

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUME**

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Clopidogrel ratiopharm 75 mg filmovertrukne tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

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

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver filmovertrukket tablet indeholder 3,80 mg hydrogeneret ricinusolie.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet.

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

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Clopidogrel er indiceret hos voksne til forebyggelse af atero- og trombotiske hændelser hos:

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

For yderligere oplysninger henvises til pkt. 5.1.

### 4.2 Dosering og administration

#### Dosering

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

Hvis en dosis glemmes:

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

- Pædiatrisk population  
Clopidogrel bør ikke anvendes til børn på grund af problemstillinger vedrørende virkning (se pkt. 5.1).
- Nedsat nyrefunktion  
Der er kun begrænset erfaring med behandling af patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4).
- Nedsat leverfunktion  
Erfaringen med behandling af patienter med moderate leversygdomme, der kan have blødningstendens, er begrænset. (se pkt. 4.4)

## Administration

Oral anvendelse

Kan indtages med og uden mad.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 2 eller pkt. 6.1.
- Stærkt nedsat leverfunktion.
- Aktiv patologisk blødning såsom 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 nonsteroid antiinflammatoriske lægemidler (NSAID'er) inklusive cox-2 hæmmere. Patienterne skal kontrolleres omhyggeligt for tegn på blødninger, herunder okkulte blødninger, især i behandlingens første uger og/eller efter invasive hjerteindgreb eller -kirurgi. Samtidig administration af clopidogrel og orale antikoagulantia kan ikke anbefales, da det kan øge blødningstendensen (se pkt. 4.5).

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

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

#### *Trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP)*

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

#### *Nyligt iskæmisk apopleksi*

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

#### *Cytochrom P450 2C19 (CYP2C19)*

Farmakogenetik: Hos patienter med nedsat CYP2C19- metabolisme omdannes en mindre del af den anbefalede dosis af clopidogrel færre af til den aktive metabolitter af clopidogrel og har derfor en mindre effekt på trombocytfunktionen (se pkt. 4.2). Patienter med nedsat metabolisme med akut koronar syndrom eller som har fået foretaget perkutan koronar intervention behandlet med clopidogrel i de anbefalede doser kan udvise en højere frekvens af kardiovaskulære hændelser end patienter med normal CYP2C19 funktion (se pkt. 5.2). Tests er til rådighed gængelige til at identificere en patients CYP2C19-genotype. Disse tests kan anvendes som en hjælp til at fastlægge den terapeutiske strategi.

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).

#### *Krydsallergi*

Patienter bør vurderes for tidligere overfølsomhed over for et andet thienopyridin (såsom ticlopidin, prasugrel), da der er rapporteret om krydsallergi mellem thienopyridiner (se pkt. 4.8). Patienter, der tidligere har haft overfølsomhed over for andre thienopyridiner, skal monitoreres omhyggeligt for tegn på overfølsomhed over for clopidogrel under behandlingen.

#### *Nedsat nyrefunktion*

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

#### *Nedsat leverfunktion*

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

#### *Hjælpestoffer*

Clopidogrel ratiopharm indeholder hydrogeneret ricinusolie, hvilket kan forårsage maveproblemer og diarré.

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

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

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

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

*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).

*NSAID'er:* I et klinisk studie foretaget på raske forsøgspersoner øgede den samtidige administration af clopidogrel og naproxen okkult gastrointestinalt blodtab. Imidlertid er det på grund af manglen på interaktionsstudier med andre NSAID'er ikke umiddelbart klart, om der er øget risiko for

gastrointestinal blødning med alle NSAID-præparater. Derfor bør samtidig administration af NSAID'er inklusive cox-2 hæmmere og clopidogrel foregå med forsigtighed (se pkt. 4.4).

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

Lægemedler, 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 samtidigt med clopidogrel eller med 12 timers mellemrum nedsatte eksponeringen for den aktive metabolit med 45 % (ved initial stabiliseringsdosis) og 40 % (vedligeholdelsesdosis). Denne nedgang var associeret med en 39 % (initial stabiliseringsdosis) 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 eller lansoprazol.

Plasmakoncentrationerne af den aktive metabolit blev reduceret med 20 % (initial stabiliseringsdosis) og 14 % (vedligeholdelsesdosis) undervejs 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 indgivet samtidig med atenolol, nifedipin eller både atenolol og nifedipin. Herudover blev clopidogrels farmakodynamiske aktivitet ikke påvirket signifikant af samtidig administration af phenobarbital eller østrogen.

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

Data fra studier med humane levermikrosomer viste, at clopidogrels carboxylsyremetabolit kunne hæmme aktiviteten af cytochrom P<sub>450</sub> isoenzym 2C9. Dette kunne muligvis føre til forhøjede plasmaniveauer af lægemidler som phenytoin og tolbutamid samt de NSAID'er, som metaboliseres af cytochrom P<sub>450</sub> 2C9. Data fra CAPRIE-undersøgelsen indikerer, at phenytoin og tolbutamid, som metaboliseres af CYP2C9, kan administreres samtidig med clopidogrel uden risiko.

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

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

## 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 indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger, hvad angår graviditet, embryoets/fostrets udvikling, fødslen eller den postnatale udvikling (se pkt. 5.3).

### Amning

Det er ukendt, om clopidogrel udskilles i human modermælk. Dyreforsøg har vist, at clopidogrel udskilles i modermælken. Som forholdsregel bør amning ophøre under behandling med clopidogrel.

### Fertilitet

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

## 4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

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

## 4.8 Bivirkninger

### Resumé af bivirkningsprofilen

#### Erfaring fra kliniske undersøgelser

Clopidogrel er blevet evalueret sikkerhedsmæssigt hos patienter, der blev behandlet i mindst 1 år. De klinisk relevante bivirkninger observeret i CAPRIE-undersøgelsen beskrives nedenfor. Samlet set var clopidogrel 75 mg/dag sammenligneligt med ASA 325 mg/dag i CAPRIE, uden hensyntagen til alder, køn eller race. Ud over erfaringerne fra de kliniske studier, er der spontant blevet rapporteret bivirkninger.

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

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

### 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 (>1/100 til <1/10), ikke almindelig (>1/1.000 til <1/100), sjælden (>1/10.000 til <1/10.000), meget sjælden (<1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Indenfor hver gruppe af bivirkninger med samme frekvens er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorligede er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Systemorganklasse	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden, ikke kendt*
Blod og lymfesystem		Trombocytopeni, leukopeni, eosinofili	Neutropeni, inklusiv svær neutropeni	Trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP) (se afsnit 4.4), aplastisk anæmi, pancytopeni, agranulocytose, alvorlig trombocytopeni, granulocytopeni, anæmi

Systemorganklasse	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden, ikke kendt*
Immunsystemet				Serumsygdom, anafylaktiske reaktioner, krydsallergiske reaktioner mellem thienopyridiner (såsom ticlopidin, prasugrel) (se pkt. 4.4)*
Psykiske forstyrrelser				Hallucinationer, konfusion
Nervesystemet		Intrakraniel blødning (nogle med letal 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	Epistaxis			Blødning i luftvejene (hæmoptyse, pulmonal blødning), bronkospasmer, interstitiel pneumoni
Mave-tarm-kanalen	Gastrointestinal blødning, diarré, abdominalsmerter, dyspepsi	Mavesår og duodenalt ulcus, gastritis, opkastning, kvalme, forstoppelse, flatulens	Retroperitoneal blødning	Gastrointestinal og retroperitoneal blødning med letalt udfald, bugspytkirtelbetændelse, colitis (inklusive ulcerosa eller lymfocytisk colitis), stomatitis
Lever og galdeveje				Akut leversvigt, hepatitis, unormal leverfunktionstest



Systemorganklasse	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden, ikke kendt*
Hud og subkutane væv	Blå mærker	Pruritus, kløe, purpura		Bulløs dermatitis (toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme), angioødem lægemiddelinduceret overfølsomhedssyndrom, medikamentelt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), erytematøst udslæt, urticaria, eksem, lichen planus
Knogler, led, muskler og bindevæv				Muskuloskeletal blødning (bløddrædning i led), artrit, arthralgi, muskelsmerter.
Nyrer og urinveje		Hæmaturi		Glomerulonefrit, øget blodkreatinin-niveau
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Blødning ved injektionssteder			Feber
Undersøgelser		Forlænget blødningstid, fald i neutrofil-tal, fald i trombocyt-tal.		

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

#### Indberetning af mistænkte bivirkninger

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

## 4.9 Overdosering

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

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

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

*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 P2Y<sub>12</sub> 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 trombocytffunktion generhverves med den hastighed, hvormed trombocytterne omsættes. Den trombocytaggregation, der induceres af andre agonister end ADP, hæmmes også ved blokering af den forstærkning af trombocytaktiveringen, der udløses af frigivet ADP.

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

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

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

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

I en delgruppeanalyse af inklusionsgrupperne (myokardieinfarkt, iskæmisk apopleksi og PAD) syntes udbyttet at være størst (dvs. den opnåede statistiske signifikans ved p=0,003) hos patienter, som indgik på grund af PAD (især de patienter, som tidligere også havde haft et myokardieinfarkt) (RRR = 23,7 %, CI: 8,9 til 36,2) og mindst (= afveg ikke signifikant fra ASA) hos patienter med apopleksi (RRR = 7,3 %, CI: -5,7 til 18,7 [p=0,258]). Hos de patienter, som alene indgik i 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 ≤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 µM 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 (=439) med samtidig standardbehandling indtil tidspunktet for 2. stadiе-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 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 peak-plasmakonzentration af uomdannet clopidogrel (ca. 2,2-2,5 ng/ml efter en enkelt oral dosis på 75 mg) forekom ca. 45 minutter efter dosering. Absorptionen er mindst 50% baseret på udskillelse af clopidogrels metabolitter i urinen.

### *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 300 mg clopidogrel initial mætningsdosis, 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* trombocyttaggregationsundersøgelse, 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 99 % hos asiater 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 *poorpoor* metaboliser vil besidde to ikke-funktionelle alleler, som beskrevet ovenfor. Den publicerede forekomst af *poorpoor* 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 hos 40 raske forsøgspersoner, 10 i hver af de fire CYP2C19-metaboliske 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 *poor metabolisers* 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 *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-metaboliser. Der er ikke etableret et relevant dosisregime for denne patientpopulation i kliniske outcome-studier.

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

Indflydelsen af CYP2C19-genotype på det kliniske udfald hos patienter i behandling med clopidogrel, er ikke blevet evalueret i prospektive, randomiserede, kontrollerede studier. Der er dog foretaget et antal retrospektive analyser for at evaluere denne effekt hos patienter i behandling med clopidogrel, for hvem der foreligger resultater af genotyping: CURE (n=2721), CHARISMA (n=2428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1477) 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 *extensive metabolisers*.

I CURE, CLARITY, ACTIVE-A og etn af kohortestudierne (Trenk) blev der ikke observeret nogen øget forekomst af hændelser, baseret på metabolisk status.

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

## Særlige patientgrupper

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

### *Nedsat nyrefunktion*

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

### *Nedsat leverfunktion*

Efter gentagen dosering med clopidogrel 75 mg daglig i 10 dage svarede den ADP-inducerede 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 ungerne 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 Hjælpstoffer**

#### *Tabletterne:*

Makrogol 6000

Mikrokrystallinsk cellulose (E460)

Crospovidon type A

Ricinusolie, hydrogeneret

*Filmovertræk:*

Makrogol 6000

Ethylcellulose (E462)

Titandioxid (E171)

## **6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant

## **6.3 Opbevaringstid**

3 år

## **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i den originale blisterpakning for at beskytte mod fugt.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

## **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Blisterkort af aluminium/aluminium der indeholder 7, 14, 28, 30, 50, 84, 90 og 100 filmovertrukne tabletter pakket i papæsker.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

## **6.6 Regler for bortskaffelse**

Ingen særlige forholdsregler.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

Archie Samuel s.r.o.  
Slunná 16  
61700 Brno  
Den Tjekkiske republik

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

EU/1/09/554/001 - Pakning med 14 filmovertrukne tabletter i blisterkort af aluminium  
EU/1/09/554/002 - Pakning med 28 filmovertrukne tabletter i blisterkort af aluminium  
EU/1/09/554/003 - Pakning med 30 filmovertrukne tabletter i blisterkort af aluminium  
EU/1/09/554/004 - Pakning med 50x1 filmovertrukne tabletter i blisterkort af aluminium  
EU/1/09/554/005 - Pakning med 84 filmovertrukne tabletter i blisterkort af aluminium  
EU/1/09/554/006 - Pakning med 90 filmovertrukne tabletter i blisterkort af aluminium  
EU/1/09/554/007 - Pakning med 100 filmovertrukne tabletter i blisterkort af aluminium  
EU/1/09/554/008 - Pakning med 7 filmovertrukne tabletter i blisterkort af aluminium

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

23. september 2009

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

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

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSINGER 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. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Merckle GmbH  
Ludwig-Merckle-Strasse 3  
89143 Blaubeuren  
Tyskland

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet er receptpligtigt.

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

### *Lægemiddelovervågningsystem*

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at lægemiddelovervågningsystemet, som er beskrevet i markedsføringstilladelsen (Modul 1.8.1), er på plads og fungerer før og mens produktet markedsføres.

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

På tidspunktet for udstedelsen af markedsføringstilladelsen er det ikke påkrævet, at der fremsendes PSUR'er for dette lægemiddel. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal imidlertid fremsende PSUR'er, såfremt lægemidlet bliver inkluderet på listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

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

### **Risikostyringsplan (RMP)**

Ikke relevant.

Ansøgningen er baseret på et reference-lægemiddel, for hvilket der ikke er identificeret nogen sikkerhedsproblemer, som kræver yderligere risikominimeringsaktiviteter.

**BILAG III**

**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

## **A. ETIKETTERING**

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDERKARTON**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Clopidogrel ratiopharm 75 mg filmovertrukne tabletter  
Clopidogrel

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

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

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

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

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

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

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i den originale blisterpakning for at beskytte mod fugt.

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

Archie Samuel s.r.o.  
Slunná 16  
61700 Brno  
Den Tjekkiske republik

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/09/554/001	14 tabletter
EU/1/09/554/002	28 tabletter
EU/1/09/554/003	30 tabletter
EU/1/09/554/004	50 tabletter
EU/1/09/554/005	84 tabletter
EU/1/09/554/006	90 tabletter
EU/1/09/554/007	100 tabletter
EU/1/09/554/008	7 tabletter

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

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

Clpidogrel ratiopharm 75 mg

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Clopidogrel ratiopharm 75 mg filmovertrukne tabletter  
Clopidogrel

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Archie Samuel s.r.o.

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

**B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til brugeren

### Clopidogrel ratiopharm 75 mg filmovertrukne tabletter Clopidogrel

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

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

#### **Oversigt over indlægssedlen:**

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

#### **1. Virkning og anvendelse**

Clopidogrel ratiopharm indeholder det aktive indholdsstof clopidogrel, som tilhører en lægemiddelgruppe, der kaldes blodfortyndende medicin. Blodplader (såkaldte trombocytter) er meget små bestanddele, som klumper sig sammen i forbindelse med, at blodet størkner. Ved at forhindre denne sammenklumpning nedsætter et blodpropopløsende præparat risikoen for, at der dannes blodpropper (en proces, der kaldes trombose).

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

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

- De lider af åreforkalkning (også kaldet aterosklerose) - og
- De tidligere har haft et hjerteanfald, apopleksi eller en tilstand kaldet perifer arteriel sygdom (kredsløbsforstyrrelser i arme eller ben, forårsaget af vaskulær okklusion)

#### **2. Det skal De vide, før De begynder at tage Clopidogrel ratiopharm**

##### **Tag ikke Clopidogrel ratiopharm:**

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

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

#### **Advarsler og forsigtighedsregler**



- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før De tager Clopidogrel ratiopharm:
- hvis De har risiko for blødninger f.eks. på grund af:
  - en medicinsk lidelse, der medfører risiko for indre blødninger (såsom et mavesår)
  - en blødningslidelse, der giver Dem tendens til indre blødning (blødning inde i et af kroppens væv, organer eller led)
  - en nylig alvorlig kvæstelse
  - et nyligt kirurgisk indgreb (gælder også tandoperationer)
  - et planlagt kirurgisk indgreb (gælder også tandoperationer) inden for de næste 7 dage
- hvis De har haft en blodprop i en åre (arterie) i hjernen (iskæmisk apopleksi), inden for de seneste 7 dage
- hvis De lider af en nyre- eller leversygdom
- hvis De har haft allergi over for eller en reaktion på et lægemiddel, der anvendes til at behandle din sygdom.

Mens De er i behandling med Clopidogrel ratiopharm:

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

### Børn

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

### Brug af anden medicin sammen med Clopidogrel ratiopharm:

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis De tager/bruger anden medicin eller har gjort det for nylig.

Visse andre typer medicin kan påvirke brugen af Clopidogrel ratiopharm eller omvendt.

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

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

Acetylsalicylsyre er et stof, der indgår i mange typer medicin til smertelindring og febersænkning. Lejlighedsvis brug af acetylsalicylsyre (højest 1000 mg i løbet af et døgn) skulle generelt ikke give problemer. Under andre omstændigheder skal langvarig brug overvejes i samråd med Deres læge.

### **Brug af Clopidogrel ratiopharm sammen med mad og drikke**

Clopidogrel ratiopharm kan tages med eller uden mad.

### **Graviditet og amning**

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

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

De må ikke amme, når De tager denne medicin.

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

Spørg Deres læge eller apoteket til råds, inden De tager nogen form for medicin.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Det er usandsynligt, at Clopidogrel ratiopharm vil påvirke Deres evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

### **Clopidogrel ratiopharm indeholder hydrogeneret ricinusolie**

Dette kan forårsage mavetilfælde eller diarré

## **3. Sådan skal De tage Clopidogrel ratiopharm**

Tag/brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er De i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Den anbefalede dosis er 1 tablet Clopidogrel ratiopharm af 75 mg daglig, som indtages gennem munden alene eller i forbindelse med et måltid. Medicinen tages regelmæssigt og på samme tid hver dag.

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

### **Hvis De har taget for meget Clopidogrel ratiopharm**

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

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

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

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

**De må ikke ophøre med behandlingen, medmindre Deres læge fortæller Dem, at De skal gøre det.** Kontakt Deres læge eller apoteket, før De holder op.

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

## **4. Bivirkninger**

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

**Kontakt Deres læge med det samme, hvis De oplever:**

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

**Den almindeligste bivirkning**, der er set med clopidogrel, er blødning. Blødning kan forekomme i form af blødninger fra mave eller tarm, blå mærker, hæmatom (usædvanlig blødning eller blodudtrædning i underhuden), næseblod, blod i urinen,. I nogle enkelte tilfælde er der indberettet blødning i øjne, hoved, lunger eller led.

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

#### **Øvrige bivirkninger ved Clopidogrel ratiopharm:**

- Almindelige bivirkninger (kan påvirke op til 1 ud af 10 patienter):  
Diaré, mavesmerter fordøjelsesbesvær eller halsbrand.
- Ikke almindelige bivirkninger (kan påvirke op til 1 ud af 100 patienter):  
Hovedpine, mavesår, opkastninger, kvalme, forstoppelse, luft i maven eller tarmene, udslæt, kløe, svimmelhed, prikkende fornemmelse og følelsesløshed.
- Sjældne bivirkninger (kan påvirke op til 1 ud af 1.000 patienter):  
Svimmelhed (vertigo).
- Meget sjældne bivirkninger (kan påvirke op til 1 ud af 10.000 patienter):  
Gulsot; alvorlige mavesmerter med eller uden rygsmarter; feber, åndedrætsbesvær ind imellem i ledsaget af hoste; generelle allergiske reaktioner (f.eks. varmfølelse over hele kroppen med pludselig almen utilpashed og eventuel besvimelse); hævelse i munden; blister på huden; allergi på huden; ømhed i munden (stomatitis); blodtryksfald; forvirring; hallucinationer; ledsmerter; muskelsmerter; smagsforstyrrelser.

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

#### **Indberetning af bivirkninger**

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

## 5. Opbevaring

Opbevares i den originale blisterpakning for at beskytte mod fugt.

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

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

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

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

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Clopidogrel ratiopharm indeholder:

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

Øvrige indholdsstoffer (se pkt. 2 "Clopidogrel ratiopharm indeholder hydrogeneret ricinusolie"):

#### *Tabletterne:*

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

#### *Filmovertræk:*

Makrogol 6000  
ethylcellulose (E462)  
titandioxid (E171)

### Udseende og pakningsstørrelser

Clopidogrel ratiopharm 75 mg filmovertrukne tabletter er hvide til rødhvide, marmorerede, runde og bikonvekse. De udleveres i papæsker der indeholder 7, 14, 28, 30, 50, 84, 90 og 100 tabletter i blisterpakninger af aluminium. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### Indehaver af markedsføringstilladelsen

Archie Samuel s.r.o.  
Slunná 16  
61700 Brno  
Den Tjekkiske republik

### Fremstiller

Merckle GmbH  
Ludwig-Merckle-Strasse 3  
89143 Blaubeuren  
Tyskland

Hvis De ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal De henvende Dem til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

<b>België/Belgique/Belgien</b> Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG Tél/Tel: +32 3 820 73 73	<b>Lietuva</b> UAB "Sicor Biotech" Tel: +370 5 266 0203
<b>България</b> Тева Фармасютикълс България ЕООД Тел: +359 2 489 95 82	<b>Luxembourg/Luxemburg</b> ratiopharm GmbH Tel: +49 731 402 02
<b>Česká republika</b> Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o. Tel: +420 251 007 111	<b>Magyarország</b> Teva Magyarország Zrt. Tel.: +36 1 288 64 00
<b>Danmark</b> Teva Denmark ApS Tlf: +45 44 98 55 11	<b>Malta</b> Drugsales Ltd. Tel: +356 21 419070
<b>Deutschland</b> ratiopharm GmbH Tel: +49 731 402 02	<b>Nederland</b> ratiopharm Nederland B.V. Tel: +31 800 0228 400
<b>Eesti</b> UAB "Sicor Biotech" Eesti filiaal Tel: +372 661 0801	<b>Norge</b> Teva Norway AS Tlf: +47 66 77 55 90
<b>Ελλάδα</b> Teva Ελλάς Α.Ε. Τηλ: +30 210 72 79 099	<b>Österreich</b> ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH Tel: +43 1 97 007
<b>España</b> ratiopharm España, S.A. Tél: +34 91 567 29 70	<b>Polska</b> Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. Tel.: +48 22 345 93 00
<b>France</b> Teva Santé SAS Tél: +33 1 55 91 78 00	<b>Portugal</b> Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda Tel: +351 21 423 59 10
	<b>România</b> Teva Pharmaceuticals S.R.L Tel: +40 21 230 65 24
<b>Ireland</b> Teva Pharmaceuticals Ireland Tel: +353 51 321740	<b>Slovenija</b> Pliva Ljubljana d.o.o. Tel: +386 1 58 90 390
<b>Ísland</b> Teva UK Limited, Bretland Sími: +44 1323 501 111	<b>Slovenská republika</b> TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o. Tel: +421 2 57 26 79 11
<b>Italia</b> Teva Italia S.r.l. Tel: +39 02 89 17 98 1	<b>Suomi/Finland</b> ratiopharm Oy Puh/Tel: +358 20 180 5900
<b>Κύπρος</b> Teva Ελλάς Α.Ε., Ελλάδα	<b>Sverige</b> Teva Sweden AB

Tηλ: +30 210 72 79 099	Tel: +46 42 12 11 00
<b>Latvija</b> UAB "Sicor Biotech" filiāle Latvijā Tel: +371 677 849 80	<b>United Kingdom</b> Teva UK Limited Tel: +44 1323 501 111

Denne indlægsseddel blev senest ændret den

De kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg