

BILAG I
PRODUKTRESUME

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Clopidogrel Teva B.V. 75 mg filmovertukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertukket tablet indeholder 75 mg clopidogrel (som hydrobromid).
Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:
Hver tablet indeholder 62,16 mg lactosemonohydrat og 10 mg hydrogeneret ricinusolie.
Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertukket tablet.
Lyserøde til pink kapselformede filmovertukne tabletter med "C75" præget på den ene side og ingenting på den anden side.

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 slagtilfælde (fra 7 dage, men ikke over 6 måneder) eller påviste perifere kredslebsforstyrrelser.
- Voksne 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.

Forebyggelse af aterotrombotiske og tromboemboliske hændelser ved atrieflimren

Hos voksne patienter med atrieflimren, der har mindst én risikofaktor for vaskulære hændelser, og som ikke kan tage vitamin K-antagonist (VKA)-behandling, og som har en lav blødningsrisiko, er clopidogrel i kombination med ASA indiceret til forebyggelse af aterotrombotiske og tromboemboliske hændelser inklusive apopleksi.

For yderligere oplysninger henvises til pkt. 5.1.

4.2 Dosering og administration

Dosering

- Voksne og ældre personer
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 stabiliseringsdosis på 300 mg, hvorefter behandlingen består af 75 mg en gang daglig (sammen med acetylsalicylsyre (ASA) 75 mg - 325 mg/dag). Da større doser af ASA har været forbundet med en

øget blødningsrisiko, bør dosering af ASA ikke overstige 100 mg. Den optimale varighed af behandlingen er ikke endeligt fastslået. Kliniske forsøgsdata understøtter anvendelse i op til 12 måneder, og det største udbytte blev set efter 3 måneder (se pkt. 5.1).

- Akut myokardieinfarkt med elevation af ST-segmentet: Behandling med clopidogrel bør bestå af en daglig dosering på 75 mg, indledt med en stabiliseringsdosis på 300 mg i kombination med ASA og med eller uden trombolytika. Patienter, der er ældre end 75 år, bør ikke indlede behandlingen med clopidogrel med en stabiliseringsdosis. Kombinationsterapi bør startes så tidligt som muligt og fortsættes i mindst 4 uger efter symptomerne viser sig. Fordelene ved kombinationsbehandlingen med clopidogrel og ASA ud over 4 uger er ikke blevet undersøgt i denne sammensætning (se pkt. 5.1).

Hos patienter med atrieflimren bør clopidogrel gives som en enkelt daglig dosis på 75 mg. ASA-behandling (75-100 mg daglig) bør initieres og fortsættes i kombination med clopidogrel (se pkt. 5.1).

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 terapeutisk erfaring med behandling af patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4).

- Nedsat leverfunktion

Terapeutisk erfaring med behandling af patienter med moderate leversygdomme, der kan have blødningstendens, er begrænset (se pkt. 4.4).

Administration

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 anført i pkt. 2 eller pkt. 6.1
- 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 eller selektive serotoninoptagelseshæmmere (SSRI'er). 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 patienterne informere deres 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 fatal 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 slagtilfælde

På grund af manglende data kan clopidogrel ikke anbefales til akut iskæmisk slagtilfælde inden for 7 dage efter akut 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 (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 terapeutisk 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 behandling af patienter med moderat leversygdom, som kan have blødningstendens. Clopidogrel skal derfor anvendes med forsigtighed til disse patienter (se pkt. 4.2).

Hjælpestoffer

Clopidogrel Teva Pharma B.V. indeholder laktose. Patienter med sjældne arvelige problemer med galactoseintolerans, Lapp lactase deficiency eller glucose- og/eller galactosemalabsorption, bør ikke anvende dette lægemiddel.

Dette lægemiddel indeholder hydrogeneret ricinusolie, som 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

Glykoprotein IIb/IIIa-hæmmere: Clopidogrel skal anvendes med forsigtighed til patienter, der 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 på 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 studie 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).

Nonsteroidale antiinflammatoriske stoffer (NSAID'er): I et klinisk studie foretaget på raske forsøgspersoner øgede den samtidige administration af clopidogrel og naproxen okkult gastrointestinalt blødtab. Imidlertid er det på grund af manglen på interaktionsstudie med andre NSAID'er ikke umiddelbart klart, om der er øget risiko for gastrointestinale blødninger med alle NSAID-præparater. Derfor bør samtidig administration af NSAID'er inklusive cox-2-hæmmere og clopidogrel foregå med forsigtighed (se pkt. 4.4).

SSRI'er: Da SSRI'er påvirker trombocytaktiveringen og øger risikoen for blødning, skal samtidig administration af SSRI'er og clopidogrel ske med forsigtighed.

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 og nedsat klinisk virkning. 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 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 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 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.

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 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 human mælk. Dyrestudier har vist, at clopidogrel udskilles i mælk. Som forholdsregel bør amning ophøre under behandling med Clopidogrel Teva B.V.

Fertilitet

I dyreforsøg blev det ikke vist, at Clopidogrel ændrer 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 sikkerhedsprofilen

Clopidogrel er blevet evalueret sikkerhedsmæssigt hos mere end 44.000 patienter, der har deltaget i kliniske studier, inklusive over 12.000 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- COMMIT og ACTIVE-A-undersøgelserne beskrives nedenfor. Ud over erfaringerne fra de kliniske studier, er der spontant blevet rapporteret bivirkninger.

Blødning er den mest almindelige 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 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.

I ACTIVE-A-studiet var antallet af større blødninger større i clopidogrel + ASA-gruppen end i placebo + ASA-gruppen (6,7% versus 4,3%). Større blødning var i begge grupper primært af ekstrakranial oprindelse (5,3% i clopidogrel + ASA-gruppen, 3,5% i placebo + ASA-gruppen), hovedsageligt fra mave-tarmkanalen (3,5% versus 1,8%). Der var flere intrakranielle blødninger i clopidogrel + ASA-gruppen sammenlignet med placebo + ASA-gruppen (1,4% versus 0,8%, henholdsvis). Der var ingen statistisk signifikant forskel i antallet af letale blødninger (1,1% i clopidogrel + ASA-gruppen og 0,7% i placebo + ASA-gruppen) og hæmoragisk apopleksi (henholdsvis 0,8% og 0,6%) mellem grupperne.

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 ($\geq 1/1000$ 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). Inden for hver gruppe af bivirkninger med samme frekvens er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige bivirkningerne er. De mest alvorlige er anført først.

Systemorgan- klasse	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden, ikke kendt
Blod og lymfesystem		Trombocytopeni, leukopeni, eosinofili	Neutropeni, inklusive svær neutropeni	Trombotisk trombocytopeni sk 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		Intrakraniel blødning (nogle med fatal udgang), hovedpine, paræstesi, svimmelhed		Smags- forstyrrelser
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

Systemorgan- klasse	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden, ikke kendt
Mave-tarm- kanalen	Gastrointestinal blødning, diarré, mavesmerter, dyspepsi	Mavesår og duodenalt ulcus gastritis, opkastning, kvalme, forstoppelse, flatulens	Retroperitoneal blødning	Gastrointestinal og retroperitoneal blødning med fatalt udfald, bugspytkirtel- betændelse, colitis (inklusive ulcerosa eller lymfocytisk colitis), stomatitis
Lever og galdeveje				Akut leversvigt, hepatitis, unormal leverfunktionste st
Hud og subkutane væv	Blå mærker	Udslæt, kløe, hudblødning (purpura)		Bulløs dermatitis (toksisk epidermal nekrolyse, Stevens Johnson Syndrom, erythema multiforme), angioødem, , lægemiddelindu ceret overfølsomheds syndrom, medikamentelt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), erytematøst eller eksfoliativt udslæt, urticaria, eksem, lichen planus
Knogler, led, muskler og bindevæv				Musculoskeletal blødning (blodudtrædnin g i led), artrit, arthralgi, muskelsmerter
Nyrer og urinveje		Blod i urinen		Glomerulonefrit , forhøjet blodkreatinin
Almene symptomer og	Blødning ved injektionssteder			Feber

Systemorgan- klasse	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden, ikke kendt
reaktioner på administrations- stedet				
Undersøgelser		Forlænget blødningstid, fald i neutrofil, fald i trombocytal		

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

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede 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 effekten af clopidogrel.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

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

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 trombocytreceptor P2Y₁₂ og den efterfølgende ADP-medierede aktivering af GPIIb-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 trombocyttaktiveringen, 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.

Farmakodynamisk virkning

Gentagne doser på 75 mg/dag hæmmede i væsentlig grad den trombocytaggregation 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 %. Trombocytaggregation 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 5 dobbeltblindede studier, der omfattede mere end 88.000 patienter i CAPRIE-studiet, hvor clopidogrel sammenlignes med ASA, og CURE-, CLARITY- COMMIT- og ACTIVE-A-studierne, hvor clopidogrel sammenlignes med placebo, og hvor begge lægemidler gives i kombination med ASA og anden standardterapi.

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

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

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

I en delgruppeanalyse af inklusionsgrupperne (myokardieinfarkt, iskæmisk slagtilfælde og PAD) syntes udbyttet at være størst (dvs. den opnåede statistisk signifikans ved $p=0,003$) hos patienter, som indgik på grund af PAD (især de patienter, som tidligere også havde haft et myokardieinfarkt) (RRR=23,7 %, CI: 8,9 til 36,2) og mindst (afveg ikke signifikant fra ASA) hos patienter med slagtilfælde (RRR=7,3 %, CI: -5,7 til 18,7 [$p=0,258$]). Hos de patienter, som alene indgik i 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.

Akut koronar syndrom

CURE-forsøget 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 stabiliseringsdosis efterfulgt af 75 mg/dag, N=6.259) eller placebo (N=6.303), begge i kombination med ASA (75-325 mg en gang daglig) samt anden standardbehandling. Patienterne var i behandling i op til 1 år. I CURE blev 823 (6,6 %) patienter samtidig behandlet med GPIIb/IIIa-hæmmere. Heparin blev givet til over 90 % af patienterne, og den relative blødningsforekomst i clopidogrel- og placebogruppen blev ikke signifikant påvirket af den ledsagende heparinbehandling.

Antallet af patienter, som oplevede det primære endpoint [kardiovaskulært dødsfald, myokardieinfarkt eller slagtilfælde] var 582 (9,3 %) i clopidogrelgruppen og 719 (11,4 %) i placebogruppen, hvilket giver en relativ risikoreduktion på 20 % (95 % CI: 10 %-28 %; $p=0,00009$) for clopidogrelgruppen (en relativ risikoreduktion på 17 %, når patienterne fik konservativ behandling, 29 %, når de fik perkutan transluminal koronar angioplasti (PTCA) med eller uden stent, og 10 %, når de fik koronar bypassoperation (CABG)). Nye kardiovaskulære hændelser (primært endpoint) blev forebygget med

relative risikoreduktioner på 22 % (CI: 8,6, 33,4) 32 % (CI: 12,8, 46,4), 4 % (CI: -26,9, 26,7), 6 % (CI: -33,5, 34,3) og 14 % (CI: -31,6, 44,2), i løbet af studiets intervaller på henholdsvis 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 og 9-12 måneder. Efter 3 måneders behandling blev den observerede fordel således ikke yderligere forbedret i clopidogrel+ASA-gruppen, hvorimod der stadig forelå en blødningsrisiko (se pkt. 4.4).

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

Antallet af patienter, som oplevede det primære endpoint [kardiovaskulært dødsfald, myokardieinfarkt, slagtilfælde eller refraktær iskæmi] var 1035 (16,5 %) i clopidogrelgruppen og 1187 (18,8 %) i placebogruppen, hvilket giver en relativ risikoreduktion på 14 % (95 % CI: 6 % - 21 %; $p=0,0005$) 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 2172 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, slagtilfælde) og desuden en signifikant RRR på 23,9 % med hensyn til andet primært endepunkt (CV-død, MI, slagtilfælde 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/EMWH, 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-segmentelevation blev sikkerheden ved og effekten af clopidogrel vurderet i 2 randomiserede, placebo-kontrollerede, dobbeltblindede undersøgelser kaldet CLARITY og COMMIT.

CLARITY-studiet inkluderede 3491 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, $n=1752$) eller placebo ($n=1739$) begge i kombination med ASA (150 - 325 mg som loading dose, herefter 75 - 162 mg dagligt), et fibrinolytisk middel samt heparin, når det var hensigtsmæssigt. Patienterne blev fulgt i 30 dage. Det primære endepunkt var forekomsten af en kombination af okkluderede arterier, der var relateret til infarkt på angiogrammet før patienten blev udskrevet, dødsfald, eller ved gentaget MI før koronarangiografi. For de patienter der ikke gennemgik angiografi, var det primære endepunkt død, gentaget myokardieinfarkt ved dag 8 eller ved udskrivelse fra hospitalet. Patientpopulationen bestod af 19,7 % kvinder og 29,2 % af patienterne var ≥ 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 clopidogrelgruppen og 21,7 % i placebogruppen opnåede det primære endepunkt, hvilket viste en absolut reduktion på 6,7 % og en oddsreduktion på 36 % til fordel for clopidogrel (95 % CI: 24, 47 %; $p<0,001$), der hovedsageligt var relateret til en reduktion af infarkt-relaterede okkluderede arterier. Denne fordel var konsekvent blandt alle præspecificerede undergrupper, hvor der både blev taget hensyn til patientens alder, køn, hvor infarkt var 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 (75mg/dag, n=22.961) eller placebo (n = 22.891), i kombination med ASA (162 mg/dag) i 28 dage eller indtil udskrivelse fra hospitalet. Det primære endepunkt var død uanset årsag og den første forekomst af re-infarkt, slagtilfælde eller død. Populationen inkluderede 27,8 % kvinder, 58,4 % patienter ≥ 60 år (26 % ≥ 70 år) og 54,5 % patienter, der fik fibrinolytika.

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

Atrieflimren

ACTIVE-W- og ACTIVE-A-studierne, der er separate studier i ACTIVE-programmet, inkluderede patienter med atrieflimren (AF), der havde mindst én risikofaktor for vaskulære hændelser. Baseret på indrulleringskriterier indrullerede læger patienter i ACTIVE-W, hvis de var kandidater til behandling med vitamin K-antagonist (VKA) (såsom warfarin). ACTIVE-A studiet inkluderede patienter, som ikke kunne behandles med VKA, fordi de ikke var i stand til eller uvillige til at få behandlingen.

ACTIVE-W-studiet viste, at antikoagulansbehandling med vitamin K-antagonister var mere effektiv end med clopidogrel og ASA.

ACTIVE-A-studiet ($N = 7.554$) var et multicenter, randomiseret, dobbeltblindt, placebokontrolleret studie, som sammenlignede clopidogrel 75 mg / dag + ASA ($N = 3.772$) med placebo + ASA ($N = 3.782$). Den anbefalede ASA-dosis var 75 til 100 mg / dag. Patienterne blev behandlet i op til 5 år.

Patienter randomiseret i ACTIVE-programmet var dem, der blev præsenteret med dokumenteret AF, dvs. enten permanent AF eller mindst 2 episoder med intermitterende AF inden for de seneste 6 måneder, og som havde mindst én af følgende risikofaktorer: alder ≥ 75 år eller alder 55 til 74 år og enten behandlingskrævende diabetes mellitus eller dokumenteret tidligere MI eller dokumenteret koronararteriesygdom; behandlingskrævende systemisk hypertension; apopleksi, transitorisk cerebral iskæmi (TCI), eller non-CNS systemisk emboli i anamnesen; venstre ventrikel dysfunktion med venstre ventrikel uddrivningsfraktion $<45\%$ eller dokumenteret perifer vaskulær sygdom. Den gennemsnitlige CHADS₂ score var 2,0 (interval 0-6).

Udelukkelseskriteriet var hovedsageligt patienter med følgende sygdomme; dokumenteret peptisk ulcus inden for de sidste 6 måneder, intracerebral blødning i anamnesen, signifikant trombocytopeni (trombocyt $<50 \times 10^9 / l$), behov for clopidogrel eller orale antikoagulantia (OAK), eller intolerance over for clopidogrel eller acetylsalicylsyre.

73% af de inkluderede patienter i ACTIVE-A-studiet kunne ikke tage VKA på grund af en lægelig vurdering manglende evne til at overholde INR (international normaliseret ratio)-monitorering, disposition for fald eller hovedtraume eller en specifik risiko for blødning. For 26% af patienterne var lægens beslutning baseret på patientens modvilje mod at tage VKA.

Patientpopulationen inkluderede 41,8% kvinder. Gennemsnitligsalderen var 71 år, 41,6% af patienterne var ≥ 75 år. I alt fik 23,0% af patienterne antiarytmika, 52,1% betablokkere, 54,6% ACE-hæmmere og 25,4% statiner.

Antallet af patienter, der nåede det primære endepunkt (tid til første forekomst af apopleksi, MI, non-CNS systemisk emboli eller vaskulær død) var 832 (22,1%) i gruppen behandlet med clopidogrel + ASA og 924 (24,4%) i placebo + ASA-gruppen (relativ risikoreduktion 11,1%; 95% CI 2,4% til 19,1%, $p = 0,013$). Dette var primært på grund af en stor reduktion i forekomsten af apopleksi. Apopleksi optrådte hos 296 (7,8%) af de patienter, der fik clopidogrel + ASA, og hos 408 (10,8%) af

de patienter, der fik placebo + ASA (relativ risikoreduktion 28,4%; 95% CI, 16,8% til 38,3%, $p = 0,00001$)

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, dobbelblindt, 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. stadiet-kirurgi. Den gennemsnitlige tid fra anlæggelse af palliativ shunt til første administration af studielægemidlet 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 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-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 et interval på 120 timer efter dosering. Efter en enkelt dosering på 75 mg har clopidogrel en halveringstid på ca. 6 timer. Halveringstiden for elimination af den cirkulerende (inaktive) hovedmetabolit var 8 timer efter en enkelt og efter gentagen administration.

Farmakogenetik

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* trombocytaggregationsundersøgelser, 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 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 metabolisers*. Hos *poor metabolisers* var eksponeringen nedsat med 63-71 % sammenlignet med *extensive metabolisers*. Ved 300 mg/75 mg dosisregimet var det trombocythæmmende respons nedsat hos *poor metabolisers* 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 metabolisers* og 37 % (24 timer) og 60 % (dag 5) hos *intermediate metabolisers*. 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 *poor metabolisers*, der fik 300 mg/75 mg-regimet, og svarede til IPA ved 300 mg/75 mg regimet hos de andre grupper af CYP2C19-metabolisers. 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), 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 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 personer med *extensive metabolisers*.

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 med *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 trombocyttaggregation var 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 trombocyttaggregation 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 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:

Lactosemonohydrat
Mikrokrystallinsk cellulose
Hydroxypropylcellulose (E463)
Crospovidon (Type A)
Hydrogeneret ricinusolie
Natriumlaurylsulfat

Filmovertræk:

Lactosemonohydrat
Hypromellose (E464)
Titandioxid (E171)
Macrogol 4000
Jernoxid, rød (E172)
Jernoxid, gul (E172)
Indigocarmin aluminium lake (E132)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

24 måneder

Kemisk og fysisk stabilitet under brug for formuleringen i HDPE-flaske er påvist for:

- Flasker med 30 tabletter: 30 dage
- Flasker med 100 tabletter: 100 dage

Eventuelt resterende tabletter skal kasseres efter denne periode.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Opbevares i original emballage for at beskytte mod lys.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Perforerede aluminium-aluminium-enhedsdosisblister, hvor folien kan trækkes af, perforerede aluminium-aluminium-enhedsdosisblister og HDPE-flasker med polypropylenlåg eller børnesikrede polypropylenlåg og silicagel som tørremiddel.

- De perforerede blister, hvor folien kan trækkes af, indeholder 14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 eller 100x1 filmovertrukket tablet.
- De perforerede blister indeholder 14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 eller 100x1 filmovertrukket tablet.
- Flaskerne indeholder 30 eller 100 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/10/649/001-016

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

16.06.2011

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

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

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

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 fremstillerne ansvarlige for batchfrigivelse

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
HU-4042 Debrecen
Ungarn

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

TEVA Santé SA
Rue Bellocier
89107 Sens
Frankrig

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

- **Risikostyringsprogram.**

Ikke relevant.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE med blistere, hvor folien kan trækkes af (14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 eller 100x1 filmovertrukket tablet)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg filmovertrukne tabletter
clopidogrel

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 75 mg clopidogrel (som hydrobromid)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også lactose og hydrogenet ricinusolie. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

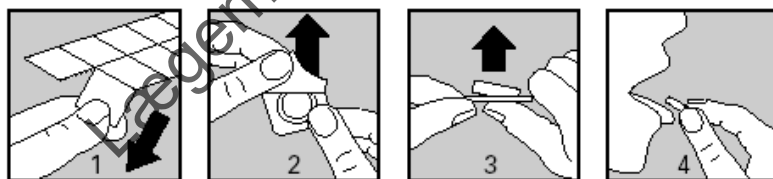
4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14x1 filmovertrukket tablet
28x1 filmovertrukket tablet
30x1 filmovertrukket tablet
50x1 filmovertrukket tablet
84x1 filmovertrukket tablet
90x1 filmovertrukket tablet
100x1 filmovertrukket tablet

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.



1. Adskil en enkelt blisterlomme fra resten af blisterkortet ved forsigtigt at rive langs perforeringen omkring den
2. Træk forsigtigt bagsiden af
3. Tryk tabletten ud
4. Put tabletten i munden og synk den med vand eller en anden væske

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

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.
Opbevares i original emballage for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER (14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 eller 100x1 filmovertrukket tablet)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg filmovertrukne tabletter
clopidogrel

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Teva Pharma B.V.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE med blistere (14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 eller 100x1 filmoverttrukket tablet)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg filmoverttrukne tabletter
clopidogrel

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmoverttrukket tablet indeholder 75 mg clopidogrel (som hydrobromid)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også lactose og hydrogeneret ricinusolie. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

14x1 filmoverttrukket tablet
28x1 filmoverttrukket tablet
30x1 filmoverttrukket tablet
50x1 filmoverttrukket tablet
84x1 filmoverttrukket tablet
90x1 filmoverttrukket tablet
100x1 filmoverttrukket tablet

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**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

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.
Opbevares i original emballage for at beskytte mod lys.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER (14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 eller 100x1 filmovertrukket tablet)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg filmovertrukne tabletter
clopidogrel

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Teva Pharma B.V.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE med flasker (30 eller 100 filmovertrukne tabletter)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg filmovertrukne tabletter
clopidogrel

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 75 mg clopidogrel (som hydrobromid)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også lactose og hydrogenet ricinusolie. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmovertrukne tabletter
100 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP:

30 tabletter i HDPE-flaske:
Skal kasseres 30 dage efter åbning

100 tabletter i HDPE-flaske:
Skal kasseres 100 dage efter åbning

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.
Opbevares i original emballage for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRILLESKRIFT**

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET PÅ FLASKE (30 eller 100 filmovertrukne tabletter)

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg filmovertrukne tabletter
clopidogrel
oral anvendelse

2. ANVENDELSESMÅDE

Læs indlægssedlen inden brug.

3. UDLØBSDATO

EXP

30 tabletter i HDPE-flaske:
Skal kasseres 30 dage efter åbning

100 tabletter i HDPE-flaske:
Skal kasseres 100 dage efter åbning

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

30 filmovertrukne tabletter
100 filmovertrukne tabletter

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

Indlægsseddel: Information til brugeren

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg filmovertrukne tabletter clopidogrel

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

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Clopidogrel Teva Pharma B.V. til dig personligt. Lad derfor være med at give det 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 du vide, før du begynder at tage Clopidogrel Teva Pharma B.V.
3. Sådan skal du tage Clopidogrel Teva Pharma B.V.
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Clopidogrel Teva Pharma B.V. indeholder clopidogrel og tilhører en lægemiddelgruppe, der kaldes blodfortyndende medicin. Det virker ved at forhindre at visse partikler i dit blod ("blodplader") klumper sig sammen og danner blodpropper, som kan blokere blodløbet til vigtige dele af din krop, herunder dit hjerte og din hjerne.

Hvis du lider af åreforkalkning ("aterosklerose"), er der en øget risiko for, at der dannes blodpropper i dine blodårer. Clopidogrel Teva Pharma B.V. tages af voksne og nedsætter risikoen for dannelse af blodpropper, som igen nedsætter risikoen for alvorlige hændelser, såsom hjerteanfald og slagtilfælde.

Du har fået recept på Clopidogrel Teva Pharma B.V. fordi:

- du lider af åreforkalkning og for nylig har haft et hjerteanfald, slagtilfælde eller har en sygdom, der kaldes "perifer arteriesygdom" (sygdom i blodkarrene med undtagelse af dem i hjernen og hjertet).
- du har haft en alvorlig form for smerter i brystet, som kaldes hjertekrampe (ustabil angina pectoris) eller et hjerteanfald (myokardieinfarkt). Til behandling af denne tilstand kan din læge have indsat en stent i den blokerede eller forsnævrede arterie for at genoprette en effektiv blodgennemstrømning. Du bør også få acetylsalicylsyre (et stof, som anvendes til at afhjælpe smerter og sænke feber såvel som til at forebygge dannelse af blodpropper).
- du har uregelmæssig hjerterytme (en sygdom kaldet "atrieflimren") og ikke må tage medicin kendt som orale antikoagulantia (vitamin K-antagonister), der kan forebygge dannelsen af nye blodpropper og forhindre eksisterende blodpropper i at vokse. Du bør være blevet informeret om, at "orale antikoagulantia" er mere effektive mod denne sygdom end acetylsalicylsyre eller kombinationen af Clopidogrel Teva Pharma B.V. og acetylsalicylsyre. Din læge bør have udskrevet Clopidogrel Teva Pharma B.V. plus acetylsalicylsyre, hvis du ikke må tage "orale antikoagulantia", og du ikke har risiko for alvorlig blødning.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Clopidogrel Teva Pharma B.V.

Tag ikke Clopidogrel Teva Pharma B.V.

- hvis du er allergisk over for clopidogrel eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (se afsnit 6).
- hvis du lider af alvorlig leversygdom.
- hvis du lider af en anden sygdom, der forårsager blødning, såsom et mavesår eller blødning i hjernen.

Hvis du mener, at ovenstående gælder for dig, eller hvis du overhovedet er i tvivl, skal du kontakte din læge, inden du tager Clopidogrel Teva Pharma B.V.

Advarsler og forsigtighedsregler

Fortæl det til din læge inden du begynder at tage denne medicin, hvis:

- hvis du har risiko for blødninger f.eks. på grund af:
 - en nylig alvorlig kvæstelse
 - et nyligt kirurgisk indgreb eller et planlagt kirurgisk indgreb (gælder også tandoperationer)
 - en blødningslidelse, der giver dig tendens til indre blødning (blødning inde i kroppen)
 - en medicinsk lidelse, der medfører risiko for indre blødninger (såsom et mavesår eller sår i øjet)
- hvis du har haft en blodprop i en åre (arterie) i hjernen (iskæmisk slagtilfælde) inden for de seneste syv dage.
- hvis du lider af 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 er i behandling med Clopidogrel Teva Pharma B.V.:

- skal du fortælle din læge, hvis du skal have foretaget en planlagt operation (også hos tandlægen)
- skal du også fortælle det til din læge med det samme, hvis du udvikler en medicinsk tilstand (kendt som trombotisk trombocytopenisk purpura), der giver ændret adfærd, hovedpine, koma, synsforstyrrelser, anfald, nyresvigt, feber, ekstrem træthed, svaghed eller blødning i mave, tarm eller huden (herunder små røde prikker eller store områder med blå mærker) (se pkt. 4 "Bivirkninger")
- kan det tage lidt længere end normalt, før blødningen stopper, hvis du skærer dig eller kommer til skade. Dette skyldes medicinens virkemåde, da den forhindrer blodet i at størkne. 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 pkt. 4 "Bivirkninger")
- kan din læge bede om blodprøver

Børn og unge

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

Brug af anden medicin sammen med Clopidogrel Teva Pharma B.V.

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nyligt. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept. Visse andre lægemidler kan påvirke brugen af Clopidogrel Teva Pharma B.V. eller omvendt.

Fortæl det til din læge, hvis du bruger eller har brugt noget af følgende medicin:

- orale antikoagulantia (medicin der tages gennem munden til forebyggelse af blodpropper), såsom warfarin. Anvendelse heraf sammen med Clopidogrel Teva Pharma B.V. anbefales ikke.
- glycoprotein IIb/IIIa-hæmmere (medicin til forebyggelse af blodpropper), f.eks. abciximab, eptifibatid eller tirofiban.
- heparin (medicin, der bruges til at forebygge dannelse af blodpropper).
- medicin, der bruges til at opløse blodpropper (f.eks. alteplase og streptokinase).

- non-steroide antiinflammatorisk medicin (NSAID'er) (anvendes til behandling af smertefulde inflammatoriske tilstande i led eller muskler). F.eks. ibuprofen, diclofenac og meloxicam.
- omeprazol, esomeprazol eller cimetidin til behandling af for meget mavesyre
- fluconazol, voriconazol, ciprofloxacin eller chloramphenicol, der anvendes til behandling af bakterie- og svampeinfektioner.
- carbamazepin eller oxcarbazepin, medicin der anvendes mod bestemte former for epilepsi.
- ticlopidin, der er anden medicin mod blodpropper.
- selektive serotoninoptagelseshæmmere (inklusive, men ikke begrænset til fluoxetin eller fluvoxamin), medicin der normalt anvendes mod depression
- moclobemid, medicin mod depression.

Hvis du har haft alvorlige smerter i brystet (hjertekrampe (ustabil angina pectoris) eller hjerteanfald), kan din læge ordinere Clopidogrel Teva Pharma B.V. 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 din læge.

Brug af Clopidogrel Teva Pharma B.V. sammen med mad og drikke

Clopidogrel Teva Pharma B.V. kan tages med eller uden mad.

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 Teva Pharma B.V. Hvis du bliver gravid, mens du tager Clopidogrel Teva Pharma B.V., skal du omgående kontakte din læge, da det frarådes at tage Clopidogrel Teva Pharma B.V., 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. Spørg din læge eller apoteket til råds, inden du tager nogen form for medicin.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Det er usandsynligt, at Clopidogrel Teva Pharma B.V. vil påvirke din evne til at køre eller betjene maskiner.

Clopidogrel Teva Pharma B.V. indeholder lactose:

Kontakt lægen, før du tager denne medicin, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter

Clopidogrel Teva Pharma B.V. indeholder hydrogeneret ricinusolie. Dette kan forårsage mavetilfælde og diarré.

3. Sådan skal du tage Clopidogrel Teva Pharma B.V.

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

Den anbefalede dosis er én 75 mg tablet pr. dag, som skal synkes med vand eller en anden væske. Medicinen tages regelmæssigt og på samme tid hver dag. Du kan tage den med eller uden mad.

Hvis du desuden har haft alvorlige bryst smerter (hjertekrampe (ustabil angina) eller hjertetilfælde), vil din læge måske indlede behandlingen ved at give dig 300 mg Clopidogrel Teva Pharma B.V. på en gang (4 tabletter a 75 mg). Derefter er den anbefalede dosis 1 tablet Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg daglig.

Du skal fortsætte med at tage Clopidogrel Teva Pharma B.V., så længe din læge udskriver det til dig.

Hvis du har taget for mange Clopidogrel Teva Pharma B.V.

Kontakt straks lægen eller skadestuen, hvis du (eller en anden) har taget flere Clopidogrel Teva Pharma B.V.-tabletter på en gang, eller hvis du tror, at et barn har indtaget nogen af tabletterne. En overdosis vil sandsynligvis medføre en øget blødningsrisiko. Medbring denne indlægsseddel, eventuelt resterende tabletter samt beholderen til hospitalet eller lægen, så de kan se hvilke tabletter, der blev indtaget.

Hvis du har glemt at tage Clopidogrel Teva Pharma B.V.

Hvis du glemmer at tage en dosis Clopidogrel Teva Pharma B.V. til sædvanlig tid, 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 dosis Clopidogrel Teva Pharma B.V., men ikke husker det inden for 12 timer efter den glemte dosis, skal du springe den glemte dosis over og tage den næste tablet til sædvanlig tid. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte tablet.

Hvis du holder op med at tage Clopidogrel Teva Pharma B.V.

Du må ikke stoppe med at tage Clopidogrel Teva Pharma B.V. uden først at tale med din læge om det.

Spørg lægen eller 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.

Nogle af bivirkningerne kan være alvorlige. Hvis du lider af nogen af de følgende symptomer, skal du straks kontakte din læge:

- feber, tegn på infektion (f.eks. ondt i halsen), bleg hud eller ekstrem træthed. Dette kan skyldes, at niveauet af nogle blodlegemer er blevet for lavt
- ændret adfærd, hovedpine, koma, synsforstyrrelser, anfald, nyresvigt, feber, ekstrem træthed, svaghed eller blødning i mave, tarm eller hud (herunder små røde prikker eller store områder med blå mærker). Dette kan være tegn på, at du lider af en alvorlig tilstand, der kaldes trombotisk trombocytisk purpura (en sjælden lidelse, der påvirker blodets evne til at størkne, hvilket forårsager, at der dannes flere blodpropper rundt omkring i kroppen)
- tegn på leverproblemer, såsom gulfarvning af huden og det hvide i øjnene (gulsot), uanset om det er relateret til blødning, som forekommer under huden som små røde prikker og/eller forvirring (se afsnit 2 "Advarsler og forsigtighedsregler")
- hævelser i munden eller hudlidelser, såsom udslæt, kløe og blærer på huden. Dette kan være tegn på en overfølsomhedsreaktion (allergisk reaktion)

Blødning

Den almindeligste bivirkning (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 100 behandlede), indberettet for medicin indeholdende clopidogrel, er blødning. Blødninger kan forekomme som blødninger i mave eller tarm, blå mærker, hæmatom (usædvanlig blødning eller blodudtrædning under huden), næseblod eller blod i urinen. I nogle enkelte tilfælde er der indberettet blødning i øjne, hoved, underliv, lunger eller led.

Hvis du skærer dig eller kommer til skade, kan det tage lidt længere end normalt, før blødningen stopper. Dette skyldes medicinens virkemåde. Ved mindre sår og skader (hvis du f.eks. skærer dig under barbering), er dette som regel ikke noget problem. Hvis du er bekymret over din blødning, hvis blødningen bliver alvorlig, eller hvis du oplever uventet blødning fra usædvanlige kropsdele, skal du omgående kontakte din læge (se afsnit 2 "Advarsler og forsigtighedsregler").

De følgende bivirkninger er blevet indberettet.

Almindelige bivirkninger (kan påvirke op til 1 ud af 10 patienter):

- Blå mærker, hæmatom (usædvanlig blødning under huden), næseblod, blødning i mave eller tarm, øget blødning på stedet for et stiksår
- Diarré, mavesmerter, fordøjelsesbesvær eller halsbrand.

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

- Hovedpine og svimmelhed
- Langvarig blødning, blødning i hovedet, blødning i øjet, blod i urinen og/eller purpura (røde prikker på huden, der skyldes blødning under huden)
- Udslæt, kløe, unormale følelser
- Sår i maven og tyndtarmen, kvalme, opkastning, forstoppelse, flatulens (luft i maven) og betændelse i maven, der fører til kvalme, appetitløshed og ubehag efter spisning
- Reduktion af blodplader, som gør blødning og blå mærker mere sandsynlige
- Blodsygdomme, herunder en reduktion i antallet af hvide blodlegemer, hvilket gør infektioner mere sandsynlige.

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

- Reducerede niveauer af visse hvide blodlegemer, hvilket øger risikoen for infektion (neutropeni)
- Vertigo (svimmelhed ledsaget af en svimlende fornemmelse)
- Blødning i maven

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

- En alvorlig tilstand kaldet trombotisk trombocytisk purpura (sjælden sygdom i blodstørkningssystemet, som forårsager flere blodpropper rundt omkring i kroppen). Symptomerne kan omfatte ændret adfærd, hovedpine, koma, synsforstyrrelser, anfald, nyresvigt, feber, ekstrem træthed, svaghed eller blødning i mave, tarm eller hud (herunder små røde prikker eller store områder med blå mærker)
- Alvorlig reduktion af visse blodplader, der fører til øget risiko for blødning eller blå mærker, øget risiko for infektioner, bleg hud og ekstrem træthed
- Generelle allergiske reaktioner (f.eks. varmekølelse over hele kroppen med pludselig almen utilpashed og eventuel besvimelse), vejrtrækningsbesvær, hævelse eller betændelse i munden, overfølsomhed på huden, blærer på huden
- Forvirring eller hallucinationer
- Smagsforvirring
- Ømhed i munden
- Betændelse i blodkarrene, lavt blodtryk
- Gulfarvning af huden og det hvide i øjnene (gulsot)
- Blødning i lunger, hals, mave eller tarm, underliv eller led
- Blødning i sår efter operation eller anden alvorlig blødning
- Alvorlige mavesmerter med eller uden rygsmerter, ledsmerter og muskelsmerter
- Diarré
- Feber
- Ændringer i niveauer af visse stoffer i dit blod eller din urin. Dette kan ses i blodprøver eller urinprøver.

Tal med lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke fremgår af denne indlægsseddel.

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.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C. Opbevares i original emballage for at beskytte mod lys.

30 tabletter i HDPE-flasker:

Eventuelt resterende tabletter skal kasseres 30 dage efter åbning af flasken.

100 tabletter i HDPE-flasker:

Eventuelt resterende tabletter skal kasseres 100 dage efter åbning af flasken.

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 Teva Pharma B.V. indeholder:

- Det aktive stof er clopidogrel. Hver filmoverttrukket tablet indeholder 75 mg clopidogrel (som hydrobromid).
- De øvrige indholdsstoffer i tabletkernen er (se afsnit 2.2 "Clopidogrel Teva Pharma B.V. indeholder lactose" og "Clopidogrel Teva Pharma B.V. indeholder hydrogenet ricinusolie"): lactosemonohydrat, mikrokrySTALLinsk cellulose, hydroxypropylcellulose (E463), crospovidon (type A), hydrogenet ricinusolie og natriumlaurylsulfat, og er i filmoverttrukket lactosemonohydrat, hypromellose (E464), titaniumdioxid (E171), macrogol 4000, rød jernoxid (E172), gul jernoxid (E172), indigocarmín (E132).

Udseende og pakningsstørrelser

- De filmoverttrukne tabletter er lyserøde til pink, filmoverttrukne kapselformede tabletter. Den ene side af tabletten er præget med "C75". Den anden side af tabletten er glat.
- Clopidogrel Teva Pharma B.V. leveres i perforerede blistere af aluminium/aluminium, hvor folien kan trækkes af, indeholdende 14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 eller 100x1 tablet; perforerede blistere af aluminium/aluminium indeholdende 14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 eller 100x1 tablet eller HDPE-flasker med polypropylenlåg eller børnesikrede polypropylenlåg og silicageltørremiddel indeholdende 30 eller 100 tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

- Bemærk, at anvisning i hvordan tabletten fjernes fra blisterfolien, kan ses på æsken til blisterne, hvor folien kan trækkes af.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen:

Teva Pharma B.V.,
Computerweg 10,
3542 DR Utrecht,
Holland

Fremstiller:

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13,
4042 Debrecen,
Ungarn

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

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

TEVA Santé SA,
Rue Bellocier,
89107 Sens,
Frankrig

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om Clopidogrel Teva Pharma B.V., skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsførings tilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 731 402 02

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech
Eesti filiaal
Tel: +372 661 801

Ελλάδα

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich

ratiopharm Arzneimittel VertriebsGmbH

Tel: (+43 1 97007-0

España

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

France

Teva Santé
Tél: +(33) 1 55 91 7800

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Ratiopharm Oy
Sími: +358 20 180 5900.

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

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

United Kingdom

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

Denne indlægsseddel blev sidst ændret måned/ÅÅÅÅ

Du kan finde yderligere information om Clopidogrel Teva Pharma B.V. på Det europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu/>.