

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUME**

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Clopidogrel Qualimed 75 mg filmovertrukne tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

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

Hjælpestof:

Hver filmovertrukken tablet indeholder 13 mg hydrogeneret ricinusolie.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet.

Lyserøde, runde og let konvekse filmovertrukne tabletter.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

*Forebyggelse af aterotrombotiske hændelser*

Clopidogrel er indiceret hos:

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

For yderligere information se pkt. 5.1.

### 4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Dosering

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

Hvis en dosis glemmes:

- MInden for mindre end 12 timer efter planlagt administration: patienten børskal straks tage den glemte dosis og tage den næste dosis som planlagt.
- MVed mere end 12 timer efter planlagt administration: patienten børskal tage næste dosis som planlagt og ikke tage dobbelt dosis.

- Pædiatrisk population  
Clopidogrels bør ikke bruges til børn på grund af usikkerhed om virkningen (se pkt. 5.1).
- Nedsat nyrefunktion  
Der er kun begrænset erfaring med behandling af patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4).
- Nedsat leverfunktion

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

Administrationsveje

Oral anvendelse

Kan indtages med og 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 ulcus pepticum eller intrakraniell blødning.

#### 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Blødning og hæmatologiske sygdommelidelser

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

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

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

*Trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP)*

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

*Nyligt iskæmisk apopleksi*

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

*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 nedsat nyrefunktion. Derfor skal clopidogrel anvendes med forsigtighed til disse patienter (se pkt. 4.2).

#### *Nedsat leverfunktion*

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

#### *Hjælpemidler*

Clopidogrel Qualimed indeholder hydrogeneret ricinusolie, der kan give maveproblemer og diarré.

### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

*Orale antikoagulantia:* Samtidig administration af clopidogrel og orale antikoagulantia kan ikke anbefales, da det kan øge blødningstendensen (se pkt. 4.4). Selvom administration af 75 mg clopidogrel daglig ikke ændrede S-warfarins farmakokinetik eller International Normalised Ratio (INR) hos patienter i langtidsbehandling med warfarin, øgede samtidig administration af clopidogrel og warfarin blødningsrisikoen på grund af uafhængig effekt på hæmostasen.

*Glycoprotein IIb/IIIa-hæmmere:* Clopidogrel skal anvendes med forsigtighed til patienter, hvor patienten samtidigt behandles med glycoprotein IIb/IIIa-hæmmere (se pkt. 4.4).

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

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

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

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

#### *Anden samtidig behandling:*

Da clopidogrel til dels metaboliseres til dets aktive metabolit af CYP2C19, kan anvendelse af medicin, der hæmmer aktiviteten af dette enzym, forventes at resultere i nedsat niveau af clopidogrels

aktive metabolit. Den kliniske relevans af denne interaktion er uvis. Som forholdsregel frarådes samtidig anvendelse af stærke eller *intermediate* CYP2C19-hæmmere (se pkt. 4.4 og 5.2).

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

Syrepumpehæmmere (PPI)

.80 mg omeprazol en gang daglig administreret enten samtidig med clopidogrel eller med 12 timers mellemrum nedsatte eksponeringen for den aktive metabolit med 45 % (ved initial mætningsdosis) og 40 % (vedligeholdelsesdosis). Denne nedgang var associeret med en 39 % (initial mætningsdosis) og 21 % (vedligeholdelsesdosis) 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 % (vedligeholdelsesdosis) 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 H<sub>2</sub>-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 administreret 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 uden risiko.

Ud over ovenstående oplysninger om specifik lægemiddelinteraktion er der ikke udført interaktionsstudier med clopidogrel og visse lægemidler, som almindeligvis gives til patienter med atherotrombotiske sygdomme. Imidlertid fik de patienter, som indgik i kliniske studier med clopidogrel, en lang række lægemidler samtidigt, såsom diuretika, beta-blokkere, ACE-hæmmere, calcium-antagonister, kolesterolsænkende midler, dilatatorer med effekt på koronarkarrene, antidiabetika (inklusive insulin), anti-epileptika 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 Qualimed.

#### *Fertilitet*

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

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

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

I CAPRIE var den generelle forekomst af blødninger 9,3 % hos patienter behandlet med enten clopidogrel eller ASA. Forekomsten af alvorlige tilfælde var 1,4% for clopidogrel og 1,6% for ASA.

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

I CLARITY var der en generel stigning i antallet af blødninger i clopidogrel plus ASA-gruppen versus placebo plus ASA-gruppen. Forekomsten af større blødninger var ensartet i de to grupper. Dette var ensartet blandt undergrupperne af patienter, defineret ved baseline karakteristika og typen af fibrinolytika eller heparinbehandling.

I COMMIT var den generelle forekomst af non-cerebrale større blødninger eller cerebrale blødninger lav og ensartet i begge grupper .

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

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

<b>Systemorgan-klasse</b>	<b>Almindelig</b>	<b>Ikke almindelig</b>	<b>Sjælden</b>	<b>Meget sjælden</b>
Blod og lymfesystem		Thrombocytopeni, leukopeni, eosinofili	Neutropeni, inklusive svær neutropeni	Trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP) (se pkt.4.4), aplastisk

				anæmi, pancytopeni, agranulocytose, alvorlig trombocytopeni, granulocytopeni, anæmi
Immunsystemet				Serumsygdom, anafylaktiske reaktioner
Psykiske forstyrrelser				Hallucinationer, konfusion
Nervesystemet		Intrakraniel blødning (nogle med dødelig udgang), hovedpine, paræstesi, svimmelhed		Smagsforstyrrelser
Øjne		Øjenblødning (konjunktival, okular, retinal)		
Øre og labyrint			Vertigo	
Vaskulære sygdomme	Hæmatom			Alvorlig blødning, blødning i operationssår, vaskulitis, hypotension
Luftveje, thorax og mediastinum	Næseblod			Blødning i luftvejene (hæmoptyse, pulmonær blødning), bronkospasmer, interstitiel pneumoni
Mave- tarmkanalen	Gastrointestinal blødning, diarré, mavesmerter, dyspepsi	Mavesår og duodenalt ulcus, gastritis, opkastning, kvalme, forstoppelse, flatulens	Retroperitoneal blødning	Gastrointestinal og retroperitoneal blødning med dødelig udgang, pancreatitis, colitis (inklusive ulcerøs eller lymfocytisk colitis), stomatitis
Lever og galdeveje				Akut leversvigt, hepatitis, unormal leverfunktionstest
Hud og subkutane væv	Blå mærker	Udslæt, kløe, hudblødning (purpura)		Bulløs dermatitis (toksisk epidermal nekrolyse, Stevens Johnson Syndrom, erythema multiforme), angioødem

				erytematøst udslæt, urticaria, eksem, lichen planus
Knogler, led, muskler og bindevæv				Muskuloskeletal blødning (blodudtrængning i led), arthritis, artralgi, myalgi
Nyrer og urinveje		Blod i urinen		Glomerulonefritis, øget blodkreatinin
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Blødning ved injektionssteder			Feber
Undersøgelser		Forlænget blødningstid, fald i neutrofiltal, fald i trombocytaltal		

#### 4.9 Overdosering

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

### 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

#### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

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

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

Clopidogrels aktive metabolit hæmmer selektivt bindingen af adenosindiphosphat (ADP) til dets trombocyt receptor P2Y<sub>12</sub> og den efterfølgende ADP-medierede aktivering af GβIIb-IIIa-komplekset, hvorved trombocyttaggregationen hæmmes. Clopidogrel binder sig irreversibelt til trombocytternes ADP-receptor, hvorfor trombocyttaggregationen hæmmes i resten af trombocytternes levetid (ca. 7-10 dage), og normal trombocytfunktion generhveres med den hastighed, hvormed trombocytterne omsættes. Den trombocyttaggregation, der induceres af andre agonister end ADP, hæmmes også ved blokering af den forstærkning af trombocytaktivering, der udløses af frigivet ADP.

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

Gentagne doser på 75 mg/dag hæmmede i væsentlig grad den trombocyttaggregation som ADP inducerer fra den første dag. Dette øgedes progressivt og nåede steady state mellem dag 3 og dag 7. Ved steady state var den gennemsnitlige hæmningsgrad, der blev iagttaget med en dosis på

75 mg/dag, mellem 40 % og 60 %. Trombocytaggregation 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 studier, der omfattede mere end 80.000 patienter: CAPRIE-studiet, hvor clopidogrel sammenlignes med ASA, og CURE, CLARITY og COMMIT-studierne, hvor clopidogrel sammenlignes med placebo, og hvor begge lægemidler gives i kombination med ASA eller anden standardterapi.

#### *Nyligt myokardieinfarkt (MI), nylig apopleksi eller påvist perifer arteriel lidelse*

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

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

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

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

#### *Pædiatrisk population*

I et dosiseskaleringsstudie med 86 nyfødte eller spædbørn op til 24 måneder med risiko for trombose (PICOLO) blev clopidogrel evalueret ved konsekutive doser på 0,01, 0,1 og 0,2 mg/kg til nyfødte og spædbørn og ved 0,15 mg/kg alene til nyfødte. En dosis på 0,2 mg/kg opnåede en gennemsnitlig procentvis hæmning på 49,3% (5  $\mu$ 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. stadiet-kirurgi. Den gennemsnitlige tid fra anlæggelse af palliativ shunt til første administration af forsøglægemidlet 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 betraget som værende af trombotisk art (89 [19,1%] i clopidogrelgruppen og 90 [20,5%] i placebogruppen) (se pkt. 4.2). Blødning var den hyppigst rapporterede bivirkning både i clopidogrel- og placebogruppen; der var imidlertid ingen signifikant forskel i blødningsfrekvensen mellem de to grupper. I den forlængede sikkerhedsopfølgning af studiet

fik 26 patienter, der stadig havde shunten indopereret, da de fyldte 1 år, clopidogrel til de var op til 18 måneder gamle. Ingen nye sikkerhedsrisici blev konstateret under denne langtidsopfølgning.

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

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

### *Absorption*

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

### *Distribution*

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

### *Metabolisme*

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

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

### *Elimination*

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

### *Farmakogenetik*

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

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

Et cross-over studie med 40 raske forsøgspersoner, 10 i hver af de fire CYP2C19-metaboliser-grupper (ultrahurtig, *extensive*, *intermediate* eller *poor*), evaluerede farmakokinetisk og trombocythæmmende respons ved dosering af 300 mg efterfulgt af 75 mg/dag og 600 mg efterfulgt af 150 mg/dag, hver i alt 5 dage (steady state). Det blev ikke observeret nogen betydende forskelle i eksponering for den aktive metabolit og gennemsnitlig hæmning af trombocytfunktionen (IPA) mellem ultrahurtige, *extensive*, eller *intermediate* metaboliser. Hos *poor metaboliser* var eksponeringen nedsat med 63-71 %, sammenlignet med 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 mg 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-metaboliser. Der er ikke etableret et relevant dosisregime for denne patientpopulation i kliniske outcome-studier.

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

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

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

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

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

Ingen af disse analyser var tilstrækkeligt store til at kunne detektere forskelle i outcome hos personer med ringe *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 trombocyttaggregation lavere (25%) hos forsøgspersoner med alvorlig nyresygdom (kreatininclearance 5-15 ml/min) end der, der blev set hos raske forsøgspersoner. Forlængelsen i blødning var imidlertid sammenlignelig med den, der blev set hos raske forsøgspersoner, som fik 75 mg clopidogrel dagligt. Den kliniske tolerance var endvidere god hos alle patienter.

### *Nedsat leverfunktion*

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

### *Race*

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

## **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

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

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

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

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

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

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

#### Tabletkerne:

Cellulose, mikrokrySTALLINSK  
Kolloidal vandfri silica  
Crosppovidon (type A)  
Macrogol 6000  
Hydrogeneret ricinusolie

#### Filmovertræk:

Hydroxypropylcellulose (E463)  
Titandioxid (E171)  
Rød jernoxid (E172)  
Talcum  
Propylenglycol

### **6.2 Uforligneligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

2 år.

#### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

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

#### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

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

Kalenderblisterpakning af OPA/PVC aluminium eller aluminium i kartonæsker der indeholder 7, 14, 28, 56 eller 84 filmovertrukne tabletter.

Perforerede dosisblister af OPA/PVC aluminium eller aluminium i kartonæsker indeholdende 30x1 og 50x1 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

#### **6.6 Regler for destruktion**

Ingen særlige forholdsregler.

### **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Qualimed, 117 allée des Parcs, 69 800 Saint Priest, Frankrig

### **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/09/559/001-016

### **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første tilladelse: September 21, 2009

### **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

<MM/ÅÅÅÅ>

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

**BILAG II**

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

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

## A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

### Navn og adresse på fremstilleren ansvarlig for batchfrigivelse

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

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

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

## B. BETINGELSER 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**

### *Pharmacovigilancesystem*

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*

Der er ikke indsendt et risikostyringsprogram. Ansøgningen er baseret på et referencelægemiddel, for hvilket der ikke er identificeret nogen sikkerhedsanliggender, der kræver yderligere risikominimeringsaktiviteter.

### *PSUR'er*

Den planlagte PSUR-indsendelse for Clopidogrel Qualimed filmovertrukne tabletter bør følge den planlagte PSUR-indsendelse for referencelægemidlet.

**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**

**YDERKARTON**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Clopidogrel Qualimed 75 mg filmovertrukne tabletter

Clopidogrel

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

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

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder hydrogeneret ricinusolie.  
Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

7 filmovertrukne tabletter  
7 filmovertrukne tabletter - kalenderblisterpakning  
14 filmovertrukne tabletter  
14 filmovertrukne tabletter - kalenderblisterpakning  
28 filmovertrukne tabletter  
28 filmovertrukne tabletter - kalenderblisterpakning  
30 filmovertrukne tabletter  
30x1 filmovertrukne tabletter  
50 filmovertrukne tabletter  
50x1 filmovertrukne tabletter  
56 filmovertrukne tabletter  
56 filmovertrukne tabletter - kalenderblisterpakning  
84 filmovertrukne tabletter  
84 filmovertrukne tabletter - kalenderblisterpakning  
90 filmovertrukne tabletter  
100 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(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 yderpakning for at beskytte mod fugt og lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF  
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Qualimed, 117 allée des Parcs, 69 800 Saint Priest, Frankrig

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE (NUMRE)**

7 filmovertrukne tabletter: EU/1/09/559/001  
14 filmovertrukne tabletter: EU/1/09/559/002  
28 filmovertrukne tabletter: EU/1/09/559/003  
30 filmovertrukne tabletter: EU/1/09/559/004  
50 filmovertrukne tabletter: EU/1/09/559/005  
56 filmovertrukne tabletter: EU/1/09/559/006  
84 filmovertrukne tabletter: EU/1/09/559/007  
90 filmovertrukne tabletter: EU/1/09/559/008  
100 filmovertrukne tabletter: EU/1/09/559/009  
30x1 filmovertrukne tabletter: EU/1/09/559/010  
50x1 filmovertrukne tabletter: EU/1/09/559/011  
7 filmovertrukne tabletter - kalenderblisterpakning : EU/1/09/559/012  
14 filmovertrukne tabletter - kalenderblisterpakning : EU/1/09/559/013  
28 filmovertrukne tabletter - kalenderblisterpakning: EU/1/09/559/014  
56 filmovertrukne tabletter - kalenderblisterpakning: EU/1/09/559/015  
84 filmovertrukne tabletter - kalenderblisterpakning: EU/1/09/559/016

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Batch:

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Clopidogrel Qualimed 75 mg

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS**

**BLISTERKORT (ÆSKER MED 7, 14, 28, 30, 30x1, 50, 50x1, 56, 84, 90 og 100)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Clopidogrel Qualimed 75 mg filmovertrukne tabletter

Clopidogrel

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Qualimed

**3. UDLØBSDATO**

EXP:

**4. BATCHNUMMER**

Batch:

**5. ANDET**

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS**

**BLISTERKORT KALENDER (ÆSKER MED 7, 14, 28, 56 og 84)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Clopidogrel Qualimed 75 mg filmovertrukne tabletter

Clopidogrel

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Qualimed

**3. UDLØBSDATO**

EXP:

**4. BATCHNUMMER**

Batch:

**5. ANDET**

**Kalenderdage**

Ma

Ti

On

To

Fr

Lø

Sø

Uge 1

Uge 2 For pakninger med 14, 28, 56 og 84 tabletter

Uge 3 Kun for pakninger med 28, 56 og 84 tabletter

Uge 4 Kun for pakninger med 28, 56 og 84 tabletter

**B. INDLÆGSSEDDEL**

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

## INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

### Clopidogrel Qualimed 75 mg filmovertrukne tabletter

Clopidogrel

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

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret Clopidogrel Qualimed 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 Qualimed
3. Sådan skal De tage Clopidogrel Qualimed
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Yderligere oplysninger

#### 1. VIRKNING OG ANVENDELSE

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

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

De har fået ordineret Clopidogrel Qualimed 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 kredsløbsforstyrrelser i arme eller ben.

#### 2. DET SKAL DE VIDE, FØR DE BEGYNDER AT TAGE CLOPIDOGREL QUALIMED

**Tag ikke Clopidogrel Qualimed:**

- hvis De er overfølsom (allergisk) over for clopidogrel eller et af de øvrige indholdsstoffer i Clopidogrel Qualimed.
- hvis De har en aktiv blødning såsom et mavesår eller en blødning i hjernen;
- hvis De lider af en 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 Qualimed.

**Vær ekstra forsigtig med at tage Clopidogrel Qualimed**

Hvis nogen af følgende situationer gælder for Dem, skal De oplyse det til Deres læge, før De tager Clopidogrel Qualimed:

- hvis De har risiko for blødning som f.eks:
  - en medicinsk lidelse, der medfører risiko for indre blødninger (såsom et mavesår)

- en blødningsforstyrrelse, der giver Dem tendens til indre blødning (blødning i et af kroppens væv, organer eller led)
- en nylig alvorlig skade
- en nylig operation (herunder tandoperation)
- en planlagt operation (herunder tandoperation) inden for de næste 7 dage
- hvis de har haft en blodprop i en blodåre (arterie) i hjernen (iskæmisk apopleksi), inden for de seneste 7 dage
- hvis De har en nyre- eller leversygdom

Mens De tager Clopidogrel Qualimed:

- bør De fortælle Deres læge, hvis De skal have foretaget en planlagt operation (herunder tandoperation).
- skal De også straks fortælle det til Deres læge, hvis De udvikler en medicinsk tilstand (Trombocytisk Trombocytopenisk Purpura eller TTP), der giver feber og blå mærker under huden, der kan fremstå som røde små prikker, med eller uden uforklarlig udtalt træthed, forvirring, gulfarvning af huden eller øjnene (gulsot) (se afsnit 4 "Bivirkninger")
- kan det være lidt længere end normalt, før blødningen ophører, hvis de skærer Dem eller kommer til skade. Dette skyldes måden Deres medicin virker på, da den forebygger, at blodet danner blodpropper. 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 foreskrive, at der tages blodprøver.

Clopidogrel Qualimed er ikke beregnet til anvendelse hos børn og unge.

### Brug af anden medicin

Hvis De tager eller for nylig har taget anden medicin, bør De oplyse Deres læge eller apotek herom, også hvis der er tale om ikke-receptpligtig medicin.

Visse typer medicin kan påvirke brugen af Clopidogrel Qualimed eller omvendt.

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

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

Lejlighedsvis anvendelse af acetylsalicylsyre (højest 1000 mg i løbet af et døgn), et stof der findes i mange lægemidler, der anvendes til at lindre smerter og sænke feber, bør generelt ikke give problemer. Langvarig brug under andre omstændigheder bør dog diskuteres med Deres læge.

### Brug af Clopidogrel Qualimed sammen med mad og drikke

Clopidogrel Qualimed kan tages sammen 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 på apoteket, før De tager Clopidogrel Qualimed. Hvis De bliver gravid, mens De tager Clopidogrel Qualimed, skal De omgående kontakte Deres læge, da det frarådes at tage clopidogrel 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, før De tager nogen form for medicin.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Det er usandsynligt, at Clopidogrel Qualimed påvirker Deres evne til at køre eller betjene maskiner.

### **Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i Clopidogrel Qualimed**

Clopidogrel Qualimed indeholder hydrogeneret ricinusolie, som kan give mavebesvær og diarré.

## **3. SÅDAN SKAL DE TAGE CLOPIDOGREL QUALIMED**

Tag altid Clopidogrel Qualimed nøjagtigt efter lægens anvisning. Er De i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

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

De skal tage Clopidogrel Qualimed, så længe som Deres læge fortsætter med at ordinere det.

### **Hvis De har taget for mange Clopidogrel Qualimed filmovertrukne tabletter**

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

### **Hvis De har glemt at tage Clopidogrel Qualimed**

Hvis De har glemt en dosis af Clopidogrel Qualimed, 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 en glemt dosis.

For pakninger med 7, 14, 28, 56 stk. og 84 stk. tabletter kan De kontrollere på hvilken dag De sidst tog en Clopidogrel Qualimed tablet ved at se på kalenderen, der er trykt på blisterpakningen.

### **Hvis De holder op med at tage Clopidogrel Qualimed**

**De må ikke stoppe 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 Qualimed 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)
- Sjældent (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 udtalt træthed. Dette kan ske på grund af et sjældent fald i visse blodlegemer.
- tegn på leverproblemer såsom gulfarvning af huden og/eller øjnene (gulsot), uanset om det sker i forbindelse med blødninger, som viser sig under huden som små røde prikker, og/eller forvirring (se afsnit 2 "Vær ekstra forsigtig med at tage Clopidogrel Qualimed").
- hævelser i munden eller hudproblemer såsom udslæt og kløe, blærer på huden. Dette kan være tegn på en allergisk reaktion.

#### **Den mest almindelige bivirkning er blødning.**

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

#### **Hvis De får langvarige blødninger, mens De tager Clopidogrel Qualimed**

Hvis De skærer Dem eller kommer til skade, kan det tage lidt længere end normalt, før blødningen stopper. Dette skyldes måden Deres medicin virker på, da den forebygger blodets evne til at danne blodpropper. 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 Qualimed").

#### **Øvrige bivirkninger der er rapporteret for Clopidogrel Qualimed:**

Almindelige bivirkninger: Diarré, 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; blærer på huden; hudallergi; 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 hvis De får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

## **5. OPBEVARING**

Opbevares utilgængeligt for børn.

Brug ikke Clopidogrel Qualimed efter den udløbsdato, der står på pakningen. Udløbsdatoen (Exp) er den sidste dag i den nævnte måned.

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

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 Qualimed 75 mg filmovertrukne tabletter indeholder:**

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

De øvrige indholdsstoffer er:

- Tabletkernen: mikrokrySTALLinsk cellulose, vandfri kolloid silica, crospovidon (type A), macrogol 6000, hydrogeneret ricinusolie,
- Filmovertrækket: hydroxypropylcellulose (E463), titandioxid (E171), rødt jernoxid (E172), talcum og propylenglycol.

### **Udseende og pakningsstørrelser**

De filmovertrukne tabletter er lyserøde, runde og let hvælvede.

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

Æsker med 7, 14, 28, 56 eller 84 filmovertrukne tabletter i kalenderblisterpakning.

Æsker med 30x1 og 50x1 filmovertrukne tabletter i perforerede enkeltdosisblisterpakninger.

Ikke alle pakningstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller**

Qualimed, 117 allée des Parcs, 69 800 Saint Priest, Frankrig

### **Fremstiller**

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

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

Hvis De vil have yderligere oplysninger om Clopidogrel Qualimed, skal De henvende Dem til den lokale repræsentant:

### **België/Belgique/Belgien**

Mylan bvba/sprl

Tél/Tel: + 0032 2 658 61 00

### **Luxembourg/Luxemburg**

Mylan bvba/sprl

Tél/Tel: + 0032 2 658 61 00 (Belgium)

### **Bulgaria**

Qualimed

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

### **Hungary**

Mylan Kft

Tel: 36 1 8026993

### **Ceská republika**

MylanPharmaceuticals s.r.o.

Tel: +420 274 770 201

### **Malta**

George Borg Barthet Ltd

Tel: +356 21244205

### **Danmark**

Mylan ApS

Tlf: + 45 3694 4568

### **Nederland**

Mylan B.V

Tel: + 31 (0)33 2997080

### **Deutschland**

Mylan dura GmbH

Tel: + 49-(0) 6151 9512 0

### **Norge**

Mylan AB

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

### **Eesti**

Mylan SAS

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

### **Österreich**

Arcana Arzneimittel GmbH

Tel: +43 1 416 24 18

### **Greece**

Generics Pharma Hellas EIEE

### **Polska**

Mylan Sp.z.o.o

Tηλ: +30 210 9936410

Tel: +48 22 5466400

**España**

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

**Portugal**

Mylan, Lda.  
Phone: + 00351 21 412 7200

**France**

Qualimed  
Tel: +33 4 37 25 75 00

**România**

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

**Ireland**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

Actavis Group PTC ehf  
Sími: + 354 5503300

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Cyprus**

Pharmaceutical Trading Co Ltd  
Tηλ: +35 7 24656165

**Sverige**

Mylan AB  
Tel: + 46 8-555 227 50

**Latvija**

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

**United Kingdom**

Generics [UK] Ltd trading as Mylan  
Tel: +44 1707 853000

**Lietuva**

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

**Denne indlægsseddel blev senest godkendt MM/ÅÅÅÅ**

De kan finde yderligere information om Clopidogrel Qualimed på Det europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.