

BILAG I
PRODUKTRESUME

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Clopidogrel HEXAL 75 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

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

Hjælpestoffer: Hver filmovertrukket 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 aterotrombotiske 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

Dosering

- Voksne og ældre

Clopidogrel bør gives som en enkelt daglig dosis på 75 mg.

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 mætningsdosis 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 mætningsdosis 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 mætningsdosis. Kombinationsterapi bør startes så tidligt som muligt og

Hvis en dosis glemmes:

- Mindre end 12 timer efter planlagt administration: patienten skal straks tage den glemte dosis og tage den næste dosis som planlagt.
 - Mere end 12 timer efter planlagt administration: patienten skal tage næste dosis som planlagt og ikke tage dobbelt dosis.
- Pædiatrisk population
Clopidogrel 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)

Administrationsveje

Oral anvendelse

Kan indtages med eller uden mad.

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 intrakraniell 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 nonsteroidale 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 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 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 letal tilstand, der kræver øjeblikkelig behandling, der omfatter plasmaferese.

Nyligt iskæmisk apopleksi

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

Cytochrom P450 2C19 (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).

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 HEXAL 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). 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.

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

Ud over ovenstående oplysninger om specifik lægemiddelinteraktion er der ikke udført interaktionsforsøg med clopidogrel og visse lægemidler, som almindeligvis gives til patienter med ateroskrotiske 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

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 modermælk hos mennesker. Dyreforsøg har vist, at clopidogrel udskilles i modermælken. Som forholdsregel bør amning ophøre under behandling med clopidogrel.

Fertilitet

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

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 ens for clopidogrel og 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.

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 de er. De mest alvorligste bivirkninger er anført først.

Systemorganklasse	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden
Blod og lymfesystem		Trombocytopeni, leukopeni, eosinofili	Neutropeni, inklusiv svær neutropeni	Trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP) (se afsnit 4.4), aplastisk anæmi, pancytopeni, agranulocytose, alvorlig trombocytopeni, granulocytopeni, anæmi
Immunsystemet				Serumsygdom, anafylaktiske reaktioner
Psykkiske forstyrrelser				Hallucinationer, konfusion
Nervesystemet		Intrakraniell blødning (nogle med <i>letal</i> udgang), hovedpine, paræstesi, svimmelhed		Smagsforstyrrelser
Øjne		Øjenblødning (konjunktival, økular, 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
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

Systemorganklasse	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden
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
Knogler, led, muskler og bindevæv				Muskuloskeletal blødning (blødudtrædning 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 trombocytal.		

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 trombocytaggregationen.

Clopidogrels aktive metabolit hæmmer selektivt bindingen af adenosindiphosphat (ADP) til dets trombocytreceptor P2Y₁₂ og den efterfølgende ADP-medierede aktivering af GβIIb-IIIa-komplekset, hvorved trombocytaggregationen hæmmes. Clopidogrel binder sig irreversibelt til trombocytternes ADP-receptor, hvorfor trombocytaggregationen hæmmes i resten af trombocytternes levetid (ca. 7-10 dage), og normal trombocytfunktion generhverves med den hastighed, hvormed trombocytterne omsættes. Den trombocytaggregation, 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 trombocytaggregation.

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), nylig apopleksi eller påvist perifer arteriel lidelse

CAPRIE-undersøgelsen omfattede 19.185 patienter med aterotrombose manifesteret ved nyligt myokardieinfarkt (<35 dage), nylig 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 førstfølgende 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 endepunkt viste ingen signifikant forskel mellem clopidogrel (5,8 %) og ASA (6,0 %).

I en delgruppeanalyse af inklusionsgrupperne (myokardieinfarkt, iskæmisk apopleksi 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 apopleksi (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 brystmerter eller symptomer der svarede til iskæmi. Patienterne skulle have enten EKG-forandringer, som var kompatible med ny iskæmi, eller forhøjede værdier af hjerteenzymer eller troponin I eller T på mindst 2 x øvre grænse for normalområdet. Patienterne blev randomiseret til clopidogrel (300 mg initial mætningsdosis 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 endepunkt [kardiovaskulært dødsfald, myokardieinfarkt eller apopleksi] 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 endepunkt) 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 endepunkt [kardiovaskulært dødsfald, myokardieinfarkt, apopleksi 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 daglig), 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 (fibrinspecifik: 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 hovedsagligt 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, apopleksi 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.

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 Plavix 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 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-isoenzymmer. 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 initial mætningsdosis på 300 mg clopidogrel, som den er efter fire dage med 75 mg vedligeholdelsesdosis. $C_{\max}$ opnås ca. 30-60 minutter efter 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 hos 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 test 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* metaboliseres. Hos *poor metaboliseres* var eksponeringen nedsat med 63-71 % sammenlignet med personer med *extensive* metabolisme. Ved 300 mg/75 mg dosisregimet var det trombocythæmmende respons nedsat hos personer med *poor* metabolisme 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 personer med *extensive* metabolisme og 37 % (24 timer) og 60 % (dag 5) hos personer med *intermediate* metabolisme. Når personer med *poor* metabolisme 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 personer med *poor* metabolisme, der fik 300 mg/75 mg-regimet, og svarede til IPA ved 300 mg/75 mg regimet hos de andre grupper af CYP2C19-metaboliseres. 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 personer med *intermediate* metabolisme og med 72 % hos personer med *poor* metabolisme. Ved sammenligning med personer med *extensive* metabolisme blev trombocythæmningen (5 μ M 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), TRITON-TIMI 38 (n=1.477) og ACTIVE-A (n=601) såvel som et antal publicerede kohortestudier.

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

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

I CURE, CLARITY, ACTIVE-A og et af kohortestudierne (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 personer med *poor* metabolisme.

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 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 enkeltdosering 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 enkeltdoser 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 trombocytaggregation 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 ungernes 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 Hjælpemidler

Tabletterne:

Makrogol 6000

Mikrokrystallinsk cellulose (E460)

Crospovidon type A

Ricinusolie, hydrogenet

Filmovertræk:

Makrogol 6000

Ethylcellulose (E462)

Titandioxid (E171)

6.2 Uforligheder

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/1/09/534/001 – 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**

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 markedsføringstilladelsen (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 HEXAL 75 mg filmovertukne 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 filmovertukne tabletter
28 filmovertukne tabletter
30 filmovertukne tabletter
50 filmovertukne tabletter
84 filmovertukne tabletter
90 filmovertukne tabletter
100 filmovertukne 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/1/09/534/001
EU/1/09/534/002
EU/1/09/534/003
EU/1/09/534/004
EU/1/09/534/005
EU/1/09/534/006
EU/1/09/534/007

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

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

Clopidogrel HEXAL 75 mg

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS

BLISTERKORT

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Clopidogrel HEXAL 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

B. INDLÆGSSEDDEL

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

Clopidogrel HEXAL 75 mg filmoverttrukne 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 HEXAL 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 HEXAL
3. Sådan skal De tage Clopidogrel HEXAL
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Yderligere oplysninger

1. VIRKNING OG ANVENDELSE

Clopidogrel HEXAL indeholder det aktive indholdsstof clopidogrel, som tilhører en gruppe medicin, der kaldes blodforyndende 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 HEXAL 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. apopleksi, hjerteanfald og død (aterotrombotiske hændelser).

De har fået recept på Clopidogrel HEXAL 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, apopleksi 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 HEXAL

Tag ikke Clopidogrel HEXAL:

- Hvis De er overfølsom (allergisk) over for clopidogrel eller et af de øvrige indholdsstoffer i Clopidogrel HEXAL.
- 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 HEXAL.

Vær ekstra forsigtig med at bruge Clopidogrel HEXAL:

- Hvis nogen af følgende situationer gælder for Dem, skal De oplyse det til Deres læge, før De tager Clopidogrel HEXAL: 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 apopleksi), inden for de seneste 7 dage
- De lider af en nyre- eller leversygdom

Mens De er i behandling med Clopidogrel HEXAL:

- Bør De fortælle Deres læge, at De er i behandling med Clopidogrel HEXAL 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 HEXAL 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 HEXAL 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 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 anden medicin mod blodpropper.

Hvis De har haft alvorlige smerter i brystet (hjertekrampe (ustabil angina pectoris) eller hjerteanfald), kan Deres læge ordinere Clopidogrel HEXAL i kombination med acetylsalicylsyre, som er et stof, der indgår i mange typer medicin til smertelindring og febersænkning. Lejlighedsvis brug af acetylsalicylsyre (højest 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 HEXAL sammen med mad og drikke

Clopidogrel HEXAL kan tages med eller uden mad.

Graviditet og amning

Det er bedst ikke at tage denne medicin 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 HEXAL. Hvis De bliver gravid, mens De tager Clopidogrel HEXAL, skal De omgående kontakte Deres læge, da det frarådes at tage Clopidogrel HEXAL under graviditet.

De må ikke amme, når De tager denne medicin.

Hvis De ammer eller planlægger at amme, skal De tale med Deres læge, før De tager denne medicin. Spørg Deres læge eller apoteket til råds inden De tager nogen form for medicin.

Trafik- og arbejdssikkerhed

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

Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i Clopidogrel HEXAL

Clopidogrel HEXAL indeholder hydrogeneret ricinusolie, der kan forårsage mavetilfælde eller diarré

3. SÅDAN SKAL DE TAGE CLOPIDOGREL HEXAL

Tag/brug altid Clopidogrel HEXAL 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 HEXAL på en gang (4 tabletter à 75 mg). Derefter er den normale dosis 1 tablet Clopidogrel HEXAL 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 HEXAL, så længe Deres læge udskriver det til Dem.

Hvis De har taget for meget Clopidogrel HEXAL

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

Hvis De har glemt at tage Clopidogrel HEXAL

Hvis De glemmer at tage en dosis Clopidogrel HEXAL 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 HEXAL

De må ikke ophøre med behandlingen, medmindre Deres læge fortæller Dem, at De skal gøre det. 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 HEXAL kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Hyppigheden af bivirkninger anført nedenfor er defineret ud fra følgende konvention:

- Meget almindelig (påvirker flere end 1 ud af 10 patienter)
- Almindelig (påvirker mellem 1 og 10 ud af 100 patienter)
- Ikke-almindelig (påvirker 1 til 10 ud af 1.000 patienter)
- Sjælden (påvirker 1 til 10 ud af 10.000 patienter)
- Meget sjælden (påvirker færre end 1 ud af 10.000 patienter)
- Ikke kendt (hyppigheden kan ikke fastlægges ud fra de tilgængelige data)

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 HEXAL')
- hævelser i munden eller hudproblemer såsom udslæt og kløe, blister på huden. Dette kan være tegn på en allergisk reaktion.

Den mest almindelige bivirkning 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 HEXAL. 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 HEXAL').

Øvrige bivirkninger ved Clopidogrel HEXAL:

- 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 HEXAL efter den udløbsdato, som er angivet på æsken og blisterpakningen. Udløbsdatoen (Exp) er den sidste dag i den nævnte måned.

Brug ikke Clopidogrel HEXAL 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 HEXAL 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 HEXAL 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 du vil have yderligere oplysninger om {navn}, skal De du henvende dig til den lokale repræsentant:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

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

Lietuva

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

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