

BILAG I
PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zyllt 75 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

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

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver filmovertrukken tablet indeholder 108,125 mg lactose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet.

Lyserøde, runde og let konvekse filmovertrukne tabletter.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Sekundær forebyggelse af aterosklerotiske hændelser

Clopidogrel er indiceret hos:

- Voksne patienter med myokardieinfarkt (fra få dage, men ikke over 35 dage), iskæmisk apopleksi (fra 7 dage, men ikke over 6 måneder) eller påviste perifere kredsløbsforstyrrelser.
- Voksne patienter med akut koronarsyndrom:
 - akut koronarsyndrom uden elevation af ST-segmentet (ustabil angina eller myokardieinfarkt uden forekomst af Q-takker) inklusive patienter, som får indsat stent efter perkutant koronarindgreb, i kombination med acetylsalicylsyre (ASA).
 - akut myokardieinfarkt med elevation af ST-segmentet i kombination med ASA hos medicinsk behandlede patienter, der er egnede til trombolytisk behandling.

Patienter med moderat til høj risiko for transitorisk cerebral iskæmi (TCI) eller mini-iskæmisk apopleksi

Clopidogrel i kombination med ASA er indiceret hos:

- Voksne patienter med moderat til høj risiko for TCI (ABCD² score ≥ 4) eller mini-iskæmisk apopleksi (NIHSS² ≤ 3) inden for 24 timer efter enten TCI eller iskæmisk apopleksi.

Forebyggelse af aterosklerotiske og tromboemboliske hændelser ved atrieflimren

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

For yderligere oplysninger henvises til pkt. 5.1.

4.2 Dosering og administration

¹ Alder, blodtryk, kliniske træk, varighed og diabetes mellitus diagnose

² National Institutes of Health Stroke skala

Dosering

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

Hos patienter med akut koronarsyndrom

- Ved akut koronarsyndrom uden elevation af ST-segmentet (ustabil angina pectoris eller myokardieinfarkt uden forekomst af Q-takker) bør behandling med clopidogrel indledes med en enkelt initial mætningsdosis på 300 mg eller 600 mg. En initialdosis (loading dose) på 600 mg kan overvejes hos patienter <75 år, når perkutan koronar intervention planlægges (se pkt. 4.4). Behandlingen med clopidogrel skal fortsættes med 75 mg én gang daglig (sammen med acetylsalicylsyre (ASA) 75 mg – 325 mg). Da større doser af ASA har været forbundet med en øget blødningsrisiko, bør dosering af ASA ikke overstige 100 mg. Den optimale varighed af behandlingen er ikke endeligt fastslået. Kliniske forsøgsdata understøtter anvendelse i op til 12 måneder, og det største udbytte blev set efter 3 måneder (se pkt. 5.1).
- Akut myokardieinfarkt med elevation af ST-segmentet: Clopidogrel bør administreres som en enkelt daglig dosis på 75 mg, indledt med en mætningsdosis på 300 mg i kombination med ASA og med eller uden trombolytika. Medicinsk behandlede patienter, der er ældre end 75 år, bør behandlingen med clopidogrel indledes uden en mætningsdosis. Kombinationsterapi bør startes så tidligt som muligt og fortsættes i mindst 4 uger efter symptomerne viser sig. Fordelene ved kombinationsbehandlingen med clopidogrel og ASA ud over 4 uger er ikke blevet undersøgt i denne sammensætning (se pkt. 5.1).

Voksne patienter med moderat til høj risiko for TCI eller mini-iskæmisk apopleksi:

Voksne patienter med moderat til høj risiko for TCI (ABCD2 score ≥ 4) eller mini-apopleksi (NIHSS ≤ 3) bør gives en initial mætningsdosis på 300 mg clopidogrel efterfulgt af 75 mg clopidogrel en gang dagligt og ASA (75 mg -100 mg en gang dagligt). Behandling med clopidogrel og ASA bør initieres inden for 24 timer efter hændelsen og fortsættes i 21 dage efterfulgt af antitrombotisk behandling med et enkelt lægemiddel.

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

Hvis en dosis glemmes:

- Mindre end 12 timer efter planlagt administration: patienten skal straks tage den glemte dosis og tage den næste dosis som planlagt.
 - Mere end 12 timer efter planlagt administration: patienten skal tage næste dosis som planlagt og ikke tage dobbelt dosis.
- *Pædiatrisk population*
Clopidogrel bør ikke bruges til børn på grund af usikkerhed om virkningen (se pkt. 5.1).
 - Nedsat nyrefunktion
Der er kun begrænset 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 eller uden mad.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 2 eller pkt. 6.1.
- Stærkt nedsat leverfunktion.
- Aktiv patologisk blødning såsom peptisk ulcus eller intrakraniell blødning.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Blødning og hæmatologiske sygdomme

På grund af risikoen for blødninger og hæmatologiske bivirkninger bør det med det samme overvejes at kontrollere blodstatus og/eller foretage andre passende prøver, hvis der opstår kliniske symptomer, der tyder på blødninger i løbet af behandlingen (se pkt. 4.8). Ligesom andre antitrombotiske midler skal clopidogrel anvendes med forsigtighed til patienter med risiko for tiltagende blødninger pga. traumer, kirurgi eller andre patologiske tilstande samt til patienter, der samtidigt behandles med ASA, heparin, glykoprotein IIb/IIIa-hæmmere, nonsteroid antiinflammatoriske lægemidler inklusive cox-2-hæmmere eller selektive serotoninoptagelseshæmmere (SSRI'er), eller stærke CYP2C19-induktorer eller andre lægemidler forbundet med risiko for blødning, såsom pentoxifyllin (se pkt. 4.5). Patienterne skal kontrolleres omhyggeligt for tegn på blødninger, herunder okkulte blødninger, især i behandlingens første uger og/eller efter invasive hjerteindgreb eller -kirurgi. Samtidig administration af clopidogrel og orale antikoagulantia kan ikke anbefales, da det kan øge blødningstendensen (se pkt. 4.5).

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

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

Initialdoser på 600 mg clopidogrel kan ikke anbefales hos patienter med akut koronarsyndrom uden elevation af ST-segmentet og som er ≥ 75 år på grund af en øget blødningsrisiko i denne population.

Trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP)

Trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP) er indberettet i meget sjældne tilfælde hos patienter 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 dødelig tilstand, der kræver øjeblikkelig behandling, der omfatter plasmaferese.

Erhvervet hæmofili

Erhvervet hæmofili er indberettet efter brug af clopidogrel. I tilfælde af bekræftet isoleret forlængelse af aktiveret partiel tromboplastintid (APTT) med eller uden blødning bør erhvervet hæmofili overvejes. Patienter med en bekræftet diagnose på erhvervet hæmofili skal varetages og behandles af specialister, og clopidogrel skal seponeres.

Nyligt iskæmisk apopleksi

- *Initiering af behandling*
 - Ved akut mini-iskæmisk apopleksi eller hos patienter med moderat til høj risiko for TCI bør dobbelt behandling med antitrombotiske lægemidler (clopidogrel og ASA) påbegyndes senest 24 timer efter hændelsens start.

- Der foreligger ingen data vedrørende fordele og ulemper ved kortvarig dobbelt behandling med antitrombotiske lægemidler ved akut mini-iskæmisk apopleksi eller hos patienter med moderat til høj risiko for TCI med (ikke-traumatisk) intrakraniell blødning i anamnesen.
- Hos patienter med ikke-mini iskæmisk apopleksi bør monoterapi med clopidogrel først påbegyndes 7 dage efter hændelsen.
- *Patienter med ikke-mini iskæmisk apopleksi (NIHSS >4)*
På grund af manglende data kan brugen af dobbelt antitrombotisk behandling ikke anbefales (se pkt. 4.1).
- *Nylig mini-iskæmisk apopleksi eller moderat til høj risiko for TCI hos patienter, hvor intervention er indiceret eller planlagt*

Der foreligger ikke data til at understøtte brugen af dobbelt antitrombotisk behandling hos patienter, hvor carotisendarterektomi eller intravaskulær trombectomi er indiceret eller hos patienter, hvor trombolyse eller antikoagulationsbehandling er planlagt. Dobbelt antitrombotisk behandling kan ikke anbefales i disse situationer.

CYP2C19

Farmakogenetik: Hos patienter med nedsat CYP2C19-metabolisme omdannes en mindre del af den anbefalede dosis af clopidogrel til den aktive metabolit og har derfor en mindre effekt på trombocytfunktionen (se pkt. 4.2). Test er tilgængelige til at identificere en patients CYP2C19-genotype.

Anvendelse af lægemidler, der hæmmer aktiviteten af CYP2C19, kan forventes at resultere i nedsat niveau af clopidogrels aktive metabolit og dermed nedsat klinisk virkning, da clopidogrel til dels metaboliseres til dets aktive metabolit af CYP2C19. Den kliniske relevans af denne interaktion er uvis. Som forholdsregel frarådes samtidig anvendelse af stærke eller *intermediate* CYP2C19-hæmmere (se pkt. 4.5 for en liste over CYP2C19-hæmmere, se også pkt. 5.2).

Brug af lægemidler, der inducerer aktiviteten af CYP2C19, forventes at resultere i forhøjede lægemiddelniveauer af clopidogrels aktive metabolit og forstærker muligvis blødningsrisikoen. Som en forholdsregel bør samtidig brug af stærke CYP2C19-induktorer frarådes (se pkt. 4.5).

CYP2C8-substrater

Der skal udvises forsigtighed, når patienter på samme tid behandles med clopidogrel og lægemidler, der er CYP2C8-substrater (se pkt. 4.5).

Krydsreaktioner mellem thienopyridiner

Patienter bør evalueres for tidligere overfølsomhed over for thienopyridiner (såsom clopidogrel, ticlopidin, prasugrel), da der er rapporteret om krydsreaktioner mellem thienopyridiner (se pkt. 4.8). Thienopyridiner kan forårsage lette til alvorlige allergiske reaktioner såsom udslæt og angioødem eller hæmatologiske krydsreaktioner såsom trombocytopeni og neutropeni. Patienter, der tidligere har udviklet en allergisk og/eller hæmatologisk reaktion over for en thienopyridin, kan have en øget risiko for at udvikle den samme eller en anden reaktion over for en anden thienopyridin. Monitorering for tegn på overfølsomhed tilrådes hos patienter med allergi over for thienopyridiner.

Nedsat nyrefunktion

Der er begrænset 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

Zyllt indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose-/galactosemalabsorption.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Lægemidler, der er forbundet med risiko for blødning: Der er en øget risiko for blødning på grund af mulig additiv effekt. Der skal udvises forsigtighed ved samtidig administration af lægemidler, der er forbundet med risiko for blødning (se pkt. 4.4).

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

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

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

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

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

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

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

Anden samtidig behandling:

CYP2C19-induktorer

Da clopidogrel delvist af CYP2C19 metaboliseres til dets aktive metabolit, forventes anvendelse af lægemidler, der inducerer aktiviteten af dette enzym, at resultere i forhøjede lægemiddelniveauer af clopidogrels aktive metabolit.

Rifampicin inducerer kraftigt CYP2C19, hvilket resulterer i både et forhøjet niveau af clopidogrels aktive metabolit og trombocytthæmning, hvilket især muligvis øger risikoen for blødning. Som en forholdsregel bør samtidig brug af stærke CYP2C19-induktorer frarådes (se pkt. 4.4).

CYP2C19-hæmmere

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 potente eller moderate CYP2C19-hæmmere (se pkt. 4.4 og 5.2).

Potente og moderate CYP2C19-hæmmere inkluderer for eksempel omeprazol og esomeprazol, fluvoxamin, fluoxetin, moclobemid, voriconazol, fluconazol, ticlopidin, carbamazepin og efavirenz.

Syrepumpehæmmere (PPI):

80 mg omeprazol en gang daglig administreret enten samtidig med clopidogrel eller med 12 timers mellemrum nedsatte eksponeringen for den aktive metabolit med 45 % (ved initial mætningsdosis) og 40 % (vedligeholdelsesdosis). Denne nedgang var associeret med en 39 % (initial mætningsdosis) og 21 % (vedligeholdelsesdosis) reduktion i trombocythæmning. Esomeprazol forventes at give en lignende interaktion med clopidogrel.

Der er indrapporteret inkonsistente data fra både observationsstudier og kliniske studier vedrørende de kliniske konsekvenser af denne farmakokinetiske (PK)/farmakodynamiske (PD) interaktion med hensyn til alvorlige kardiovaskulære hændelser. Som forholdsregel frarådes samtidig anvendelse af omeprazol eller esomeprazol (se pkt. 4.4).

Der er observeret mindre udtalte reduktioner af eksponeringen for den aktive metabolit med pantoprazol og lansoprazol.

Plasmakoncentrationerne af den aktive metabolit blev reduceret med 20 % (initial mætningsdosis) og 14 % (vedligeholdelsesdosis) ved samtidig behandling med 80 mg pantoprazol en gang daglig. Dette var associeret med en reduktion i den gennemsnitlige trombocythæmning på henholdsvis 15 % og 11 %. Disse resultater indikerer, at clopidogrel kan administreres sammen med pantoprazol.

Der foreligger ikke beviser for, at andre lægemidler, der reducerer mavesyren, såsom H₂-blokkere eller antacida, påvirker clopidogrels antitrombotiske aktivitet.

Boostet antiretroviral terapi (ART): Hiv-patienter, behandlet med boostet antiretroviral terapi (ART), er i højrisiko for vaskulære hændelser.

En signifikant reduceret trombocythæmning er blevet observeret hos hiv patienter behandlet med ritonavir- eller cobicistat-boostet-ART. Selvom den kliniske relevans af disse fund er usikker, har der været spontane indberetninger om hiv-smittede patienter behandlet med ritonavir boostet-ART, som har oplevet re-okklusive hændelser efter de-obstruktion eller oplevet trombotiske hændelser under støddosisbehandling med clopidogrel. Gennemsnitlig trombocythæmning kan være reduceret ved samtidig brug af clopidogrel og ritonavir. Derfor bør samtidig brug af clopidogrel med ART-boostede behandlinger frarådes.

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

Lægemidler, der er CYP2C8-substrater: Det er vist, at clopidogrel kan øge eksponeringen for repaglinid hos raske frivillige. *In vitro* studier har vist, at den øgede eksponering for repaglinid skyldes hæmning af CYP2C8 ved glukuronidmetabolitten af clopidogrel. På grund af risiko for øget

plasmakoncentration skal der udvises forsigtighed ved samtidig administration af clopidogrel og lægemidler, der primært elimineres ved CYP2C8-metabolisme (f.eks. repaglinid, paclitaxel) (se pkt. 4.4).

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, calciumantagonister, kolesterolsænkende midler, dilatatorer med effekt på koronarkarrene, antidiabetika (inklusive insulin), antiepileptika samt GPIIb/IIIa-hæmmere, uden at der blev påvist klinisk signifikante uønskede interaktioner.

I lighed med andre orale P2Y₁₂-hæmmere kan samtidig administration af opioidagonister potentielt forsinke og reducere absorptionen af clopidogrel, formodentligt på grund af langsommere ventrikeltømning. Den kliniske relevans er ukendt. Anvendelse af et parenteralt antitrombotisk middel til patienter med akut koronarsyndrom, der kræver samtidig administration af morfin eller anden opioidagonist, bør overvejes.

Rosuvastatin: Det er vist, at clopidogrel øger eksponeringen for rosuvastatin hos patienter 2 gange (AUC) og 1,3 gange (C_{\max}) efter administration af en dosis på 300 mg clopidogrel og 1,4 gange (AUC) uden effekt på C_{\max} efter gentagen administration af en dosis på 75 mg clopidogrel.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Da der ikke foreligger kliniske data om eksponering for clopidogrel under graviditet, foretrækkes det, at clopidogrel ikke anvendes under graviditet af sikkerhedsmæssige årsager.

Dyreforsøg viser ikke direkte eller indirekte skadelige virkninger for graviditet, embryoets/fostrets udvikling, fødslen eller den postnatale udvikling (se pkt. 5.3).

Amning

Det vides ikke, om clopidogrel udskilles i human mælk. Dyrestudier har vist, at clopidogrel udskilles i mælk. Som forholdsregel bør amning ophøre under behandling med Zyllt.

Fertilitet

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

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Resumé af bivirkningsprofilen

Clopidogrel er blevet evalueret sikkerhedsmæssigt hos mere end 44.000 patienter, der har deltaget i kliniske studier, inklusive over 12.000 patienter, der blev behandlet i mindst 1 år. Samlet set var clopidogrel 75 mg/dag sammenligneligt med ASA 325 mg/dag i CAPRIE-studiet uafhængigt af alder, køn og race. De klinisk relevante bivirkninger observeret i CAPRIE-, CURE-, CLARITY, COMMIT og ACTIVE-A-studierne beskrives nedenfor. Ud over erfaringerne fra de kliniske studier er der spontant blevet rapporteret bivirkninger.

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

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

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

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

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

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

Oversigt over bivirkninger i tabelform

Bivirkninger der opstod enten under de kliniske studier eller der spontant blev indberettet er beskrevet i tabellen nedenfor. Hyppighed defineres i henhold til følgende konvention: almindelig (>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). Inden for hver gruppe af bivirkninger med samme frekvens er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Systemorgan-klasse	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden, ikke kendt*
Blod og lymfesystem		Trombocytopeni, leukopeni, eosinofili	Neutropeni, inklusive svær neutropeni	Trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP) (se pkt. 4.4), aplastisk anæmi, pancytopeni, agranulocytose, alvorlig trombocytopeni, erhvervet hæmofili A, granulocytopeni, anæmi
Hjerte				Kounis 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		Intrakraniel 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 operationssår, vaskulitis, hypotension
Luftveje, thorax og mediastinum	Næseblod			Blødning i luftvejene (hæmoptyse, pulmonær blødning), bronkospasmer, interstitiel pneumoni, eosinofil pneumoni
Mave-tarmkanalen	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 ulcerøsa eller lymfocytisk colitis), stomatitis
Lever og galdeveje				Akut leversvigt, hepatitis, unormal leverfunktionstest
Hud og subkutane væv	Blå mærker	Udslæt, kløe, hudblødning (purpura)		Bulløs dermatitis (toksisk epidermal nekrolyse, Stevens Johnson syndrom, erythema multiforme), 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 (bløddtrædning i led), artrit, arthralgi, muskelsmerter.
Nyrer og urinveje		Blod i urinen		Glomerulonefritis, forhøjet blodkreatinin
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Blødning ved injektionssteder			Feber
Undersøgelser		Forlænget blødningstid, fald i neutrofil, fald i trombocyt		

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

Indberetning af formodede bivirkninger

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

4.9 Overdosering

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antithrombosemidler, trombocytfunctiønshæmmende midler eksklusive heparin, ATC-kode: B01A C04.

Virkningsmekanisme

Clopidogrel er et prodrug, hvor en af metabolitterne hæmmer trombocyt-aggregationen. 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 P2Y₁₂ 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 7 dobbeltblindede studier, der omfattede mere end 100.000 patienter i CAPRIE-studiet, hvor clopidogrel sammenlignes med ASA, og CURE-, CLARITY-, COMMIT-, CHANCE-, POINT- og ACTIVE-A-studierne, hvor clopidogrel sammenlignes med placebo, og hvor begge lægemidler gives i kombination med ASA eller anden standardterapi.

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

CAPRIE-studiet omfattede 19.185 patienter med atherotrombose 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.

Akut koronar 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 brystmerter eller symptomer der svarede til iskæmi. Patienterne skulle have enten EKG-forandringer, som var kompatible med ny iskæmi, eller forhøjede værdier af hjerteenzymet 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

dagligt) 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 clopidogrelgruppen og 719 (11,4 %) i placebogruppen, hvilket giver en relativ risikoreduktion på 20 % (95 % CI: 10 %-28 %; $p=0,00009$) for clopidogrelgruppen (en relativ risikoreduktion på 17 %, når patienterne fik konservativ behandling, 29 %, når de fik perkutan transluminal koronar angioplastik (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 1187 (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 virkning på forekomsten af genindlæggelse som følge af ustabil angina pectoris.

De resultater, som blev opnået i populationer med forskellige karakteristika (f.eks. 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 (17 % af den totale population i CURE-studiet), som fik indsat stent (Stent-CURE), viste data, at clopidogrel sammenlignet med placebo medførte en signifikant RRR på 26,2 %, med hensyn til primære endepunkter (CV død, MI, slagtilfælde) og desuden en signifikant RRR på 23,9 % med hensyn til andet primært endepunkt (CV død, MI, slagtilfælde eller refraktær iskæmi). Derudover gav sikkerhedsprofilen for denne patientundergruppe ikke anledning til særlig bekymring. Dermed er resultaterne af denne delkonklusion i overensstemmelse med de overordnede studieresultater.

De fordele, der blev observeret for clopidogrel, var uafhængige af anden akut og langvarig behandling af kardiovaskulære sygdomme (med f.eks. 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 dagligt).

Hos patienter med akut myokardieinfarkt (MI) med elevation af ST-segmentet blev sikkerhed og virkning af clopidogrel vurderet i 2 randomiserede, placebo-kontrollerede, dobbeltblindede studier 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 initial stabiliseringsdosis efterfulgt af 75 mg daglig, $n=1.752$) eller placebo ($n=1739$) begge i kombination med ASA (150-325 mg som initial stabiliseringsdosis, herefter 75-162 mg daglig), et fibrinolytisk middel samt heparin, når det var hensigtsmæssigt. Patienterne blev fulgt i 30 dage. Det primære endepunkt var forekomsten af en kombination af okkluderede arterier, der var relateret til infarkt på angiogrammet før patienten blev udskrevet, dødsfald, eller ved gentaget MI før koronarangiografi. For de patienter, der ikke gennemgik

angiografi, var det primære endepunkt død, gentaget myokardieinfarkt ved dag 8 eller ved udskrivelse fra hospitalet. Patientpopulationen bestod af 19,7 % kvinder og 29,2 % af patienterne var over 65 år. En total på 99,7 % af patienterne fik fibrinolytika (fibrin-specifik: 68,7 %, non-fibrin-specifik: 31,1 %), 89,5 % fik heparin, 78,7 % betablokkere, 54,7 % ACE-hæmmere og 63 % statiner.

Femten procent (15,0 %) af patienterne i clopidogrelgruppen og 21,7 % i placebogruppen opnåede det primære endepunkt, hvilket viste en absolut reduktion på 6,7 % og en odds reduktion på 36 % til fordel for clopidogrel (95 % CI: 24, 47 %; $p < 0,001$), der hovedsagligt var relateret til en reduktion af infarkt-relaterede okkluderede arterier. Denne fordel var konsekvent blandt alle præspecificerede undergrupper, hvor der både blev taget hensyn til patientens alder, køn, hvor infarkt var lokaliseret og den type fibrinolytika eller hepariner der blev anvendt til behandling.

Det COMMIT-studie, som var designet med 2x2 faktor, inkluderede 45.852 patienter, der var til rådighed inden for 24 timer efter indtrådte symptomer, som var mistænkt for at være MI og hvor unormalt EKG (dvs. ST elevation, ST depression eller venstresidigt grenblok) understøttede dette. Patienterne fik clopidogrel (75 mg/dag, $n=22.961$) eller placebo ($n=22.891$), i kombination med ASA (16 mg/dag) i 28 dage eller indtil udskrivelse fra hospitalet. Det primære endepunkt var død uanset årsag og den første forekomst af re-infarkt, apopleksi eller død. Populationen inkluderede 27,8 % kvinder, 58,4 % patienter ≥ 60 år (26 % ≥ 70 år) og 54,5 % patienter, der fik fibrinolytika.

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

De-eskalering af P2Y₁₂-hæmmere i akut koronarsyndrom

Skift fra en mere potent P2Y₁₂ receptorhæmmer til clopidogrel i association med aspirin efter akut fase i akut koronarsyndrom (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 P2Y₁₂-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 P2Y₁₂-hæmmere, overvejende under vedligeholdelsesfasen efter den første måned efter ACS. TOPIC og TROPICAL-ACS 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 perkutan koronar intervention (PCI). Patienter behandlet med aspirin og en mere potent P2Y₁₂-hæmmer, og uden bivirkning ved en måned blev skiftet til fast dosis aspirin plus clopidogrel (de-eskaleret dobbelt trombocyt-hæmmende behandling (DAPT)), eller fortsatte deres medicin regime (uændret DAPT).

I alt blev 645 af 646 patienter med ST-elevation-MI (STEMI) eller non-ST-elevation-MI (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 ≥ 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 ≥ 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) ($n = 1306$) eller prasugrel 5 eller 10 mg/d (dag 0-7), derefter de-eskaleret til clopidogrel 75 mg/d (dag 8-14) ($n = 1304$) 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 ≥ 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 ≥ 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 ($p = 0,14$).

Dobbelt antitrombotisk behandling (DAPT) ved akut mini iskæmisk apopleksi eller moderat til høj risiko TCI

DAPT sammen med kombinationen clopidogrel og ASA som forebyggende behandling af slagtilfælde efter akut mini iskæmisk apopleksi eller moderat til høj risiko TCI er blevet undersøgt i to randomiserede investigator-sponsorerede studier (ISS) – CHANCE og POINT – med resultatdata for klinisk sikkerhed og virkning.

CHANCE (*Clopidogrel in High-risk patients with Acute Non-disabling Cerebrovascular Events*)

Dette randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede kliniske multicenterstudie omfattede 5.170 kinesiske patienter med akut TCI (ABCD2 score ≥ 4) eller akut mini-slagtilfælde (NIHSS ≤ 3). Patienterne i begge grupper fik *open-label* ASA på dag 1 (ved en dosis fra 75 til 300 mg afhængigt af den behandlende læges vurdering). Patienter, der blev randomiseret til clopidogrel-ASA-gruppen, fik en initial mætningsdosis på 300 mg clopidogrel på dag 1 efterfulgt af en dosis på 75 mg clopidogrel pr. dag på dag 2 til og med dag 90 og ASA ved en dosis på 75 mg pr. dag på dag 2 til og med dag 21. Patienter, der blev randomiseret til ASA-gruppen, fik en placeboversion af clopidogrel på dag 1 til og med dag 90 og ASA ved en dosis på 75 mg pr. dag på dag 2 til og med dag 90.

Det primære resultat for virkning var ethvert nyt slagtilfælde (iskæmisk og blødning) i de første 90 dage efter akut mini-iskæmisk apopleksi eller højrisiko TCI. Dette forekom hos 212 patienter (8,2 %) i clopidogrel-ASA-gruppen sammenlignet med 303 patienter (11,7 %) i ASA-gruppen (*hazard ratio* [HR], 0,68; 95 % konfidensinterval [KI], 0,57 til 0,81; $P < 0,001$). Iskæmisk slagtilfælde forekom hos 204 patienter (7,9 %) i clopidogrel-ASA-gruppen sammenlignet med 295 (11,4 %) i ASA-gruppen (HR, 0,67; 95 % KI, 0,56 til 0,81; $P < 0,001$). Hæmoragisk apopleksi forekom hos 8 patienter i hver af de to studiegrupper (0,3 % i hver gruppe). Moderat eller svær blødning forekom hos syv patienter (0,3 %) i clopidogrel-ASA-gruppen og hos otte patienter (0,3 %) i ASA-gruppen ($P = 0,73$).

Hyppigheden af enhver blødningshændelse var 2,3 % i clopidogrel-ASA-gruppen sammenlignet med 1,6 % i ASA-gruppen (HR, 1,41; 95 % KI, 0,95 til 2,10; P = 0,09).

POINT (*Platelet-Oriented Inhibition in New TCI and Minor Ischemic Stroke*)

Dette randomiserede, dobbeltblindede placebokontrollerede kliniske multicenterstudie omfattede 4.881 internationale patienter med akut TCI (ABCD2 score ≥ 4) eller mini-apopleksi (NIHSS ≤ 3). Alle patienter i begge grupper fik *open-label* ASA på dag 1 til dag 90 (50-325 mg afhængigt af den behandelende læges vurdering). Patienter, der blev randomiseret til clopidogrel-gruppen, fik en initial mætningsdosis på 600 mg clopidogrel på dag 1 efterfulgt af 75 mg clopidogrel pr. dag på dag 2 til og med dag 90. Patienter, der blev randomiseret til placebo-gruppen, fik clopidogrel-placebo på dag 1 til og med dag 90.

Det primære resultat for virkning var en sammensætning af større iskæmiske hændelser (IS, MI eller død forårsaget af en iskæmisk vaskulær hændelse) ved dag 90. Dette forekom hos 121 af de patienter (5,0 %), der fik clopidogrel plus ASA sammenlignet med 160 patienter (6,5 %), der kun fik ASA (HR, 0,75; 95 % KI, 0,59 til 0,95; P = 0,02). Det sekundære resultat for IS forekom hos 112 patienter (4,6 %), der fik clopidogrel plus ASA sammenlignet med 155 patienter (6,3 %), der kun fik ASA (HR, 0,72; 95 % KI, 0,56 til 0,92; P = 0,01). Det primære sikkerhedsresultat for større blødninger forekom hos 23 ud af 2.432 patienter (0,9 %), der fik clopidogrel plus ASA og hos 10 ud af 2.449 patienter (0,4 %), der kun fik ASA (HR, 2,32; 95 % KI, 1,10 til 4,87; P = 0,02). Der forekom mindre blødninger hos 40 af de patienter (1,6 %), der fik clopidogrel plus ASA og hos 13 af de patienter (0,5 %), der kun fik ASA (HR, 3,12; 95 % KI, 1,67 til 5,83; P < 0,001).

Tidsforløbsanalyse for CHANCE og POINT

Der sås ingen gavnlige virkning, når DAPT blev fortsat i mere end 21 dage. Der blev foretaget en tidsmæssig fordeling af større iskæmiske hændelser og større blødninger ud fra tildelt behandling for at analysere virkningen af det kortvarige behandlingsforløb med DAPT.

Tabel 1- Tidsmæssig fordeling af større iskæmiske hændelser og større blødninger ud fra tildelt behandling i CHANCE og POINT

Resultater i CHANCE og POINT		Tildelt behandling	Antal hændelser			
			I alt	1. uge	2. uge	3. uge
Større iskæmisk hændelse	ASA (n=5.035)	458	330	36	21	
	CLP+ASA(n=5.016)	328	217	30	14	
	Forskel	130	113	6	7	
Større blødning	ASA (n=5.035)	18	4	2	1	
	CLP+ASA(n=5.016)	30	10	4	2	
	Forskel	-12	-6	-2	-1	

Atrieflimren

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

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

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

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

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

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

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

Antallet af patienter, der nåede det primære endepunkt (tid til første forekomst af apopleksi, MI, non-CNS systemisk emboli eller vaskulær død) var 832 (22,1 %) i gruppen behandlet med clopidogrel + ASA og 924 (24,4 %) i placebo + ASA-gruppen (relativ risikoreduktion 11,1 %; 95% CI 2,4 % til 19,1 %, $p = 0,013$). Dette var primært på grund af en stor reduktion i forekomsten af apopleksi. Apopleksi optrådte hos 296 (7,8 %) af de patienter, der fik clopidogrel + ASA, og hos 408 (10,8 %) af de patienter, der fik placebo + ASA (relativ risikoreduktion 28,4 %; 95% CI, 16,8 % til 38,3 %, $p = 0,00001$).

Pædiatrisk population

I et dosiseskaleringsstudie med 86 nyfødte eller spædbørn op til 24 måneder med risiko for trombose (PICOLO) blev clopidogrel evalueret ved konsekutive doser på 0,01, 0,1 og 0,2 mg/kg til nyfødte og spædbørn og ved 0,15 mg/kg alene til nyfødte. En dosis på 0,2 mg/kg opnåede en gennemsnitlig procentvis hæmning på 49,3% (5 μ M ADP-induceret trombocyttaggregation), hvilket er sammenligneligt med voksne, der clopidogrel 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. stadie-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 hjertelateret intervention før 120-dages-alderen efter en hændelse betragtet som værende af trombotisk art (89 [19,1 %] i clopidogrelgruppen og 90 [20,5 %] i placebogruppen) (se pkt. 4.2). Blødning var den hyppigst rapporterede bivirkning både i clopidogrel- og placebogruppen; der var imidlertid ingen signifikant forskel i blødningsfrekvensen mellem de to grupper. I den forlængede sikkerhedsopfølgning af studiet fik 26 patienter, der stadig havde shunten indopereret, da de fyldte 1 år, clopidogrel til de var op til 18 måneder gamle. Ingen nye sikkerhedsrisici blev konstateret under denne langtidsopfølgning.

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter enkelt og gentagne orale doser på 75 mg/dag bliver clopidogrel hurtigt absorberet. Den gennemsnitlige peak-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-isozymer. 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}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 trombocytthæmmende

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* metabolisere. Hos *poor metabolisere* var eksponeringen nedsat med 63-71 % sammenlignet med *extensive metabolisere*. Ved 300 mg/75 mg dosisregimet var det trombocyt hæmmende respons nedsat hos *poor metabolisere* 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 metabolisere* og 37 % (24 timer) og 60 % (dag 5) hos *intermediate metabolisere*. Når *poor metabolisere* 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 metabolisere*, der fik 300 mg/75 mg-regimet, og svarede til IPA ved 300 mg/75 mg regimet hos de andre grupper af CYP2C19-metabolisere. 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 metabolisere* og med 72 % hos *poor metabolisere*. Ved sammenligning med *extensive metabolisere* blev trombocyt hæmningen (5 µM ADP) nedsat med forskelle i IPA på henholdsvis 5,9 % og 21,4 %.

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

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

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

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 metabolisere*.

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 trombocyt aggregation 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 trombocyt aggregation 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 Non-kliniske 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 genotoksicitets forsøg og udviste ingen genotoksisk aktivitet.

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

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletkerne:

Lactose
Cellulose, mikrokrySTALLINSK
Pregelatineret majsstivelse
Macrogol 6000
Hydrogeneret ricinusolie

Filmovertræk:

Hypromellose (E464)
Titandioxid (E171)
Rød jernoxid (E172)
Talcum
Propylenglycol

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

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

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Blisterkort af OPA/Al/PVC-Al i æsker med 7, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90 og 100 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

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

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

7 filmovertrukne tabletter: EU/1/09/553/001
14 filmovertrukne tabletter: EU/1/09/553/002
28 filmovertrukne tabletter: EU/1/09/553/003
30 filmovertrukne tabletter: EU/1/09/553/004
50 filmovertrukne tabletter: EU/1/09/553/005
56 filmovertrukne tabletter: EU/1/09/553/006
60 filmovertrukne tabletter: EU/1/09/553/007
84 filmovertrukne tabletter: EU/1/09/553/008
90 filmovertrukne tabletter: EU/1/09/553/009
100 filmovertrukne tabletter: EU/1/09/553/010

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 28 september 2009

Dato for seneste fornyelse: 14 maj 2014

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. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren ansvarlig for batchfrigivelse

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

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.
ul. Równoległa 5
02-235 Warszawa
Polen

KRKA - FARMA d.o.o.
V. Holjevca 20/E
10450 Jastrebarsko
Kroatien

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

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

- **Risikostyringsplan (RMP)**

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zyllt 75 mg filmovertrukne tabletter

clopidogrel

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

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

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose.

Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

filmovertrukket tablet

7 filmovertrukne tabletter

14 filmovertrukne tabletter

28 filmovertrukne tabletter

30 filmovertrukne tabletter

50 filmovertrukne tabletter

56 filmovertrukne tabletter

60 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 yderpakning for at beskytte mod fugt og lys.

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

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

7 filmovertrukne tabletter: EU/1/09/553/001
14 filmovertrukne tabletter: EU/1/09/553/002
28 filmovertrukne tabletter: EU/1/09/553/003
30 filmovertrukne tabletter: EU/1/09/553/004
50 filmovertrukne tabletter: EU/1/09/553/005
56 filmovertrukne tabletter: EU/1/09/553/006
60 filmovertrukne tabletter: EU/1/09/553/007
84 filmovertrukne tabletter: EU/1/09/553/008
90 filmovertrukne tabletter: EU/1/09/553/009
100 filmovertrukne tabletter: EU/1/09/553/010

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Zyllt 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

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTERKORT

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zyllt 75 mg filmovertrukne tabletter

clopidogrel

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

KRKA

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Zyllt 75 mg fillovertrukne tabletter clopidogrel

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

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

Oversigt over indlægssedlen:

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

1. Virkning og anvendelse

Zyllt indeholder clopidogrel og tilhører en lægemiddelgruppe, der kaldes blodfortyndende medicin. Blodplader er meget små bestanddele i blodet, mindre end de røde og hvide blodlegemer, og de klumper sig sammen i forbindelse med, at blodet størkner. Ved at forhindre denne sammenklumpning nedsætter et blodpropopløsende præparat, der opløser blodpropper, risikoen for, at der dannes blodpropper (en proces, der kaldes trombose).

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

Du har fået ordineret Zyllt til forebyggelse af blodpropper og nedsættelse af risikoen for disse alvorlige hændelser, fordi:

- Du lider af åreforkalkning (også kaldet aterosklerose) - og
- Du tidligere har haft et hjerteanfald, apopleksi eller kredsløbsforstyrrelser i arme eller ben eller
- Du har haft en alvorlig form for smerter i brystet, som kaldes hjertekrampe (ustabil angina pectoris) eller hjerteanfald (myokardieinfarkt). Til behandling af denne tilstand kan din læge have indsat en stent i den blokerede eller forsnævrede arterie for at genoprette en effektiv blodgennemstrømning. Du får muligvis også 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).
- Du har haft symptomer på et slagtilfælde, der forsvinder i løbet af kort tid (kaldes også en forbigående blodprop), eller et lille iskæmisk slagtilfælde. Du har muligvis også fået acetylsalicylsyre af lægen inden for de første 24 timer.
- Du har uregelmæssig hjerterytme (en sygdom kaldet "atrieflimren") og ikke må tage medicin kendt som orale antikoagulantia (vitamin K-antagonister), der kan forebygge dannelsen af nye blodpropper og forhindre eksisterende blodpropper i at vokse. Du bør være blevet informeret om, at "orale antikoagulantia" er mere effektive mod denne sygdom end acetylsalicylsyre eller kombinationen af Zyllt og acetylsalicylsyre. Din læge bør have udskrevet Zyllt plus acetylsalicylsyre, hvis du ikke må tage "orale antikoagulantia", og du ikke har risiko for alvorlig blødning.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Zyllt

Tag ikke Zyllt

- Hvis du er allergisk over for clopidogrel eller et af de øvrige indholdsstoffer i Zyllt (angivet i afsnit 6)
- Hvis du har en aktiv blødning såsom et mavesår eller en blødning i hjernen;
- Hvis du lider af alvorlig leversygdom

Hvis du mener, at ovenstående gælder for dig, eller hvis du overhovedet er i tvivl, så rådfør dig med din læge, inden du tager Zyllt.

Advarsler og forsigtighedsregler

Hvis nogen af følgende situationer gælder for dig, skal du oplyse det til din læge, før du tager Zyllt:

- hvis du 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 dig 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 du har haft en blodprop i en åre (arterie) i hjernen (iskæmisk apopleksi), inden for de seneste 7 dage
- hvis du lider af en nyre- eller leversygdom
- hvis du har haft allergi over for eller en reaktion på et lægemiddel, der anvendes til at behandle din sygdom
- hvis du har en sygehistorie med ikke-traumatisk hjerneblødning.

Mens du er i behandling med Zyllt:

- Skal du fortælle din læge, at du er i behandling med Zyllt, hvis du skal have foretaget en planlagt operation (også hos tandlægen).
- Skal du også fortælle det til din læge med det samme, hvis du udvikler en medicinsk tilstand (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 du skærer dig eller kommer til skade. Dette skyldes medicinens virkemåde, da den forhindrer blodet i at størkne. Ved mindre sår og skader, som hvis du f.eks. skærer dig under barbering, er dette som regel ikke noget problem. Hvis du er bekymret over din blødning, skal du omgående kontakte din læge (se afsnit 4 "Bivirkninger").
- Kan din læge bede om blodprøver.

Børn og unge

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

Brug af anden medicin sammen med Zyllt

Fortæl det altid till lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.

Visse andre lægemidler kan påvirke brugen af Zyllt eller omvendt.

Det er særlig vigtigt, at du fortæller det til din læge, hvis du 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 serotoninoptagelseshæmmere (inklusive, men ikke begrænset til fluoxetin og fluvoxamin), der normalt anvendes mod depression
 - rifampicin (anvendes til behandling af svære infektioner)
- omeprazol eller esomeprazol til behandling af for meget mavesyre
 - fluconazol eller voriconazol, der anvendes til behandling af svampeinfektioner
 - efavirenz eller andre antiretrovirale lægemidler (anvendt til behandling af hiv infektion)
 - carbamazepin der anvendes mod bestemte former for epilepsi
 - moclobemid, medicin mod depression
 - repaglinid, medicin til behandling af diabetes
 - paclitaxel, medicin til behandling af kræft
 - opioider: mens du er i behandling med clopidogrel, bør du fortælle det til lægen, før du får ordineret enhver form for behandling med opioider (anvendes til behandling af svære smerter)
 - rosuvastatin (anvendes til at sænke kolesterolniveauet).

Hvis du har haft alvorlige smerter i brystet (hjertekrampe (ustabil angina pectoris) eller hjerteanfald), en forbigående blodprop eller et lille iskæmisk slagtilfælde, kan din læge ordinere Zyllt i kombination med acetylsalicylsyre, som er et stof, der indgår i mange typer medicin til smertelindring og febersenkning. Lejlighedsvis brug af acetylsalicylsyre (højst 1000 mg i løbet af et døgn) skulle generelt ikke give problemer. Under andre omstændigheder skal langvarig brug overvejes i samråd med din læge.

Brug af Zyllt sammen med mad og drikke

Zyllt kan tages med eller uden mad.

Graviditet og amning

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

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager Zyllt.

Hvis du bliver gravid, mens du tager Zyllt, skal du omgående kontakte din læge, da det frarådes at tage Zyllt under graviditet.

Du må ikke amme, når du tager denne medicin.

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

Spørg din læge eller apoteket til råds, før du tager nogen form for medicin.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Det er usandsynligt at Zyllt påvirker din evne til at køre eller betjene maskiner.

Zyllt indeholder lactose

Hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter (f.eks. lactose), skal du kontakte lægen, før du tager dette lægemiddel.

3. Sådan skal du tage Zyllt

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

Den anbefalede dosis, herunder også til patienter med ”atrieflimmer” (uregelmæssig hjerterytme), er 1 Zyllt-tablet på 75 mg dagligt på samme tidspunkt hver dag. Tabletten indtages gennem munden med

eller uden mad.

Hvis du har haft alvorlige brystmerter (ustabil angina pectoris eller hjertetilfælde), vil din læge måske indlede behandlingen med at give dig 300 mg eller 600 mg Zyllt på en gang (4 eller 8 tabletter på 75 mg). Derefter er den anbefalede dosis én Zyllt-tablet på 75 mg dagligt, som beskrevet ovenfor.

Hvis du har haft symptomer på et slagtilfælde, der forsvinder i løbet af kort tid (kaldes også en forbigående blodprop), eller et lille iskæmisk slagtilfælde, vil lægen måske indlede behandlingen med at give dig 300 mg Zyllt på en gang (4 tabletter på 75 mg). Derefter er den anbefalede dosis 1 Zyllt-tablet på 75 mg dagligt, som beskrevet ovenfor, sammen med acetylsalicylsyre i 3 uger. Derefter vil lægen ordinere enten kun Zyllt eller kun acetylsalicylsyre.

Du skal fortsætte med at tage Zyllt, så længe udskriver det dig.

Hvis du har taget for meget Zyllt

Kontakt din læge eller nærmeste skadestue, på grund af den øgede blødningsrisiko..

Hvis du har glemt at tage Zyllt

Hvis du glemmer at tage en dosis af Zyllt, men kommer i tanke om det i løbet af 12 timer, skal du omgående tage tabletten og dernæst tage den næste tablet til sædvanlig tid.

Hvis du glemmer at tage en tablet i over 12 timer, skal du blot tage den næste enkeltdosis til sædvanlig tid. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte tablet.

Hvis du holder op med at tage Zyllt

Du må ikke stoppe behandlingen, **medmindre din læge fortæller dig, at du skal gøre det.** Kontakt din læge eller apoteket, før du holder op.

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

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Kontakt din læge med det samme, hvis du 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 Zyllt, er blødning.

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

Hvis du får langvarige blødninger, mens du tager Zyllt

Hvis du skærer dig 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 du f.eks. skærer dig under barbering, er dette som regel ikke noget problem. Hvis du er bekymret over din blødning, skal du omgående kontakte din læge (se afsnit 2 "Advarsler og forsigtighedsregler").

Øvrige bivirkninger omfatter:

Almindelige bivirkninger (kan påvirke op til 1 ud af 10 patienter):
Diarré, 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):
Gulset; 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 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 din læge eventuelt finde ændringer i resultaterne af dine blod- eller urinprøver.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

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

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

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Zyllt 75 mg filmovertrukne tabletter indeholder:

- Aktivt stof: clopidogrel. Hver filmovertrukket tablet indeholder 75 mg clopidogrel (som hydrogensulfat).
- Øvrige indholdsstoffer: lactose (se afsnit 2 "Zyllt indeholder lactose"), mikrokrystallinsk cellulose, pregelatineret majsstivelse, macrogol 6000, hydrogeneret ricinusolie i tabletkernen og hypromellose (E464), titandioxid (E171), rød jernoxid (E172), talcum og propylenglycol i filmovertrukket.

Udseende og pakningsstørrelser

De filmovertrukne tabletter er lyserøde, runde og let hvælvede.

Æsker med 7, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90 og 100 filmovertrukne tabletter i blisterpakning.

Ikke alle pakningstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

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

Fremstiller

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

KRKA-POLSKA Sp. z o.o., ul. Równoległa 5, 02-235 Warszawa, Polen

KRKA - FARMA d.o.o., V. Holjevca 20/E, 10450 Jastrebarsko, Kroatien

Hvis du ønsker have yderligere oplysninger om Zyllt, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

България

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

Danmark

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Malta

E. J. Busuttil Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

Deutschland

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Nederland

KRKA Belgium, SA.

Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0)6 671 658

Norge

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Ελλάδα

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ

Τηλ: + 30 2100101613

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

España

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 80

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

France

KRKA France Eurl

Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Portugal

KRKA Farmacéutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

Hrvatska

KRKA – FARMA d.o.o.

Tel: + 385 1 6312 100

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest

Tel: + 4 021 310 66 05

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto

Tel: + 353 1 413 3710

Ísland

LYFIS ehf.
Sími: + 354 534 3500

Italia

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.
Tel: + 39 02 3300 8841

Κύπρος

KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED
Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Slovenská republika

KRKA Slovensko, s.r.o.
Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland

KRKA Finland Oy
Puh/Tel: +358 20 754 5330

Sverige

KRKA Sverige AB
Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

United Kingdom (Northern Ireland)

KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 413 3710

Denne indlægsseddel blev senest godkendt MM/ÅÅÅÅ

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