrospektive analyser for at evaluere denne effekt hos patienter i behandling med clopidogrel, for hvem der foreligger resultater af genotyping: CURE (n=2.721), CHARISMA (n=2.428), CLARITY-TIMI 28 (n=227) og TRITON-TIMI 38 (n=1.477) såvel som et antal publicerede kohortestudier.

I TRITON-TIMI 38 og 3 af kohortestudier (Collet, Sibbing, Giusti), havde den kombinerede gruppe af patienter med status som enten *intermediate* eller *poor metabolisers* en højere hyppighed af kardiovaskulære hændelser (død, myokardieinfarkt og apopleksi) eller stenttrombose sammenlignet med *extensive metabolisers*.

I CHARISMA og et kohortestudie (Simon), sås kun en øget hyppighed af hændelser hos *poor metabolisers*, i sammenligning med *extensive metabolisers*.

I CURE, CLARITY og et af kohortestudier (Trenk) blev der ikke observeret nogen øget forekomst af hændelser, baseret på metabolismestatus.

Ingen af disse analyser var tilstrækkeligt store til at kunne detektere forskelle i outcome hos *poor metabolisers*.

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 trombocytaggregation lavere (25%) hos forsøgspersoner med alvorlig nyresygdom (kreatininclearance 5-15 ml/min) end der, der blev set hos raske forsøgspersoner. Forlængelsen i blødning var imidlertid sammenlignelig med den, der blev set hos raske forsøgspersoner, som fik 75 mg clopidogrel dagligt. Den kliniske tolerance var endvidere god hos alle patienter.

Nedsat leverfunktion

Efter gentagen dosering med clopidogrel 75 mg dagligt 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.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I ikke-kliniske forsøg på rotter og bavianer var de hyppigst forekommende virkninger 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 virkningen på levermetaboliseringsenzymene. Der

blev ikke observeret nogen virkning 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 virkning hos rotter eller kaniner. Når diegivende rotter fik clopidogrel, opstod der en mindre forsinkelse i ungernes udvikling. Specifikke farmakokinetiske forsøg med radioaktivt mærket clopidogrel har vist, at udgangsstoffet eller dets metabolitter udskilles i mælk. Følgelig kan en direkte virkning (let toksicitet) eller en indirekte virkning (mindre velsmagende) ikke udelukkes.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletterne:

Cellulose, mikrokrySTALLinsk

Kolloidal vandfri silica

Crospovidon (type A)

Macrogol 6000

Hydrogeneret ricinusolie

Filmovertræk:

Polyvinylalkohol

Titandioxid (E171)

Rød jernoxid (E172)

Gul jernoxid (E172)

Talcum

Macrogol 3000

Propylenglycol

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt og lys.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Blisterkort af OPA/Al/PVC-Al i æsker med 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90 og 100 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Mylan dura GmbH, Wittichstraße 6, D-64295 Darmstadt, Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/560/001-009

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første tilladelse: 21. september 2009

Dato for seneste fornyelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

<MM/ÅÅÅÅ>

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

BILAG II

- A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

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

TAD Pharma GmbH
Heinz-Lohmann-Straße 5
27472 Cuxhaven
Tyskland

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende PSUR'er for dette lægemiddel i overensstemmelse med kravene på listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Ikke relevant.

BILAG III

ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Clopidogrel dura 75 mg filmovertukne tabletter

clopidogrel

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 75 mg clopidogrel (som hydrochlorid).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder hydrogeneret ricinusolie.

Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

7 filmovertukne tabletter

14 filmovertukne tabletter

28 filmovertukne tabletter

30 filmovertukne tabletter

50 filmovertukne tabletter

56 filmovertukne tabletter

84 filmovertukne tabletter

90 filmovertukne tabletter

100 filmovertukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG 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 yderpakning for at beskytte mod fugt og lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Mylan dura GmbH, Wittichstraße 6, D-64295 Darmstadt, Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/09/560/001-009

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Clopidogrel dura 75 mg

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Clopidogrel dura 75 mg filmovertrukne tabletter

clopidogrel

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Mylan dura GmbH

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Batch

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Clopidogrel dura 75 mg filmovertrukne tabletter clopidogrel

Læs denne indlægsseddel grundigt inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apotekspersonalet, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret Clopidogrel dura til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se afsnit 4.

Oversigt over indlægssedlen

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

1. Virkning og anvendelse

Clopidogrel dura indeholder clopidogrel og tilhører en lægemiddelgruppe, der kaldes blodfortyndende medicin. Blodplader er meget små bestanddele i blodet, mindre end de røde og hvide blodlegemer, og de klumper sig sammen i forbindelse med, at blodet størkner. Ved at forhindre denne sammenklumpning nedsætter den blodpropopløsende medicin, risikoen for, at der dannes blodpropper (en proces, der kaldes trombose).

Clopidogrel dura tages af voksne for at forebygge dannelse af blodpropper (tromber) i blodårer (arterier), som er blevet stive ved en proces kaldet aterotrombose, hvilket kan føre til f.eks. apopleksi, hjerteanfald og død (aterotrombotiske hændelser).

Du har fået ordineret Clopidogrel dura til forebyggelse af blodpropper og nedsættelse af risikoen for disse alvorlige hændelser, fordi:

- du lider af åreforkalkning (også kaldet aterosklerose) - og
- du tidligere har haft et hjerteanfald, apopleksi eller kredsløbsforstyrrelser i arme eller ben.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Clopidogrel dura

Tag ikke Clopidogrel dura:

- hvis du er allergisk over for clopidogrel eller et af de øvrige indholdsstoffer i Clopidogrel dura (angivet i afsnit 6).
- hvis du har en aktiv blødning såsom et mavesår eller en blødning i hjernen.
- hvis du lider af en alvorlig leversygdom.

Hvis du mener, at ovenstående gælder for dig eller hvis du overhovedet er i tvivl, så rådfør dig med din læge, inden du tager Clopidogrel dura.

Advarsler og forsigtighedsregler

Hvis nogen af følgende situationer gælder for dig, skal du oplyse det til din læge, før du tager Clopidogrel dura:

- hvis du har risiko for blødning som f.eks:

- en medicinsk lidelse, der medfører risiko for indre blødninger (såsom et mavesår)
- en blødningsforstyrrelse, der giver dig tendens til indre blødning (blødning i et af kroppens væv, organer eller led)
- en nylig alvorlig skade
- en nylig operation (herunder tandoperation)
- en planlagt operation (herunder tandoperation) inden for de næste 7 dage
- hvis du har haft en blodprop i en blodåre (arterie) i hjernen (iskæmisk apopleksi), inden for de seneste 7 dage
- hvis du har en nyre- eller leversygdom
- hvis du har haft allergi over for eller en reaktion på et lægemiddel, der anvendes til at behandle din sygdom.

Mens du tager Clopidogrel dura:

- skal du fortælle din læge, hvis du skal have foretaget en planlagt operation (herunder tandoperation).
- skal du også straks fortælle det til din læge, hvis du udvikler en medicinsk tilstand, (Trombocytisk Trombocytopenisk Purpura eller TTP), der giver feber og blå mærker under huden, der kan fremstå som røde små prikker, med eller uden uforklarlig udtalt træthed, forvirring, gulfarvning af huden eller øjnene (gulsot) (se afsnit 4 "Bivirkninger").
- kan det være lidt længere end normalt, før blødningen ophører, hvis du skærer dig eller kommer til skade. Dette skyldes måden din medicin virker på, da den forebygger at blodet danner blodpropper. Ved mindre sår og skader, som hvis du f.eks. skærer dig under barbering, er dette som regel ikke noget problem. Hvis du er bekymret over din blødning, skal du omgående kontakte din læge (se afsnit 4 "Bivirkninger").
- kan din læge foreskrive at der tages blodprøver.

Børn og unge

Anvend ikke dette lægemiddel til børn, da det er uden effekt på dem.

Brug af anden medicin sammen med Clopidogrel dura

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig.

Visse andre lægemidler kan påvirke brugen af Clopidogrel dura eller omvendt.

Det er særlig vigtigt, at du fortæller det til din læge, hvis du tager:

- blodfortyndende medicin, der tages gennem munden og anvendes til 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 indsprøjtning, for at nedsætte dannelse af blodpropper
- omeprazol, esomeprazol eller cimetidin til behandling af for meget mavesyre,
- fluconazol, voriconazol, ciprofloxacin eller chloramphenicol, der anvendes til behandling af bakterie- og svampeinfektioner,
- fluoxetin, fluvoxamin eller moclobemid, medicin der anvendes mod depression,
- carbamazepin eller oxcarbazepin, medicin der anvendes mod bestemte former for epilepsi
- ticlopidin, der er en anden blodfortyndende medicin mod blodpropper.

Hvis du har haft alvorlige smerter i brystet (hjertekrampe (ustabil angina pectoris) eller hjerteanfald), kan din læge ordinere Clopidogrel dura i kombination med acetylsalicylsyre, som er et stof, der indgår i mange typer medicin til smertelindring og febersænkning. Lejlighedsvis brug af acetylsalicylsyre (højest 1.000 mg i løbet af et døgn) skulle generelt ikke give problemer. Under andre omstændigheder skal langvarig brug overvejes i samråd med din læge.

Graviditet og amning

Det er bedst ikke at tage denne medicin under graviditet og amning.

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager Clopidogrel dura.

Hvis du bliver gravid, mens du tager Clopidogrel dura, skal du omgående kontakte din læge, da det frarådes at tage clopidogrel under graviditet.

Du må ikke amme, når du tager denne medicin.

Hvis du ammer eller planlægger at amme, skal du tale med din læge, før du tager denne medicin.

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Det er usandsynligt, at Clopidogrel dura påvirker din evne til at køre eller betjene maskiner.

Clopidogrel dura indeholder hydrogeneret ricinusolie

Dette kan give mavebesvær og diarré.

3. Sådan skal du tage Clopidogrel dura

Tag altid dette lægemiddel nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Den sædvanlige dosis er én tablet Clopidogrel dura à 75 mg dagligt, som tages gennem munden sammen med eller uden mad, og på samme tid hver dag.

Du skal tage Clopidogrel dura, så længe som din læge fortsætter med at ordinere det.

Hvis du har taget for mange Clopidogrel dura filmovertrukne tabletter

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

Hvis du har glemt at tage Clopidogrel dura

Hvis du har glemt en dosis af Clopidogrel dura, men kommer i tanke om det i løbet af 12 timer, skal du omgående tage tabletten og dernæst tage den næste tablet til sædvanlig tid.

Hvis du glemmer at tage en tablet i over 12 timer, skal du blot tage den næste enkeltdosis til sædvanlig tid. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte tablet.

Hvis du holder op med at tage Clopidogrel dura

Du må ikke stoppe behandlingen medmindre din læge fortæller dig, at du skal gøre det.

Kontakt din læge eller apoteket, før du holder op.

Spørg lægen eller på apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Kontakt din læge med det samme, hvis De oplever:

- feber, tegn på infektion eller udtalt træthed. Dette kan ske på grund af et sjældent fald i visse blodlegemer.
- tegn på leverproblemer såsom gulfarvning 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 ' Advarsler og forsigtighedsregler').
- hævelser i munden eller hudproblemer såsom udslæt og kløe, blærer på huden. Dette kan være tegn på en allergisk reaktion.

Den almindeligste bivirkning er blødning.

Blødning kan forekomme i form af blødninger fra mave eller tarm, blå mærker, usædvanlig blødning eller blodudtrædning under huden (hæmatom), næseblod, blod i urinen. I nogle enkelte tilfælde er der indberettet blødning i øjet, i hovedet, lungerne eller leddene.

Hvis du får langvarige blødninger, mens du tager Clopidogrel dura

Hvis du skærer dig eller kommer til skade, kan det tage lidt længere end normalt, før blødningen stopper. Dette skyldes måden din medicin virker på, da den forebygger blodets evne til at danne blodpropper. Ved mindre sår og skader, som hvis du f.eks. skærer dig under barbering, er dette som regel ikke noget problem. Hvis du er bekymret over din blødning, skal du omgående kontakte din læge (se afsnit 2 "Advarsler og forsigtighedsregler").

Øvrige bivirkninger omfatter

Almindelige bivirkninger (kan påvirke op til 1 ud af 10 patienter):
Diarré, mavesmerter fordøjelsesbesvær eller halsbrand.

Ikke almindelige bivirkninger (kan påvirke op til 1 ud af 100 patienter):

Hovedpine, mavesår, opkastninger, kvalme, forstoppelse, luft i maven eller tarmene, udslæt, kløe, svimmelhed, prikkende fornemmelse og følelsesløshed.

Sjældne bivirkninger (kan påvirke op til 1 ud af 1.000 patienter):

Svimmelhed (fornemmelse af at snurre rundt).

Meget sjældne bivirkninger (kan påvirke op til 1 ud af 10.000 patienter):

Gulsot; alvorlige mavesmerter med eller uden rygsmerter; feber, åndedrætsbesvær ind imellem i ledsaget af hoste; generelle allergiske reaktioner (f.eks. varmekølelse over hele kroppen med pludselig almen utilpashed og eventuel besvimelse); hævelse i munden; blærer på huden; hudallergi; betændelse i munden (stomatitis); blodtryksfald; forvirring; hallucinationer; ledsmerter; muskelsmerter; smagsforstyrrelser.

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

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Sundhedsstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt og lys.

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

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Clopidogrel dura 75 mg filmovertrukne tabletter indeholder:

Det aktive stof er clopidogrel. Hver filmovertrukken tablet indeholder 75 mg clopidogrel (som hydrochlorid).

De øvrige indholdsstoffer er:

- Tabletkernen: mikrokrySTALLinsk cellulose, vandfri kolloid silica, crospovidon (type A), macrogol 6000, hydrogeneret ricinusolie (se afsnit 2 "Clopidogrel dura indeholder hydrogeneret ricinusolie")
- Filmovertrækket: polyvinylalkohol, titandioxid (E171), rødt jernoxid (E172), gul jernoxid (E172), talcum og macrogol 3000.

Udseende og pakningsstørrelser

De filmovertrukne tabletter er lyserøde, runde og let hvælvede.

Æsker med 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90 og 100 filmovertrukne tabletter i blisterpakning.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Mylan dura GmbH, Wittichstraße 6, D-64295 Darmstadt, Tyskland

Fremstillere

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

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om Clopidogrel dura, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl

Tél/Tel: + 0032 2 658 61 00

Lietuva

Mylan SAS

Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

България

Mylan SAS

Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl

Tél/Tel: + 0032 2 658 61 00 (Belgium)

Ceská republika

MylanPharmaceuticals s.r.o.

Tel: +420 274 770 201

Magyarország

Mylan Kft

Tel: 36 1 8026993

Danmark

Mylan AB

Tel: + 46 8-555 227 50

Malta

George Borg Barthet Ltd

Tel: +356 21244205

Deutschland

Mylan dura GmbH

Tel: + 49-(0) 6151 9512 0

Nederland

Mylan B.V

Tel: + 31 (0)33 2997080

Eesti

Norge

Mylan AB

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Tlf: + 46 8-555 227 50 (Sverige)

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas EΠE
Τηλ: +30 210 9936410

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 24 18

España

Mylan Pharmaceuticals, S.L
tel: + 34 93 3786400

Polska

Mylan Sp.z.o.o
Tel: +48 22 5466400

France

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.
Phone: + 00351 21 412 7200

Hrvatska

Generics [UK] Ltd
Tel: +44 1707 853000

România

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Ireland

Mc Dermott Laboratories Ltd
Tel: + 1800 272 272
Allphar +353 1 4041600

Slovenija

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Ísland

Icepharma hf
Sími: + 354 540 8000

Slovenská republika

Mylan sr.o
Tel: +421 2 32 604 901

Italia

Mylan S.p.A
Tel: + +39/02-61246921

Suomi/Finland

Mylan OY
Puh/Tel: + 358 9-46 60 03

Κύπρος

Pharmaceutical Trading Co Ltd
Τηλ: +35 7 24656165

Sverige

Mylan AB
Tel: + 46 8-555 227 50

Latvija

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

United Kingdom

Generics [UK] Ltd
Tel: +44 1707 853000

Denne indlægsseddel blev senest ændret MM/ÅÅÅÅ

Du kan finde yderligere oplysninger om Clopidogrel dura på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.