

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUME**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Clopidogrel HCS 75 mg filmovertrukne tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

En filmovertrukket tablet indeholder 75 mg clopidogrel (som hydrochlorid)

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

En filmovertrukket tablet indeholder 13 mg hydrogenet ricinusolie.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet.

Lyserøde, runde og let konvekse filmovertrukne tabletter.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

*Sekundær forebyggelse af aterotrombotiske hændelser*

Clopidogrel er indiceret hos:

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

*Forebyggelse af aterotrombotiske og tromboemboliske hændelser ved atrieflimren*

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

For yderligere oplysninger henvises til pkt. 5.1.

### 4.2 Dosering og administration

#### Dosering

- Voksne og ældre (over 65 år)

Clopidogrel bør gives som en enkelt daglig dosis på 75 mg.

Hos patienter med akut koronarsyndrom:

- Akut koronarsyndrom uden elevation af ST-segmentet (ustabil angina pectoris eller myokardieinfarkt uden forekomst af Q-takker): Behandling med clopidogrel bør indledes med en enkelt initial mætningsdosis på 300 mg, hvorefter behandlingen består af 75 mg en gang daglig (sammen med acetylsalicylsyre (ASA) 75 mg - 325 mg/dag). Da større doser af ASA har været forbundet med en øget blødningsrisiko, bør dosering af ASA ikke overstige 100 mg. Den optimale varighed af behandlingen er ikke endeligt fastslået. Kliniske forsøgsdata understøtter anvendelse i op til 12 måneder, og det største udbytte blev set efter 3 måneder (se pkt. 5.1).
- Akut myokardieinfarkt med elevation af ST-segmentet: Behandling med clopidogrel bør bestå af en daglig dosering på 75 mg, indledt med en mætningsdosis på 300 mg i kombination med ASA og med eller uden trombolytika. Patienter, der er ældre end 75 år, bør indlede behandlingen med clopidogrel 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).

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 eller nonsteroid antiinflammatoriske lægemidler inklusive cox-2 hæmmere, eller selektive serotoninoptagelseshæmmere (SSRI'er), 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).

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

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

#### *Nylig iskæmisk apopleksi*

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

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

Farmakogenetik: Hos patienter med nedsat CYP2C19-metabolisme omdannes en mindre del af den anbefalede dosis af clopidogrel 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.

#### *CYP2C8-substrater*

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

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 stærke eller *intermediate* CYP2C19-hæmmere (se pkt. 4.5 for en liste over CYP2C19-hæmmere, se også pkt. 5.2).

#### *Krydsreaktioner mellem thienopyridiner*

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

for at udvikle den samme eller en anden reaktion over for en anden thienopyridin. Monitorering for tegn på overfølsomhed tilrådes hos patienter med allergi over for thienopyridiner.

#### *Nedsat nyrefunktion*

Der er begrænset 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*

Dette lægemiddel indeholder hydrogenet ricinusolie, der kan give maveproblemer og diarré.

### **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 virkning. 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, der samtidigt behandles med glykoprotein IIb/IIIa-hæmmere (se pkt. 4.4).

#### *Acetylsalicylsyre (ASA)*

ASA ændrede ikke på, at clopidogrel hæmmer den trombocyttaggregation, som ADP inducerer, men clopidogrel forstærkede virkningen af ASA på den trombocyttaggregation, som kollagen inducerer. Samtidig indgift af 500 mg ASA to gange 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

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

#### *SSRI'er*

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

#### *Anden samtidig behandling*

Da clopidogrel til dels metaboliseres til dets aktive metabolit af CYP2C19, kan anvendelse af medicin, der hæmmer aktiviteten af dette enzym, forventes at resultere i nedsat niveau af clopidogrels aktive metabolit. Den kliniske relevans af denne interaktion er uvis. Som forholdsregel frarådes samtidig anvendelse 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 % (ved ligeholdelsesdosis). Denne nedgang var associeret med en 39 % (initial mætningsdosis) og 21 % (ved ligeholdelsesdosis) reduktion i trombocythæmning. Esomeprazol forventes at give en lignende interaktion med clopidogrel.

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

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

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

Der foreligger ikke beviser for, at andre lægemidler, der reducerer mavesyren, såsom H<sub>2</sub>-blokkere eller antacida, påvirker clopidogrels antitrombotiske aktivitet.

#### *Andre lægemidler:*

Der er gennemført en række andre kliniske studier med clopidogrel og anden samtidig medicinering for at undersøge muligheden for farmakodynamisk og farmakokinetisk interaktion. Der blev ikke observeret nogen klinisk signifikante farmakodynamiske interaktioner, når clopidogrel blev indgivet samtidig med atenolol, nifedipin eller både atenolol og nifedipin. Herudover blev clopidogrels farmakodynamiske aktivitet ikke påvirket signifikant af samtidig administration af phenobarbital eller østrogen.

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

Data fra 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 studier med clopidogrel og visse lægemidler, som almindeligvis gives til patienter med aterotrombotiske sygdomme. Imidlertid fik de patienter, som indgik i kliniske forsøg 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.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

##### *Graviditet*

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

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

##### *Amning*

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

##### *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 i kun ubetydelig grad, evnen til at føre motorkøretøj eller 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 indrapporteret 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 ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10.000$  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.

Systemorganklasse	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden, ikke kendt*
Blod og lymfesystem		Trombocytopeni, leukopeni, eosinofili	Neutropeni, inklusiv svær neutropeni	Trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP) (se afsnit 4.4), aplastisk anæmi, pancytopeni, agranulocytose, alvorlig trombocytopeni, erhvervet hæmofili A, granulocytopeni, anæmi
Hjerte				Kounis syndrom (vasospastisk allergisk angina / allergisk myokardieinfarkt) i forbindelse med en allergisk reaktion på grund af clopidogrel*
Immunsystemet				Serumsygdom, anafylaktiske reaktioner, krydsallergiske reaktioner mellem thienopyridiner (såsom ticlopidin, prasugrel) (se pkt. 4.4)*
Psykiske forstyrrelser				Hallucinationer, konfusion



Systemorganklasse	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden, ikke kendt*
Nervesystemet		Intrakraniel blødning (nogle med dødelig udgang), hovedpine, paræstesi, svimmelhed		Smagsforstyrrelser
Øjne		Øjenblødning (konjunktival, okular, retinal)		
Øre og labyrint			Vertigo	
Vaskulære sygdomme	Hæmatom			Alvorlig blødning, blødning i operationssår, vaskulitis, hypotension
Luftveje, thorax og mediastinum	Næseblod			Blødning i luftvejene (hæmoptyse, pulmonær blødning), bronkospasmer, interstitiel pneumoni, 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-Johnson syndrom, erythema multiforme), akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP), angioødem, lægemiddelinduceret overfølsomhedssyndrom, medikamentelt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), erytematøs eller eksfoliativ udslæt, urticaria, eksem, lichen planus
Det reproduktive system og mammae			Gynækomasti	

Systemorganklasse	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden, ikke kendt*
Knogler, led, muskler og bindevæv				Muskuloskeletal blødning (blødudtrædning 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 neutrofil, fald i trombocytal.		

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

#### Indberetning af formodede bivirkninger

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

## 4.9 Overdosering

Overdosering efter administration af clopidogrel kan føre til forlænget blødningstid og efterfølgende blødningskomplikationer. Hvis der observeres blødning, bør passende behandling overvejes.

Der er ikke fundet en aktiv farmakologisk antidot til clopidogrel. Ved behov for hurtig behandling af forlænget kapillærblødningstid kan en trombocytinfusion muligvis modvirke effekten af clopidogrel.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

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

#### *Virkningsmekanisme*

Clopidogrel er et prodrug, hvor en af metabolitterne hæmmer trombocytaggregationen. Clopidogrel skal metaboliseres af CYP450-enzymet for at danne den aktive metabolit, der hæmmer trombocytaggregationen. Clopidogrels aktive metabolit hæmmer selektivt bindingen af adenosindiphosphat (ADP) til dets trombocytreceptor P2Y<sub>12</sub> og den efterfølgende ADP-medierede aktivering af GPIIb-IIIa-komplekset, hvorved trombocytaggregationen hæmmes. Clopidogrel binder sig irreversibelt til trombocytternes ADP-receptor, hvorfor trombocytaggregationen hæmmes i resten af trombocytternes levetid (ca. 7-10 dage), og normal trombocytfunktion generhverves med den hastighed, hvormed trombocytterne omsættes. Den trombocytaggregation, der induceres af andre agonister end ADP, hæmmes også ved blokering af den forstærkning af trombocytaktiveringen, der udløses af frigivet ADP.

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

#### *Farmakodynamisk virkning*

Gentagne doser på 75 mg/dag hæmmede i væsentlig grad den 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 5 dobbeltblindede forsøg, der omfattede mere end 88.000 patienter i CAPRIE-studie, hvor clopidogrel sammenlignes med ASA, og CURE, CLARITY, COMMIT og ACTIVE A-studierne, hvor clopidogrel sammenlignes med placebo, og hvor begge lægemidler gives i kombination med ASA 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 1.000 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 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 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 compatible med ny iskæmi, eller forhøjede værdier af hjerteenzymer eller troponin I eller T på mindst 2 x øvre grænse for normalområdet. Patienterne blev randomiseret til clopidogrel (300 mg initial 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 (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 som fik indsat stent (17 % af den totale population i CURE-forsøget, Stent-CURE), viste data, at clopidogrel sammenlignet med placebo medførte en signifikant RRR på 26,2 %, med hensyn til primære endpoints (CV død, MI, hjerteanfald) og desuden en signifikant RRR på 23,9 % med hensyn til andet primære endpoint (CV død, MI, hjerteanfald eller refraktær iskæmi). Derudover gav sikkerhedsprofilen for denne patientundergruppe ikke anledning til særlig bekymring. Dermed er resultaterne fra denne undergruppe i overensstemmelse med de overordnede forsøgsresultater.

De fordele, der blev observeret for clopidogrel, var uafhængige af anden akut og langvarig behandling af kardiovaskulære sygdomme (så som heparin/LMWH, GPIIb/IIIa antagonist, lipidsænkende lægemidler, beta-blokkere og ACE-hæmmere). Clopidogrels virkning blev observeret uafhængigt af ASA dosen (75-325 mg en gang dagligt).

Hos patienter med akut myokardieinfarkt (MI) med ST-segment elevation blev sikkerheden ved og effekten af clopidogrel vurderet i 2 randomiserede, placebo-kontrollerede, dobbeltblindede forsøg 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 initialdosis efterfulgt af 75 mg daglig,  $n=1.752$ ) eller placebo ( $n=1.739$ ) begge i kombination med ASA (150-325 mg som initialdosis, herefter 75-162 mg daglig), et fibrinolytisk middel samt heparin, når det var hensigtsmæssigt. Patienterne blev fulgt i 30 dage. Det primære endpoint 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 endpoint død, gentaget myokardieinfarkt ved dag 8 eller ved udskrivelse fra hospitalet. Patientpopulationen bestod af 19,7 % kvinder og 29,2 % af patienterne var 65 år eller derover. I alt 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 endpoint, 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 okkluderende 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.

COMMIT-forsøget, som var designet med 2x2 faktor, inkluderede 45.852 patienter, der var til rådighed inden for 24 timer efter indtrådte symptomer, som var mistænkt for at være MI og hvor EKG anomalier (dvs. ST elevation, ST depression eller venstresidig grenblok) understøttede dette. Patienterne fik clopidogrel (75mg/dag,  $n=22961$ ) eller placebo ( $n=22891$ ), i kombination med ASA (162 mg/dag) i 28 dage eller indtil udskrivelse fra hospitalet. Det co-primære endpoint 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.

### *Atrieflimren*

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

ACTIVE-W-studiet viste, at 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  $\geq 75$  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 CHADS<sub>2</sub>-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 (trombocytal  $<50 \times 10^9 / l$ ), 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  $\geq 75$  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  $\mu$ M ADP-induceret trombocytaggregation), hvilket er sammenligneligt med voksne, der tager 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 ( $n=439$ ) med samtidig standardbehandling indtil tidspunktet for 2. stadiet-kirurgi. Den gennemsnitlige tid fra anlæggelse af palliativ shunt til første administration af studielægemidlet var 20 dage. Ca. 88 % af patienterne fik samtidig ASA (interval 1 til 23 mg/kg/dag). Der var ingen signifikant forskel mellem grupperne i det primære sammensatte endepunkt død, shunttrombose eller hjerterelateret intervention før 120-dages-alderen efter en hændelse betragtet som værende af trombotisk art (89 [19,1 %] i clopidogrelgruppen og 90 [20,5 %] i placebogruppen) (se pkt. 4.2). Blødning var den hyppigst rapporterede bivirkning både i clopidogrel- og placebogruppen; der var imidlertid ingen signifikant forskel i blødningsfrekvensen mellem de to grupper. I den forlængede sikkerhedsopfølgning af studiet fik 26 patienter, der stadig havde shunten indopereret, da de fyldte 1 år, clopidogrel til de var op til 18 måneder gamle. Ingen nye sikkerhedsrisici blev konstateret under denne langtidsopfølgning.

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

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

### *Absorption*

Efter enkelt og gentagne orale doser på 75 mg/dag bliver clopidogrel hurtigt absorberet. Den gennemsnitlige peak-plasmakonzentration af uomdannet clopidogrel (ca. 2,2-2,5 ng/ml efter en enkelt oral dosis på 75 mg) forekom ca. 45 minutter efter dosering. Absorptionen er mindst 50 % baseret på 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 trombocytaggregation 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 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  $\mu$ 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 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  $\mu$ 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* 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 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 dagligt. 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**

#### *Tabletter:*

Cellulose, mikrokrySTALLinsk  
Kolloidal vandfri silica  
Crospovidon (type A)  
Macrogol 6000  
Hydrogeneret ricinusolie

#### *Overtræk:*

Polyvinylalkohol  
Titandioxid (E171)  
Rød jernoxid (E172)  
Gul jernoxid (E172)  
Talcum  
Macrogol 3000

### **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 28, 30, 50, 56, 84, 90 og 100 filmovertrukne tabletter eller perforerede enhedsdosisblister af (OPA/Al/PVC-Al) indeholdende 28x1, 28x1 (kalenderpakning), 30x1, 56x1, 84x1, 90x1 og 100x1 filmovertrukne tabletter i kartonæsker.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **6.6 Regler for bortskaffelse**

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

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

HCS bvba  
H. Kennisstraat 53  
B-2650 Edegem  
Belgien

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE**

EU/1/10/651/001      Æske med 28 filmovertrukne tabletter i OPA/Al/PVC - Al-blister

EU/1/10/651/002	Æske med 30 filmovertrukne tabletter i OPA/Al/PVC - Al-blistere
EU/1/10/651/003	Æske med 50 filmovertrukne tabletter i OPA/Al/PVC - Al-blistere
EU/1/10/651/004	Æske med 56 filmovertrukne tabletter i OPA/Al/PVC - Al-blistere
EU/1/10/651/005	Æske med 84 filmovertrukne tabletter i OPA/Al/PVC - Al-blistere
EU/1/10/651/006	Æske med 90 filmovertrukne tabletter i OPA/Al/PVC - Al-blistere
EU/1/10/651/007	Æske med 100 filmovertrukne tabletter i OPA/Al/PVC - Al-blistere
EU/1/10/651/008	Æske med 28x1 filmovertrukne tabletter i OPA/Al/PVC - Al-perforerede enhedsdosisblistere
EU/1/10/651/009	Æske med 28x1 filmovertrukne tabletter i OPA/Al/PVC - Al-perforerede enhedsdosisblistere (kalenderpakning)
EU/1/10/651/010	Æske med 30x1 filmovertrukne tabletter i OPA/Al/PVC - Al-perforerede enhedsdosisblistere
EU/1/10/651/012	Æske med 56x1 filmovertrukne tabletter i OPA/Al/PVC - Al-perforerede enhedsdosisblistere
EU/1/10/651/013	Æske med 84x1 filmovertrukne tabletter i OPA/Al/PVC - Al-perforerede enhedsdosisblistere
EU/1/10/651/014	Æske med 90x1 filmovertrukne tabletter i OPA/Al/PVC - Al-perforerede enhedsdosisblistere
EU/1/10/651/015	Æske med 100x1 filmovertrukne tabletter i OPA/Al/PVC - Al-perforerede enhedsdosisblistere

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

Dato for første tilladelse: 28. oktober 2010.

Dato for seneste fornyelse: 16. juni 2015

## **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 den fremstiller, der er ansvarlige for batchfrigivelse

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

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

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

Lægemidlet er receptpligtigt.

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

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

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende PSUR'er for dette lægemiddel i overensstemmelse med kravene på listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

- **Pharmacovigilance system**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre at pharmacovigilance-systemet, som er beskrevet i Modul 1.8.1 i markedsføringstilladelsen, er på plads og fungerer, før og mens produktet markedsføres

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

- **Risikostyringsprogram**

Ikke relevant.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETTERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDERKARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Clopidogrel HCS 75 mg filmovertukne tabletter  
clopidogrel

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

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

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder også hydrogeneret ricinusolie.  
Læs indlægssedlen for yderligere information.

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

28 filmovertukne tabletter  
28x1 filmovertukne tabletter  
30 filmovertukne tabletter  
30x1 filmovertukne tabletter  
50 filmovertukne tabletter  
56 filmovertukne tabletter  
56x1 filmovertukne tabletter  
84 filmovertukne tabletter  
84x1 filmovertukne tabletter  
90 filmovertukne tabletter  
90x1 filmovertukne tabletter  
100 filmovertukne tabletter  
100x1 filmovertukne 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**

Udløbsdato {MM/ÅÅÅÅ}

**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**

HCS bvba  
H. Kennisstraat 53  
B-2650 Edegem  
Belgien

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/10/651/001	28 filmovertukne tabletter
EU/1/10/651/002	30 filmovertukne tabletter
EU/1/10/651/003	50 filmovertukne tabletter
EU/1/10/651/004	56 filmovertukne tabletter
EU/1/10/651/005	84 filmovertukne tabletter
EU/1/10/651/006	90 filmovertukne tabletter
EU/1/10/651/007	100 filmovertukne tabletter
EU/1/10/651/008	28x1 filmovertukne tabletter
EU/1/10/651/009	28x1 filmovertukne tabletter (kalenderpakning)
EU/1/10/651/010	30x1 filmovertukne tabletter
EU/1/10/651/012	56x1 filmovertukne tabletter
EU/1/10/651/013	84x1 filmovertukne tabletter
EU/1/10/651/014	90x1 filmovertukne tabletter
EU/1/10/651/015	100x1 filmovertukne tabletter

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot:

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

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

Clopidogrel HCS 75 mg



<b>17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE</b>
---

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

<b>18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA</b>
--

PC:  
SN:  
NN:

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER (28, 28x1, 30, 30x1, 50, 56, 56x1, 84, 84x1, 90, 90x1, 100, 100x1 filmovertrukne tabletter)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Clopidogrel HCS 75 mg filmovertrukne tabletter  
clopidogrel

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

HCS bvba

**3. UDLØBSDATO**

Udløbsdato {MM/ÅÅÅÅ}

**4. BATCHNUMMER**

Lot:

**5. ANDET**

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP  
BLISTER (28x1 filmovertukne tabletter-kalender pakninger)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Clopidogrel HCS 75 mg filmovertukne tabletter  
clopidogrel

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

HCS bvba

**3. UDLØBSDATO**

Udløbsdato {MM/ÅÅÅÅ}

**4. BATCHNUMMER**

Lot:

**5. ANDET**

Man  
Tirs  
Ons  
Tors  
Fre  
Lør  
Søn

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## **Indlægsseddel: Information til brugeren**

### **Clopidogrel HCS 75 mg filmovertrukne tabletter**

Clopidogrel

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

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Clopidogrel HCS til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt med lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se afsnit 4.

#### **Oversigt over indlægssedlen**

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

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

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

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

Du har fået recept på Clopidogrel HCS 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. Din læge bør også give dig 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 uregelmæssig hjerterytme, en sygdom kaldet "atrieflimren", og ikke må tage medicin kendt som orale antikoagulantia (vitamin K-antagonister), der kan forebygge dannelsen af nye blodpropper, og forhindre eksisterende blodpropper i at vokse. Du bør være blevet informeret om, at "orale antikoagulantia" er mere effektive mod denne sygdom end acetylsalicylsyre eller kombinationen af Clopidogrel HCS og acetylsalicylsyre. Din læge bør have udskrevet Clopidogrel HCS plus acetylsalicylsyre, hvis du ikke må tage "orale antikoagulantia", og du ikke har en risiko for alvorlig blødning.

#### **2. Det skal du vide, før du begynder at tage Clopidogrel HCS**

##### **Tag ikke Clopidogrel HCS**

- hvis du er allergisk over for clopidogrel eller et af de øvrige indholdsstoffer i Clopidogrel HCS

(se 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 Clopidogrel HCS.

### **Advarsler og forsigtighedsregler**

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

- 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
- du lider af en nyre- eller leversygdom
- hvis du har haft allergi over for eller en reaktion på et lægemiddel, der anvendes til at behandle din sygdom.

Mens du er i behandling med Clopidogrel HCS:

- bør du fortælle det til din læge, hvis du skal have foretaget en planlagt operation (også hos tandlægen).
- skal du også fortælle det til din læge med det samme, hvis du udvikler en medicinsk tilstand (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 (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 blødningen, 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 (under 12 år), da det er uden affekt på dem..

### **Brug af anden medicin sammen med Clopidogrel HCS:**

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nyligt. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept. Visse andre lægemidler kan påvirke brugen af Clopidogrel HCS 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 (nonsteroidale antiinflammatoriske lægemidler, NSAID'er), som normalt gives til behandling af smertefulde og/eller betændelseslignende tilstande i muskler eller led
  - o heparin eller anden medicin til indsprøjtning for at nedsætte dannelse af blodpropper
  - o ticlopidin, der er anden medicin mod blodpropper
  - o 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
  - 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 du har haft alvorlige smerter i brystet (hjertekrampe (ustabil angina pectoris) eller hjerteanfald), kan din læge ordinere Clopidogrel HCS i kombination med acetylsalicylsyre, som er et stof, der indgår i mange typer medicin til smertelindring og febersænkning. Lejlighedsvis brug af acetylsalicylsyre (højest 1000 mg i løbet af et døgn) skulle generelt ikke give problemer. Under andre omstændigheder skal langvarig brug overvejes i samråd med din læge.

### **Graviditet og amning**

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

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager Clopidogrel HCS. Hvis du bliver gravid, mens du tager Clopidogrel HCS, skal du omgående kontakte din læge, da det frarådes at tage Clopidogrel HCS, hvis du er gravid.

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 om råd hos din læge eller på apoteket, inden du tager anden medicin.

### **Trafik og arbejdssikkerhed**

Det er usandsynligt, at Clopidogrel HCS vil påvirke din evne til at køre eller betjene maskiner.

**Clopidogrel HCS indeholder hydrogeneret ricinusolie.** Der kan forårsage mavetilfælde eller diarré.

## **3. Sådan skal du tage Clopidogrel HCS**

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

Den sædvanlige dosis, herunder også til patienter med "atrieflimmer" (uregelmæssig hjerterytme), er 1 Clopidogrel HCS-tablet på 75 mg dagligt på samme tidspunkt hver dag. Tabletten indtages gennem munden med eller uden mad.

Hvis du har haft alvorlige bryst smerter (ustabil angina pectoris eller hjertetilfælde), vil din læge måske indlede behandlingen med at give dig 300 mg Clopidogrel HCS på en gang (4 tabletter på 75 mg). Derefter er den anbefalede dosis 1 Clopidogrel HCS-tablet på 75 mg dagligt som beskrevet ovenfor.

Du skal fortsætte med at tage Clopidogrel HCS, så længe din læge udskriver det til dig.

### **Hvis du har taget for mange Clopidogrel HCS**

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

### **Hvis du har glemt at tage Clopidogrel HCS**

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

Hvis du glemmer at tage en 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.

For pakning med 28x1 tabletter kan du tjekke, på hvilken dag du sidst tog en tablet Clopidogrel HCS ved at se på kalenderen trykt på blisterpakningen.

#### **Hvis du holder op med at tage Clopidogrel HCS**

**Du må ikke ophøre med 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 al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

#### **Kontakt din læge med det samme, hvis du oplever:**

- feber, tegn på infektion eller udtalt træthed. Dette kan ske på grund af et sjældent fald i visse blodlegemer
- tegn på leverproblemer, såsom gulfarvning af huden og/eller øjnene (gulsot), uanset om det sker i forbindelse med blødninger, som viser sig under huden som små røde prikker, og/eller forvirring (se afsnit 2 '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 HCS 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 du får langvarige blødninger, mens du tager Clopidogrel HCS**

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 blødningen, 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): 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 rygsmerte; feber, åndedrætsbesvær ind imellem ledsaget af hoste; generelle allergiske reaktioner (f.eks. varmekølelse 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.

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke vurderes ud fra eksisterende oplysninger):



Overfølsomhedsreaktioner med bryst- eller mavesmerter.

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, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til 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**

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

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **Clopidogrel HCS indeholder**

Det aktive stof er clopidogrel. En filmoverttrukken tablet indeholder 75 mg clopidogrel (som hydrochlorid).

De øvrige indholdsstoffer er (se pkt. 2 "Clopidogrel HCS indeholder hydrogeneret ricinusolie):

- Tabletkernen: mikrokrySTALLinsk cellulose, vandfri kolloid silica, crospovidon (type A), macrogol 6000 og hydrogeneret ricinusolie.
- Tabletovertræk: Polyvinylalkohol, titandioxid (E171), rødt jernoxid (E172), gul jernoxid (E172), talcum og macrogol 3000.

### **Produktets udseende og pakningsstørrelse**

De filmovertrukne tabletter er lyserøde, runde og let hvælvede.

Æsker med 28, 30, 50, 56, 84, 90 eller 100 filmovertrukne tabletter i blisterpakning eller æsker med 28x1, 28x1 (kalenderpakning), 30x1, 56x1, 84x1, 90x1 og 100x1 filmovertrukne tabletter i perforerede enhedsdosisblister.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

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

HCS bvba, H. Kennisstraat 53, B 2650 Edegem, Belgien

### **Fremstillere:**

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om Clopidogrel HCS, skal du henvende dig til den lokale

repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

Teva Gyógyszergyár 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 51 321740

**Deutschland**

TEVA GmbH  
Tel: (+49) 731 402 08

**Nederland**

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

**Eesti**

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech  
Eesti filiaal  
Tel: +372 6610801

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: 47 66 77 55 90

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43/1/97007-0

**España**

TEVA PHARMA, S.L.U.  
Tel: +(34) 91 387 32 80

**Polska**

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

**France**

Teva Santé  
Tél: +(33) 1 55 91 7800

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**România**

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

**Ireland**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

ratiopharm Oy  
Finnland  
Sími: +358 20 180 5900

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

ratiopharm Oy  
Puh/Tel: +358 20 180 5900

**Κύπρος**

Teva Ελλάς A.E.

Ελλάδα

Τηλ: +30 210 72 79 099

**Sverige**

Teva Sweden AB

Tel: +(46) 42 12 11 00

**Latvija**

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā

Tel: +371 67 323 666

**United Kingdom**

Teva UK Limited

Tel: +44(0) 1977 628500

**Denne indlægsseddel blev senest ændret den måned/ÅÅÅÅ**

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