















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 alvorlige de 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 pkt 4.4), aplastisk anæmi, pancytopeni, agranulocytose, alvorlig trombocytopeni, erhvervet hæmofili A, granulocytopeni, anæmi
Hjerte				Koumis syndrom (vasospastisk allergisk angina / allergisk myokardieinfarkt) i forbindelse med en allergisk reaktion på grund af clopidogrel*
Immunsystemet				Serumsygdом, anafylaktiske reaktioner, krydsallergiske reaktioner mellem thienopyridiner (såsom ticlopidin, prasugrel) (se pkt. 4.4)*, insulin autoimmun syndrom, som kan føre til alvorlig hypoglykæmi, især hos patienter med HLA DRA4 subtype (hyppigere i den japanske befolkning)*
Psykiske forstyrrelser				Hallucinationer, konfusion
Nervesystemet		Intrakraniell blødning (nogle med dødelig udgang), hovedpine, paræstesi, svimmelhed		Smagsforstyrrelser, ageusi
Øjne		Øjenblødning (konjunktival, okular, retinal)		
Øre og labyrint			Vertigo	
Vaskulære sygdomme	Hæmatom			Alvorlig blødning, blødning i operationsår, vaskulitis, hypotension



Systemorganklasse	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden, ikke kendt*
Luftveje, thorax og mediastinum	Næseblod			Blødning i luftvejene (hæmoptyse, pulmonær blødning), bronkospasmer, interstitiel pneumoni, eosinofil pneumoni
Mave-tarm-kanalen	Gastrointestinal blødning, diarré, mavesmerter, dyspepsi	Mavesår og duodenalt ulcus gastritis, opkastning, kvalme, forstoppelse, flatulens	Retroperitoneal blødning	Gastrointestinal og retroperitoneal blødning med dødeligt udfald, bugspytkirtelbetændelse, colitis (inklusive ulcerosa eller lymfocytisk colitis), stomatitis
Lever og galdeveje				Akut leversvigt, hepatitis, unormal leverfunktionstest
Hud og subkutane væv	Blå mærker	Udslæt, kløe, hudblødning (purpura)		Bulløs dermatitis (toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme), akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP), angioødem lægemiddelinduceret overfølsomhedssyndrom, medikamentelt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), erytematøst eller eksfoliativt udslæt, urticaria, eksem, lichen planus
Det reproduktive system og mammae			Gynækomasti	
Knogler, led, muskler og bindevæv				Muskuloskeletal blødning (blødudtrængning i led), artrit, arthralgi, muskelsmerter.
Nyrer og urinveje		Blod i urinen		Glomerulonefrit, forhøjet blodkreatinin
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Blødning ved injektionssteder			Feber
Undersøgelser		Forlænget blødningstid, fald i neutrofiltal, fald i trombocytal.		

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

#### Indberetning af mistænkte bivirkninger

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

## 4.9 Overdosering

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

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

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

#### *Virkningsmekanisme*

Clopidogrel er et prodrug, hvor en af metabolitterne hæmmer 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 GPIIb-IIIa-komplekset, hvorved trombocyttaggregationen hæmmes. Clopidogrel binder sig irreversibelt til trombocytternes ADP-receptor, hvorfor trombocyttaggregationen hæmmes i resten af trombocytternes levetid (ca. 7-10 dage), og normal trombocytfunktion generhverves med den hastighed, hvormed trombocytterne omsættes. Den trombocyttaggregation, der induceres af andre agonister end ADP, hæmmes også ved blokering af den forstærkning af 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 trombocyttaggregation.

#### *Farmakodynamisk virkning*

Gentagne doser på 75 mg/dag hæmmede i væsentlig grad den trombocyttaggregation som ADP inducerer fra den første dag. Dette øgedes progressivt og nåede steady state mellem dag 3 og dag 7. Ved steady state var den hæmningsgrad, der blev iagttaget med en dosis på 75 mg/dag, mellem 40 % og 60 %. Trombocyttaggregation og kapillærblødningstid vendte gradvist tilbage til baselineværdierne, almindeligvis inden for 5 dage efter behandlingens ophør.

#### *Klinisk virkning og sikkerhed*

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

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

CAPRIE-studiet omfattede 19.185 patienter med aterotrombose manifesteret ved nyligt myokardieinfarkt (<35 dage), nylig iskæmisk apopleksi (mellem 7 dage og 6 måneder) eller påviste perifere kredsløbsforstyrrelser (PAD). Patienterne blev randomiseret til clopidogrel 75 mg/dag eller

ASA 325 mg/dag og blev kontrolleret i 1-3 år. I delgruppen med myokardieinfarkt fik de fleste patienter ASA i de førstfølgende dage efter det akutte myokardieinfarkt.

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

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

### Akut koronart syndrom

CURE-studiet omfattede 12.562 patienter med akut koronarsyndrom uden forhøjelse af ST-segmentet (ustabil angina pectoris eller myokardieinfarkt uden forekomst af Q-takker), som indfandt sig inden for 24 timer efter starten på den seneste periode med bryst smerter eller symptomer der svarede til iskæmi. Patienterne skulle have enten EKG-forandringer, som var kompatible med ny iskæmi, eller forhøjede værdier af hjertezymer eller troponin I eller T på mindst 2 x øvre grænse for normalområdet. Patienterne blev randomiseret til clopidogrel (300 mg initial mætningsdosis efterfulgt af 75 mg/dag,  $N=6.259$ ) eller placebo ( $N=6.303$ ), begge i kombination med ASA (75-325 mg en gang daglig) samt anden standardbehandling. Patienterne var i behandling i op til 1 år. I CURE blev 823 (6,6 %) patienter samtidig behandlet med GPIIb/IIIa-hæmmere. Heparin blev givet til over 90 % af patienterne, og den relative blødningsforekomst i clopidogrel- og placebogruppen blev ikke signifikant påvirket af den ledsagende heparinbehandling.

Antallet af patienter, som oplevede det primære endepunkt [kardiovaskulært dødsfald, myokardieinfarkt eller apopleksi] var 582 (9,3 %) i clopidogrel-gruppen og 719 (11,4 %) i placebogruppen, hvilket giver en relativ risikoreduktion på 20 % (95 % CI: 10 %-28 %;  $p=0,00009$ ) for clopidogrelgruppen (en relativ risikoreduktion på 17 %, når patienterne fik konservativ behandling, 29 %, når de fik perkutan transluminal koronar angioplasti (PTCA) med eller uden stent, og 10 %, når de fik koronar bypassoperation (CABG)). Nye kardiovaskulære hændelser (primært endepunkt) blev forebygget med relative risikoreduktioner på 22 % (CI: 8,6, 33,4) 32 % (CI: 12,8, 46,4), 4 % (CI: -26,9, 26,7), 6 % (CI: -33,5, 34,3) og 14 % (CI: -31,6, 44,2), i løbet af studiets intervaller på henholdsvis 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 og 9-12 måneder. Efter 3 måneders behandling blev den observerede fordel således ikke yderligere forbedret i clopidogrel+ASA-gruppen, hvorimod der stadig forelå en blødningsrisiko (se pkt. 4.4).

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

Antallet af patienter, som oplevede det primære endepunkt [kardiovaskulært dødsfald, myokardieinfarkt, apopleksi eller refraktær iskæmi] var 1.035 (16,5 %) i clopidogrelgruppen og 1.187 (18,8 %) i placebogruppen, hvilket giver en relativ risikoreduktion på 14 % (95 % CI: 6 %-21 %;

$p=0,00005$ ) for clopidogrelgruppen. Fordelen må hovedsageligt tilskrives den statistisk signifikante reduktion i forekomsten af myokardieinfarkt [287 (4,6 %) i clopidogrelgruppen og 363 (5,8 %) i placebogruppen]. Der sås ingen effekt på forekomsten af genindlæggelse som følge af ustabil angina pectoris.

De resultater, som blev opnået i populationer med forskellige karakteristika (fx ustabil angina pectoris eller myokardieinfarkt uden forekomst af Q-takker, høj- eller lavrisikogruppe, diabetes, behov for revaskularisering, alder, køn, osv.) svarede til den primære analyses resultater. Specielt i en post-hoc analyse af 2.172 patienter som fik indsat stent (17 % af den totale population i CURE-studiet, Stent-CURE), viste data, at clopidogrel sammenlignet med placebo medførte en signifikant RRR på 26,2 %, med hensyn til primære endepunkter (CV død, MI, hjerteanfald) og desuden en signifikant RRR på 23,9 % med hensyn til andet primært endepunkt (CV død, MI, hjerteanfald eller refraktær iskæmi). Derudover gav sikkerhedsprofilen for denne patientundergruppe ikke anledning til særlig bekymring. Dermed er resultaterne af denne delkonklusion i overensstemmelse med de overordnede studieresultater.

De fordele, der blev observeret for clopidogrel, var uafhængige af anden akut og langvarig behandling af kardiovaskulære sygdomme (med fx heparin/LMWH, GPIIb/IIIa-hæmmere, lipidsænkende lægemidler, beta-blokkere og ACE-hæmmere). Clopidogrels virkning blev observeret uden relation til doseringen af ASA (75-325 mg en gang daglig).

Hos patienter med akut myokardieinfarkt (MI) med ST-segment elevation blev sikkerheden ved og effekten af clopidogrel vurderet i 2 randomiserede, placebo-kontrollerede, dobbeltblindede undersøgelser kaldet CLARITY og COMMIT.

CLARITY-studiet inkluderede 3.491 patienter, der var til rådighed inden for 12 timer efter at et MI med elevation af ST-segmentet var indtrådt, og som det var planlagt at give en trombolytisk behandling. Patienterne fik clopidogrel (300 mg loading dose efterfulgt af 75 mg daglig,  $n=1.752$ ) eller placebo ( $n=1.739$ ) begge i kombination med ASA (150-325 mg som loading dose, herefter 75-162 mg daglig), et fibrinolytisk middel samt heparin, når det var hensigtsmæssigt. Patienterne blev fulgt i 30 dage. Det primære endepunkt var forekomsten af en kombination af okkluderede arterier, der var relateret til infarkt på angiogrammet for patienten blev udskrevet, dødsfald, eller ved gentaget MI før koronarangiografi. For de patienter der ikke gennemgik angiografi, var det primære endepunkt død, gentaget myokardieinfarkt ved dag 8 eller ved udskrivelse fra hospitalet. Patientpopulationen bestod af 19,7 % kvinder og 29,2 % af patienterne var over 65 år. En total på 99,7 % af patienterne fik fibrinolytika (fibrinspecifik: 68,7 %, non-fibrin specifik: 31,1 %), 89,5 % fik heparin, 78,7 % betablokkere, 54,7 % ACE-hæmmere og 63 % statiner.

Femten procent (15,0 %) af patienterne i clopidogrel-gruppen og 21,7 % i placebogruppen opnåede det primære endepunkt, hvilket viste en absolut reduktion på 6,7 % og en odds reduktion på 36 % til fordel for clopidogrel (95 % CI: 24, 47 %;  $p<0.001$ ), der hovedsageligt var relateret til en reduktion af infarkt-relaterede okkluderede arterier. Denne fordel var konsekvent blandt alle præspecificerede undergrupper, hvor der både blev taget hensyn til patientens alder, køn, hvor infarkt er lokaliseret og den type fibrinolytika eller hepariner der blev anvendt til behandling.

Det COMMIT-studie, som var designet med 2x2 faktor, inkluderede 45.852 patienter, der var til rådighed inden for 24 timer efter indtrådte symptomer, som var mistænkt for at være MI og hvor EKG anomalier (dvs. ST elevation, ST depression eller venstresidig grenblok) understøttede dette. Patienterne fik clopidogrel (75 mg/dag,  $n=22.961$ ) eller placebo ( $n=22.891$ ), i kombination med ASA (162 mg/dag) i 28 dage eller indtil udskrivelse fra hospitalet. Det primære endepunkt var død uanset årsag og den første forekomst af re-infarkt, apopleksi eller død. Populationen inkluderede 27,8 % kvinder, 58,4 % patienter  $\geq 60$  år (26 %  $\geq 70$  år) og 54,5 % patienter der fik fibrinolytika.

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

### De-eskalering af P2Y<sub>12</sub>-hæmmere i ACS

Skift fra en mere potent P2Y<sub>12</sub>-receptorhæmmer til clopidogrel i association med aspirin efter akut fase i ACS er blevet evalueret i to randomiserede investigator-sponsorerede studier (ISS) - TOPIC og TROPICAL-ACS - med kliniske outcome data.

Den kliniske fordel af de mere potente P2Y<sub>12</sub>-hæmmere, ticagrelor og prasugrel, er i deres pivotale studier relateret til en signifikant reduktion af tilbagevendende iskæmiske hændelser (inklusive akut og subakut stenttrombose (ST), myokardieinfarkt (MI) og akut revaskularisering). Selv om den iskæmiske fordel var konsistent i løbet af det første år, blev der observeret større reduktion i iskæmisk tilbagefald efter ACS i de første dage efter indledelsen af behandlingen. I modsætning hertil viste *post-hoc* analyser statistisk signifikante stigninger i blødningsrisikoen med de mere potente P2Y<sub>12</sub>-hæmmere, overvejende under vedligeholdelsesfasen efter den første måned efter ACS. TOPIC og TROPICALACS blev designet til at undersøge, hvordan man kan mindske blødninger samtidig med at effekten opretholdes.

#### **TOPIC** (*Timing Of Platelet Inhibition after acute Coronary syndrome*)

Dette randomiseret, open-label studie inkluderede ACS patienter, som kræver PCI. Patienter behandlet med aspirin og en mere potent P2Y<sub>12</sub>-hæmmer, og uden bivirkning ved en måned blev skiftet til fast dosis aspirin plus clopidogrel (de-eskaleret dobbelt trombocythæmmende behandling (DAPT)), eller fortsatte deres medicin regime (uændret DAPT).

I alt blev 645 af 646 patienter med STEMI eller NSTEMI eller ustabil angina analyseret (de-eskaleret DAPT (n = 322); uændret DAPT (n = 323)). Opfølgning ved et år blev udført for 316 patienter (98,1 %) i de-eskaleret DAPT-gruppen og 318 patienter (98,5 %) i den uændrede DAPT-gruppe. Median opfølgningen for begge grupper var 359 dage. Karakteristika for den undersøgte kohorte var ens i de 2 grupper.

Det primære resultat sammensat af kardiovaskulær død, slagtilfælde, akut revaskularisering og BARC (Bleeding Academic Research Consortium) blødning  $\geq 2$  ved 1 år efter ACS, forekom hos 43 patienter (13,4 %) i de-eskaleret DAPT-gruppen og hos 85 patienter (26,3 %) i den uændrede DAPT-gruppe (p < 0,01). Denne statistisk signifikante forskel skyldtes hovedsagelig færre blødninger, uden forskel rapporteret i iskæmiske endepunkter (p = 0,36), mens BARC  $\geq 2$  blødning forekom mindre hyppigt i den de-eskalerede DAPT-gruppe (4,0 %) versus 14,9 % i den uændrede DAPT-gruppe (p < 0,01). Blødninger defineret som BARC forekom hos 30 patienter (9,3 %) i de-eskaleret DAPT-gruppen og hos 76 patienter (23,5 %) i den uændrede DAPT-gruppe (p < 0,01).

#### **TROPICAL-ACS** (*Testing Responsiveness to Platelet Inhibition on Chronic Antiplatelet Treatment for Acute Coronary Syndromes*)

Dette randomiseret, open-label studie inkluderede 2.610 biomarker-positive ACS-patienter efter vellykket PCI. Patienterne blev randomiseret til at modtage enten prasugrel 5 eller 10 mg/d (dag 0-14) (n = 1309) eller prasugrel 5 eller 10 mg/d (dag 0-7), derefter de-eskaleret til clopidogrel 75 mg/d (dag 8-14) (n = 1309) i kombination med ASA (<100 mg/dag). På dag 14 blev blodpladefunktionstestning (PFT) udført. Patienterne, som blev behandlet med prasugrel alene, blev fortsat behandlet med prasugrel i 11,5 måneder.

De de-eskalerede patienter gennemgik høj trombocytreaktivitet (HPR) test. Hvis HPR  $\geq 46$  enheder blev patienterne eskaleret tilbage til prasugrel 5 eller 10 mg/d i 11,5 måneder; hvis HPR < 46 enheder fortsatte patienterne med clopidogrel 75 mg/d i 11,5 måneder. Derfor havde den guidede de-eskaleringsarm patienter behandlet med enten prasugrel (40 %) eller clopidogrel (60 %). Alle patienter blev fortsat behandlet med aspirin og blev fulgt i et år.

Det primære endepunkt (den kombinerede forekomst af CV-død, MI, slagtilfælde og BARC  $\geq 2$  blødning efter 12 måneder) blev mødt, hvilket viste non-inferioritet – 95 patienter (7 %) i den guidede de-eskaleringsgruppe og 118 patienter (9 %) i kontrolgruppen (p non-inferioritet = 0,0004) havde en hændelse. Den guidede de-eskalering resulterede ikke i en øget kombineret risiko for iskæmiske hændelser (2,5 % i de-eskaleringsgruppen mod 3,2 % i kontrolgruppen, p non-inferioritet = 0,0115),

heller ikke i det centrale sekundære endepunkt for BARC  $\geq 2$  blødning ((5 %) i de-eskaleringsgruppen versus 6 % i kontrolgruppen ( $p = 0,23$ )). Den kumulative forekomst af alle blødningshændelser (BARC klasse 1 til 5) var 9 % (114 hændelser) i den guidede de-eskaleringsgruppe versus 11 % (137 hændelser) i kontrolgruppen ( $p = 0,14$ ).

### *Pædiatrisk population*

I et dosis-eskaleringsstudie 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 Clopidogrel 75 mg/dag.

I et randomiseret, dobbelblindt, parallelgruppestudie (CLARINET) blev 906 pædiatriske patienter (nyfødte og spædbørn) med cyanotisk kongenit hjertesygdom palliativt opereret med en systemisk-til-pulmonalarterie shunt randomiseret til at få clopidogrel 0,2 mg/kg ( $n=467$ ) eller placebo ( $n=439$ ) med samtidig standardbehandling indtil tidspunktet for 2. 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 hjerte-relateret 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-plasmakoncentration 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. Den aktive metabolit dannes hovedsageligt af CYP2C19 med bidrag fra flere andre CYP-enzymmer, inklusive CYP1A2, CYP2B6 og CYP3A4. Den aktive tiolmetabolit, som er blevet isoleret *in vitro*, binder hurtigt og irreversibelt til blodpladereceptorerne, hvorved trombocyttaggregation hæmmes.

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

#### *Elimination*

Efter en oral dosis af  $^{14}\text{C}$ -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 test tilgængelige til at bestemme en patients CYP2C19-genotype.

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

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

Indflydelsen af CYP2C19-genotype på det kliniske udfald hos patienter i behandling med clopidogrel er ikke blevet evalueret i prospektive, randomiserede, kontrollerede studier. Der er dog foretaget et antal retrospektive analyser for at evaluere denne effekt hos patienter i behandling med clopidogrel, for hvem der foreligger resultater af genotyping: CURE (n=2.721), CHARISMA (n=2.428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1.477) og ACTIVE-A (n=601) såvel som et antal publicerede kohortestudier.

I TRITON-TIMI 38 og 3 af kohortestudierne (Collet, Sibbing, Giusti) havde den kombinerede gruppe af patienter med status som enten *intermediate* eller *poor 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 et af kohortestudierne (Trenk) blev der ikke observeret nogen øget forekomst af hændelser, baseret på metabolismestatus.

Ingen af disse analyser var tilstrækkeligt store til at kunne detektere forskelle i outcome hos *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 ungernes udvikling. Specifikke farmakokinetiske forsøg med radioaktivt mærket



clopidogrel har vist, at udgangsstoffet eller dets metabolitter udskilles i mælk. Følgelig kan en direkte effekt (let toksicitet) eller en indirekte effekt (mindre velsmagende) ikke udelukkes.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

*Tabletterne:*

Makrogol 6000

Mikrokrystallinsk cellulose (E460)

Crospovidon type A

Ricinusolie, hydrogeneret

*Filmovertræk:*

Makrogol 6000

Ethylcellulose (E462)

Titandioxid (E171)

### **6.2 Uforligneligheder**

Ikke relevant

### **6.3 Opbevaringstid**

3 år

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Opbevares i den originale blisterpakning for at beskytte mod fugt.

### **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 MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

*Archie Samuel s.r.o.*

*Slunná 16*

*61700 Brno*

Den Tjekkiske Republik

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

EU/1/09/541/001 - Pakning med 14 filmovertrukne tabletter i blisterkort af aluminium

EU/1/09/541/002 - Pakning med 28 filmovertrukne tabletter i blisterkort af aluminium

EU/1/09/541/003 - Pakning med 30 filmovertrukne tabletter i blisterkort af aluminium  
EU/1/09/541/004 - Pakning med 50x1 filmovertrukne tabletter i blisterkort af aluminium  
EU/1/09/541/005 - Pakning med 84 filmovertrukne tabletter i blisterkort af aluminium  
EU/1/09/541/006 - Pakning med 90 filmovertrukne tabletter i blisterkort af aluminium  
EU/1/09/541/007 - Pakning med 100 filmovertrukne tabletter i blisterkort af aluminium  
EU/1/09/541/008 - Pakning med 7 filmovertrukne tabletter i blisterkort af aluminium

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

Dato for første tilladelse: 28. juli 2009  
Dato for seneste fornyelse: 22. maj 2014

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

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

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

## **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, hvor der ikke er identificeret nogen sikkerhedsproblemer, som kræver yderligere risikominimerings aktiviteter.

**BILAG III**

**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

**A. ETIKETTERING**

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

**YDERKARTON**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Clopidogrel ratiopharm GmbH 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**

Indeholder 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**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

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/1/09/541/001	14 tabletter
EU/1/09/541/002	28 tabletter
EU/1/09/541/003	30 tabletter
EU/1/09/541/004	50 tabletter
EU/1/09/541/005	84 tabletter
EU/1/09/541/006	90 tabletter
EU/1/09/541/007	100 tabletter
EU/1/09/541/008	7 tabletter

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receiptpligtigt lægemiddel.

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

Clopidogrel ratiopharm GmbH 75 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.



**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:  
SN:  
NN:

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Clopidogrel ratiopharm GmbH 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

**B. INDLÆGSSEDDEL**

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

## Indlægsseddel: Information til brugeren

### Clpidogrel ratiopharm GmbH 75 mg filmovertrukne tabletter clpidogrel

**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 Clpidogrel ratiopharm GmbH 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 De får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se afsnit 4.

#### Oversigt over indlægssedlen

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

#### 1. VIRKNING OG ANVENDELSE

Clpidogrel ratiopharm GmbH indeholder det aktive indholdsstof clpidogrel, som tilhører en lægemiddelgruppe, der kaldes blodforyndende 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).

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

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

- De lider af åreforkalkning (også kaldet aterosklerose) - og
- De tidligere har haft et hjerteanfald, apopleksi eller en tilstand kaldet perifer arteriel sygdom (kredsløbsforstyrrelser i arme eller ben, forårsaget af vaskulær okklusion), eller
- De har haft en alvorlig form for smerter i brystet, som kaldes hjertekrampe (ustabil angina pectoris) eller hjerteanfald (myokardieinfarkt). Til behandling af denne tilstand kan Deres læge have indsat en stent i den blokerede eller forsnævrede arterie for at genoprette en effektiv blodgennemstrømning. De bør også få acetylsalicylsyre (et stof, som indgår i mange lægemidler, og som anvendes til at afhjælpe smerter og sænke feber såvel som til at forebygge dannelse af blodpropper).

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

### Tag ikke Clopidogrel ratiopharm GmbH

- hvis De er allergisk over for clopidogrel eller et af de øvrige indholdsstoffer i Clopidogrel ratiopharm GmbH (angivet i afsnit 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 GmbH.

### Advarsler og forsigtighedsregler

- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før De tager Clopidogrel ratiopharm GmbH:
- 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 GmbH:

- Skal De fortælle Deres læge, at De er i behandling med Clopidogrel ratiopharm GmbH 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, gulfarvning af huden eller øjnene (gulshot) (se afsnit 4 'Bivirkninger')
- Kan det tage lidt længere end normalt, før blødningen stopper, hvis De skærer Dem eller kommer til skade. Dette skyldes medicinens virkemåde, da den forhindrer blodet i at størkne. Ved mindre sår og skader, som hvis De f.eks. skærer Dem under barbering, er dette som regel ikke noget problem. Hvis De er bekymret over Deres blødning, skal De omgående kontakte Deres læge (se afsnit 4 'Bivirkninger').
- Kan Deres læge bede om blodprøver

### Børn og unge

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

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

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

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

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

- medicin, der kan øge risikoen for blødning, såsom:
  - o blodfortyndende medicin, der tages gennem munden for at nedsætte dannelse af blodpropper
  - o 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
  - ticlopidin, der er anden medicin mod blodpropper
  - selektive serotoningenoptagelseshæmmere (herunder, men ikke begrænset til fluoxetin og fluvoxamin), der normalt anvendes mod depression
- omeprazol eller esomeprazol til behandling af for meget mavesyre
  - fluconazol eller voriconazol, der anvendes til behandling af svampeinfektioner
  - efavirenz, der anvendes til behandling af hiv- (humant immundefektvirus) infektion
  - antiretrovirale lægemidler (hiv-medicin)
  - carbamazepin, der anvendes mod bestemte former for epilepsi
  - moclobemid, medicin mod depression.
  - repaglinid, medicin til behandling af diabetes
  - paclitaxel, medicin til behandling af kræft.

Hvis De har haft alvorlige smerter i brystet (hjertekrampe (ustabil angina pectoris) eller hjerteanfald), kan Deres læge ordinere Clopidogrel ratiopharm GmbH i kombination med acetylsalicylsyre, som er et stof, der indgår i mange typer medicin til smertelindring og febersenkning. 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 GmbH sammen med mad og drikke**  
Clopidogrel ratiopharm GmbH 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 ammer, har mistanke om, at De er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal De spørge Deres læge eller apotekspersonalet til råds, før De tager Clopidogrel ratiopharm GmbH. Hvis De bliver gravid, mens De tager Clopidogrel ratiopharm GmbH, skal De omgående kontakte Deres læge, da det frarådes at tage Clopidogrel ratiopharm GmbH 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 GmbH vil påvirke Deres evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

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

Dette kan forårsage mavetilfælde eller diarré

### **3. SÅDAN SKAL DE TAGE CLOPIDOGREL RATIOPHARM GMBH**

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

Hvis De har haft alvorlige bryst smerter (ustabil angina pectoris eller hjertetilfælde), vil Deres læge måske indlede behandlingen med at give Dem 300 mg Clopidogrel ratiopharm GmbH på en gang (4 tabletter på 75 mg). Derefter er den anbefalede dosis 1 Clopidogrel ratiopharm GmbH-tablet på 75 mg dagligt, 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 GmbH, så længe Deres læge udskriver det til Dem.

#### **Hvis De har taget for mange Clopidogrel ratiopharm GmbH**

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

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

Hvis De glemmer at tage en dosis Clopidogrel ratiopharm GmbH 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 GmbH**

**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 gulfarvning af huden og/eller øjnene (gulsot), uanset om det sker i forbindelse med blødninger, som viser sig under huden som små røde prikker, og/eller forvirring (se afsnit 2 'Advarsler og forsigtighedsregler')
- hævelser i munden eller hudproblemer såsom udslæt og kløe, blærer på huden. Dette kan være tegn på en allergisk reaktion.

**Den almindeligste bivirkning**, 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 GmbH.** 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 er:**

- 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 (fornemmelse af at snurre rundt), forstørrede bryster hos mænd.
- Meget sjældne bivirkninger (kan påvirke op til 1 ud af 10.000 patienter):

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

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke vurderes ud fra eksisterende oplysninger):  
Overfølsomhedsreaktioner med bryst- eller mavesmerter, vedvarende symptomer på lavt blodsukker.

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 Lægemiddelstyrelsen 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**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Opbevares i den originale blisterpakning for at beskytte mod fugt.

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

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

Brug ikke Clopidogrel ratiopharm GmbH 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, toiletet eller skraldespanden.

## **6. PAKNINGSSTØRRELSER OG YDERLIGERE OPLYSNINGER**

### **Clopidogrel ratiopharm GmbH indeholder:**

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

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

#### *Tabletterne:*

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

#### *Filmovertræk:*

Makrogol 6000  
ethylcellulose (E462)



titandioxid (E171)

## Udsende og pakningsstørrelser

Clopidogrel ratiopharm GmbH 75 mg filmovertrukne tabletter er hvide til r hvide, 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:

### Belgi /Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG

Tel/T l: +32 3 820 73 73

### Lietuva

UAB "Sicor Biotech"

Tel: +370 5 266 0203

###  lgaria

 ktavis EAD

Tel: +359 24899585

### Luxembourg/Luxemburg

ratiopharm GmbH

Allemagne/Deutschland

Tél/Tel: +49 731 402 02

###  esk  republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.

Tel: +420 251 007 111

### Magyarország

Teva Gy gyszergy r Zrt.

Tel.: +36 1 288 64 00

### Danmark

Teva Denmark A/S

Tlf: +45 44 98 55 11

### Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland

L-Irlanda

Tel: +353 1963 0330

### Deutschland

ratiopharm GmbH

Tel: +49 731 402 02

### Nederland

Teva Nederland B.V.

Tel: +31 800 0228 400

### Eesti

Teva Eesti esindus

UAB Sicor Biotech Eesti filiaal

Tel: +372 661 0801

### Norge

Teva Norway AS

Tlf: +47 66 77 55 90

###  λλάδα

Teva Ελλάς A.E.

Τηλ: +30 211 880 5000

###  sterreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH

Tel: +43 1 97 007 0

### España

### Polska

ratiopharm España, S.A.  
Tél: +34 91 567 29 70

**France**

Teva Santé  
Tél: +33 1 55 91 78 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +353 1963 0330

**Ísland**

ratiopharm Oy  
Finnland  
Sími: +358 20 180 5900

**Italia**

Teva Italia S.r.l.  
Tel: +39 02 89 17 98 1

**Κύπρος**

Teva Ελλάς A.E., Ελλάδα  
Τηλ: +30 211 880 5000

**Latvija**

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

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

**Portugal**

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda  
Tel: +351 21 476 75 50

**România**

Teva Pharmaceuticals S.R.L  
Tel: +40 21 230 65 24

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 57 26 79 11

**Suomi/Finland**

ratiopharm Oy  
Puh/Tel: +358 20 180 5900

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42 12 11 00

**United Kingdom**

Teva UK Limited  
Tel: +44 1977 628500

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}.

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