

BILAG I
PRODUKTRESUME

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Clopidogrel/Acetylsalicylsyre Teva 75 mg/75 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukket tablet indeholder 75 mg clopidogrel (som hydrogensulfat) og 75 mg acetylsalicylsyre (ASA).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver filmovertrukket tablet indeholder 102,06 mg lactose (som lactosemonohydrat)

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet (tablet)

Gule, filmovertrukne, kapselformede tabletter. Tabletterne har en længde på 14,0 mm og en bredde på 6,8 mm.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Clopidogrel/Acetylsalicylsyre Teva er indiceret til forebyggelse af atherotrombotiske hændelser hos voksne patienter, der allerede tager både clopidogrel og acetylsalicylsyre (ASA).

Clopidogrel/Acetylsalicylsyre Teva er et fast-dosis kombinationspræparat til fortsat behandling ved:

- akut koronarsyndrom uden elevation af ST-segmentet (ustabil angina eller myokardieinfarkt uden forekomst af Q-takker) inklusive patienter, som får indsat stent efter perkutan koronar intervention
- akut myokardieinfarkt (MI) med elevation af ST-segmentet hos medicinsk behandlede patienter, der er egnede til trombolytisk behandling.

For yderligere oplysninger henvises til pkt. 5.1.

4.2 Dosering og administration

Dosering

- Voksne og ældre personer

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

Clopidogrel/Acetylsalicylsyre Teva anvendes efter indledning af behandling med clopidogrel og ASA givet separat.

- *Hos patienter med akut koronarsyndrom uden elevation af ST-segmentet* (ustabil angina pectoris eller myokardieinfarkt uden forekomst af Q-takker): Den optimale varighed af behandlingen er ikke endeligt fastslået. Kliniske studiedata understøtter anvendelse i op til 12 måneder, og det største udbytte blev set efter 3 måneder (se pkt. 5.1). Hvis kombinationen clopidogrel/acetylsalicylsyre seponeres, kan patienterne have gavn af fortsat behandling med et trombocytfunctions hæmmende lægemiddel.
- *Hos patienter med akut myokardieinfarkt med elevation af ST-segmentet*: Behandling bør startes så tidligt som muligt, efter symptomerne viser sig, og fortsættes i mindst 4 uger. Fordelene ved

kombinationsbehandling med clopidogrel og ASA ud over 4 uger er ikke blevet undersøgt i denne sammensætning (se pkt. 5.1). Hvis kombinationen clopidogrel/acetylsalicylsyre seponeres, kan patienterne have gavn af fortsat behandling med et trombocytfunctions hæmmende lægemiddel.

Hvis en dosis springes over:

- Inden for mindre end 12 timer efter planlagt dosering: Patienten bør straks tage den planlagte dosis og derefter tage den næste dosis ved næste planlagte dosering.
 - Efter mere end 12 timer: Patienten bør tage den næste dosis som planlagt og bør ikke tage dobbelt dosis.
- **Pædiatrisk population**
Clopidogrels/acetylsalicylsyres sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. Kombinationen clopidogrel/acetylsalicylsyre anbefales ikke til denne population.
 - **Nedsat nyrefunktion**
Kombinationen clopidogrel/acetylsalicylsyre må ikke anvendes til patienter med stærkt nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.3). Der er kun begrænset erfaring med behandling af patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4). Derfor bør kombinationen clopidogrel/acetylsalicylsyre anvendes med forsigtighed hos disse patienter.
 - **Nedsat leverfunktion**
Kombinationen clopidogrel/acetylsalicylsyre må ikke anvendes til patienter med stærkt nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3). Erfaring med behandling af patienter med moderat alvorlige leversygdomme, hvor der kan være disposition for blødning, er begrænset (se pkt. 4.4). Derfor bør kombinationen clopidogrel/acetylsalicylsyre anvendes med forsigtighed hos disse patienter.

Administration

Til oral anvendelse.

Kan indtages med eller uden mad.

4.3 Kontraindikationer

På grund af tilstedeværelsen af begge komponenter i lægemidlet er Clopidogrel/Acetylsalicylsyre Teva kontraindiceret i tilfælde af:

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

På grund af tilstedeværelsen af ASA er brugen desuden kontraindiceret i tilfælde af:

- Overfølsomhed over for non-steroid antiinflammatoriske stoffer (NSAID) samt syndromet astma/rhinitis/nasale polypper. Patienter med mastocytose, hos hvem brug af acetylsalicylsyre kan fremkalde alvorlige overfølsomhedsreaktioner (inklusive kredsløbsshock med ansigtsrødme, hypotension, takykardi og opkastning).
- Svært nedsat nyrefunktion.
- Tredje trimester af graviditeten (se pkt. 4.6).

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 i løbet af behandlingen opstår kliniske symptomer, der tyder på blødning (se pkt. 4.8). Som dobbelt antitrombotisk middel skal kombinationen clopidogrel/acetylsalicylsyre anvendes med forsigtighed til patienter med øget risiko for blødning pga. traumer, kirurgi eller andre patologiske tilstande samt til patienter, der

samtidigt behandles med andre NSAID'er, inklusive Cox-2-hæmmere, heparin, glykoprotein IIb/IIIa-hæmmere, selektive serotoningenoptagelseshæmmere (SSRI'er) eller trombolytika. Patienterne skal kontrolleres omhyggeligt for tegn på blødning, herunder okkult blødning, især i behandlingens første uger og/eller efter invasive hjerteindgreb eller -kirurgi. Samtidig administration af kombinationen clopidogrel/acetylsalicylsyre og orale antikoagulantia kan ikke anbefales, da det kan øge blødningsintensiteten (se pkt. 4.5).

Før kirurgi planlægges, og før ordination af nye lægemidler bør patienterne informere læge og tandlæge om, at de tager kombinationen clopidogrel/acetylsalicylsyre. Ved overvejelse omkring elektiv kirurgi bør behovet for dobbelt trombocythæmmende behandling revurderes, og behandling med et enkelt trombocythæmmende middel bør overvejes. Ved midlertidig seponering af trombocythæmmende behandling bør kombinationen clopidogrel/acetylsalicylsyre seponeres 7 dage før kirurgisk indgreb.

Kombinationen clopidogrel/acetylsalicylsyre forlænger blødningstiden og bør anvendes med forsigtighed hos patienter med læsioner, der indebærer øget blødningstendens (specielt gastrointestinalt og intraokulært).

Patienter bør også informeres om, at det kan tage længere tid end normalt at standse blødninger, når de tager kombinationen clopidogrel/acetylsalicylsyre, samt at de bør kontakte deres læge ved enhver usædvanlig blødning (sted eller varighed).

Trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP)

Trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP) er indberettet i meget sjældne tilfælde hos patienter i behandling med clopidogrel, enkelte gange efter kort tids brug. Det er karakteriseret ved trombocytopeni og mikroangiopatisk hæmolytisk anæmi i forbindelse med enten neurologiske fund, renal dysfunktion eller feber. TTP er en potentielt letal tilstand, der kræver øjeblikkelig behandling inklusive 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 hæmofiliovervejes. Patienter med en bekræftet diagnose på erhvervet hæmofili skal varetages og behandles af specialister, og clopidogrel/acetylsalicylsyre skal seponeres.

Nyligt transitorisk cerebral iskæmi eller apopleksi

Hos patienter med nyligt transitorisk cerebral iskæmi eller apopleksi, og med høj risiko for tilbagevendende iskæmiske tilfælde har kombinationen af clopidogrel og ASA vist at kunne øge risikoen for alvorlig blødning. Derfor bør en sådan tilføjelse udføres med forsigtighed uden for kliniske situationer, hvor kombinationen har vist sig at være gavnlige.

CYP2C19 (cytochrom P450 2C19)

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). Tests 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 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 moderate CYP2C19-hæmmere (se pkt. 4.5 for en liste over CYP2C19-hæmmere, se også pkt. 5.2).

Krydsreaktioner blandt 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 svære allergiske reaktioner, såsom udslæt, angioødem eller hæmatologiske krydsreaktioner, såsom trombocytopeni og neutropeni. Patienter, der tidligere har udviklet en allergisk reaktion og/eller en hæmatologisk reaktion over for thienopyridin, kan have en øget risiko for at udvikle den samme eller en anden reaktion over for andre thienopyridiner. Der rådes til at monitorere for tegn på overfølsomhed hos patienter med en kendt allergi over for thienopyridin.

Forsigtighed er påkrævet på grund af ASA

- Hos patienter med astma eller allergiske sygdomme i anamnesen, da disse har forhøjet risiko for overfølsomhedsreaktioner.
- Hos patienter med urinsur gigt, da lave doser ASA øger koncentrationen af urinsyre.
- Hos børn under 18 år er der en mulig sammenhæng mellem ASA og Reyes syndrom. Reyes syndrom er en meget sjælden sygdom, der kan være letal.

Mave-tarm-kanalen

Kombinationen clopidogrel/acetylsalicylsyre bør anvendes med forsigtighed hos patienter med peptisk ulcus, gastroduodenal blødning eller mindre øvre gastrointestinale symptomer i anamnesen, da disse kan være tegn på gastrisk ulceration, der kan føre til gastrisk blødning. Gastrointestinale (GI) bivirkninger, der omfatter mavesmerter, halsbrand, kvalme, opkastning og gastrointestinal blødning, kan forekomme. Selvom mindre GI-symptomer såsom dyspepsi er almindelige og kan forekomme på alle tidspunkter i behandlingen. Lægen bør fortsat være opmærksom på tegn på ulceration og -blødning, også hvis patienten ikke tidligere har haft gastrointestinale symptomer. Patienterne bør informeres om tegn og symptomer på gastrointestinale bivirkninger og hvilke forholdsregler, de skal tage, hvis de opstår (se pkt. 4.8).

Hjælpestoffer

Clopidogrel/Acetylsalicylsyre Teva indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form af hereditær lactasemangel (Lapp Lactase deficiency) eller glucose/galactosemalabsorption.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Orale antikoagulantia

Samtidig administration af kombinationen clopidogrel/acetylsalicylsyre og orale antikoagulantia kan ikke anbefales, da det kan øge blødningstendensen (se pkt. 4.4). Selvom administration af 75 mg clopidogrel dagligt 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 uafhængige virkninger på hæmostasen.

Glykoprotein (GP)IIb/IIIa-hæmmere

Kombinationen clopidogrel/acetylsalicylsyre skal anvendes med forsigtighed til patienter i samtidig behandling med glykoprotein IIb/IIIa-hæmmere (se pkt. 4.4).

Heparin

I et klinisk studie med raske studiepersoner nødvendiggjorde clopidogrel ikke ændring af heparindosis, og det ændrede ikke heparins virkning på koagulationen. Samtidig indgift af heparin havde ingen virkning på den hæmning af trombocyttaggregationen, som clopidogrel inducerer. En farmakodynamisk interaktion mellem clopidogrel/acetylsalicylsyre og heparin er mulig, hvilket 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 ikke-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). Sikkerheden ved samtidig administration

af kombinationen clopidogrel/acetylsalicylsyre og andre trombolytika er ikke fastlagt, og der skal derfor udvises forsigtighed (se pkt. 4.4).

Non-steroide antiinflammatoriske stoffer (NSAID'er)

I et klinisk studie foretaget med raske studiepersoner øgede samtidig administration af clopidogrel og naproxen okkult gastrointestinalt blodtab. Derfor anbefales samtidig anvendelse af NSAID'er inklusive Cox-2 hæmmere ikke (se pkt. 4.4).

Eksperimentelle data antyder, at ibuprofen kan hæmme effekten af lavdosis ASA på trombocyttaggregationen, når de administreres samtidigt. Imidlertid indebærer begrænsningen af disse data og usikkerheden ved ekstrapolation af *ex vivo* data til en klinisk situation, at der ikke kan drages en klar konklusion vedrørende regelmæssig brug af ibuprofen. Lejlighedsvis brug af ibuprofen anses ikke for at have en klinisk relevant effekt (se pkt. 5.1).

SSRI'er

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

Anden samtidig behandling med clopidogrel

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

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

Syrepumpehæmmere (PPI)

80 mg omeprazol en gang daglig administreret enten samtidigt med clopidogrel eller med 12 timers mellemrum nedsatte eksponeringen for den aktive metabolit med 45 % (støddosis) og 40 % (vedligeholdelsesdosis). Denne nedgang var associeret med en 39 % (støddosis) og 21 % (vedligeholdelsesdosis) reduktion i hæmning af trombocyttaggregation. 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 en mindre udtalt reduktion af eksponeringen for den aktive metabolit med pantoprazol eller lansoprazol.

Plasmakoncentrationerne af den aktive metabolit blev reduceret med 20 % (støddosis) og 14 % (vedligeholdelsesdosis) ved samtidig behandling med 80 mg pantoprazol en gang daglig. Dette var associeret med en reduktion i den gennemsnitlige trombocytthæmning 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 (med undtagelse af cimetidin, der er en CYP2C19-hæmmer) eller antacida, påvirker clopidogrels antitrombotiske aktivitet.

Andre lægemidler: Der er gennemført en række andre kliniske studier med clopidogrel og anden samtidig medicinering for at undersøge muligheden for farmakodynamisk og farmakokinetisk interaktion. Der blev ikke observeret nogen klinisk signifikante farmakodynamiske interaktioner, når clopidogrel blev indgivet samtidig med atenolol, nifedipin eller både atenolol og nifedipin. Herudover

blev clopidogrels farmakodynamiske aktivitet ikke påvirket signifikant af samtidig administration af phenobarbital eller østrogen.

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

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

Anden samtidig behandling med ASA

Der er rapporteret interaktioner med følgende lægemidler og ASA:

Urikosurika (benzbromaron, probenecid, sulfinpyrazon)

Der bør udvises forsigtighed, da ASA kan hæmme effekten af urikosurika via kompetitiv elimination af urinsyre.

Methotrexat

Methotrexatdoser over 20 mg ugentligt bør anvendes med forsigtighed sammen med kombinationen clopidogrel/acetylsalicylsyre, da ASA kan hæmme den renale clearance af methotrexat, hvilket kan føre til knoglemarvstoksicitet.

Andre interaktioner med ASA

Interaktioner mellem følgende lægemidler og højere (antiinflammatoriske) doser af ASA er også blevet rapporteret: Angiotensin converting enzyme (ACE) hæmmere, acetazolamid, antikonvulsiva (phenytoin og valproatsyre), betablokkere, diuretika og orale antidiabetika.

Andre interaktioner med clopidogrel og ASA

Flere end 30.000 patienter, som indgik i kliniske studier med clopidogrel plus ASA ved vedligeholdelsesdoser på 325 mg eller lavere, fik en lang række ledsagende lægemidler såsom diuretika, betablokkere, ACE-hæmmere, calciumentagonister, kolesterolsænkende midler, vasodilatatorer med effekt på koronarkarrene, antidiabetika (inklusive insulin), antiepileptika samt GPIIb/IIIa-hæmmere, uden at der blev påvist klinisk signifikante uønskede interaktioner.

Bortset fra de specifikke lægemiddelinteraktioner, der er beskrevet ovenfor, er der ikke udført interaktionsstudier med kombinationen clopidogrel/acetylsalicylsyre og lægemidler, som almindeligvis gives til patienter med aterosklerotisk sygdom.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af kombinationen clopidogrel/acetylsalicylsyre til gravide kvinder. Kombinationen clopidogrel/acetylsalicylsyre bør ikke anvendes i graviditetens første to trimestre, medmindre den kliniske situation for kvinden kræver behandling med clopidogrel/ASA.

Da kombinationen clopidogrel/acetylsalicylsyre indeholder ASA, er det kontraindiceret i graviditetens tredje trimester.

Clopidogrel:

Da der ikke foreligger kliniske data om eksponering for clopidogrel under graviditet, bør clopidogrel for en sikkerheds skyld ikke anvendes under graviditet.

Dyrestudier indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår graviditet, embryonal/føtal udvikling, fødsel eller postnatal udvikling (se pkt. 5.3).

ASA:

Lave doser (op til 100 mg/dag):

Kliniske studier tyder på, at anvendelse af doser op til 100 mg om dagen til begrænset obstetrisk anvendelse i forbindelse med specialiseret monitorering er sikker.

Doser på 100-500 mg/dag:

Der findes ikke tilstrækkelig klinisk erfaring vedrørende anvendelsen af doser over 100 mg/dag og op til 500 mg/dag. Derfor gælder anbefalingerne nedenfor for doser over 500 mg/dag også for dette dosisinterval.

Doser på 500 mg/dag og derover:

Hæmning af prostaglandinsyntesen kan have negativ indvirkning på graviditeten og/eller udviklingen af embryo/foster. Data fra epidemiologiske studier tyder på en øget risiko for abort, hjertemisdannelser og gastroskise efter brug af prostaglandinsyntesehæmmere tidligt i graviditeten. Den absolutte risiko for kardiovaskulære misdannelser blev øget fra mindre end 1 % til ca. 1,5 %. Denne risiko menes at stige i takt med dosis og behandlingsvarighed. Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet efter administration af en prostaglandinsyntesehæmmer (se pkt. 5.3). Acetylsalicylsyre må ikke gives indtil den 24. uge med amenorré (graviditetens 5. måned), medmindre det er absolut nødvendigt. Hvis acetylsalicylsyre anvendes af en kvinde der forsøger at blive gravid, eller indtil den 24. uge med amenorré (graviditetens 5. måned), bør dosis holdes så lav som muligt, og behandlingsvarigheden så kort som muligt.

Fra begyndelsen af sjette måned af graviditeten kan alle prostaglandinsyntesehæmmere:

- udsætte fostret for:
 - Kardiopulmonal toksicitet (med præmatur lukning af ductus arteriosus og pulmonalhypertension);
 - Renal dysfunktion, der kan udvikle sig til nyresvigt med oligo-hydroamniose.
- hen imod slutningen af graviditeten udsætte moderen og den nyfødte for:
 - Mulig forlænget blødningstid, en trombocythæmmende effekt, der kan forekomme selv ved meget lave doser;
 - Hæmning af uteruskontraktioner resulterende i forsinket eller forlænget fødsel.

Amning

Det er ukendt, om clopidogrel udskilles i human mælk. Dyrestudier har vist, at clopidogrel udskilles i mælk. Det er kendt, at ASA udskilles i begrænsede mængder i human mælk. Som forholdsregel bør amning ophøre under behandling med kombinationen clopidogrel/acetylsalicylsyre.

Fertilitet

Der findes ingen fertilitetsdata for kombinationen clopidogrel/acetylsalicylsyre. Dyrestudier har ikke vist, at clopidogrel påvirker fertiliteten. Det er ukendt, hvorvidt ASA påvirker fertiliteten.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Kombinationen clopidogrel/acetylsalicylsyre påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

Clopidogrel er blevet evalueret sikkerhedsmæssigt hos mere end 42.000 patienter, der har deltaget i kliniske studier, inklusive over 30.000 patienter behandlet med clopidogrel plus ASA og over 9.000 patienter, der blev behandlet i mindst 1 år. De klinisk relevante bivirkninger observeret i fire store studier, CAPRIE-studiet (et studie, der sammenligner clopidogrel alene med ASA) og, CURE-, CLARITY- og COMMIT-studierne (studier, der sammenligner clopidogrel plus ASA med ASA alene) beskrives nedenfor. Samlet set var clopidogrel 75 mg/dag sammenligneligt med ASA 325 mg/dag i CAPRIE uden hensyn til alder, køn eller race. Ud over erfaringerne fra de kliniske studier er der spontant blevet rapporteret bivirkninger.

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

I CAPRIE var den generelle forekomst af blødning 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 seponerede behandlingen mere end 5 dage før indgrebet. Hos patienter, som fortsatte med behandlingen inden for 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 ASA-gruppen. Forekomsten af større blødninger var ens i de to grupper. Dette var konsistent 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 ens i begge grupper.

Skema over bivirkninger

Bivirkninger, der enten opstod under monoterapi med henholdsvis clopidogrel eller ASA* eller under kombinationsbehandling med clopidogrel og ASA i de kliniske studier eller blev spontant indberettet, er beskrevet i tabellen nedenfor. Hyppigheden defineres i henhold til følgende konvention: almindelig ($\leq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\leq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\leq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), 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, inklusive svær neutropeni	Trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP) (se pkt. 4.4), aplastisk anæmi, pancytopeni, agranulocytose, alvorlig trombocytopeni, granulocytopeni, anæmi, erhvervet hæmofili A.
Immunsystemet				Anafylaktisk shock*, serumsygdom, anafylaktoide reaktioner, forværring af symptomer på fødeallergi*, krydsallergiske lægemiddelreaktioner mellem thienopyridiner (såsom ticlopidin, prasugrel), (se pkt. 4.4)*
Metabolisme og				Hypoglykæmi*, urinsur

Systemorganklasse	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden, ikke kendt
ernæring				gigt* (se pkt. 4.4)
Psykiske forstyrrelser				Hallucinationer, konfusion
Nervesystemet		Intrakraniel blødning (nogle med letal udgang), hovedpine, paræstesier, svimmelhed		Smagsforstyrrelser
Øjne		Øjenblødning (konjunktival, okulær, retinal)		
Øre og labyrint			Vertigo	Nedsat hørelse* eller tinnitus*
Vaskulære sygdomme	Hæmatom			Alvorlig blødning, blødning i operationssår, vaskulitis, hypotension
Luftveje, thorax og mediastinum	Næseblod			Blødning i luftvejene (hæmoptyse, pulmonal blødning), bronkospasmer, interstitiel pneumoni, ikke-kardiogent lungeødem ved kronisk brug eller i forbindelse med en overfølsomhedsreaktion på grund af acetylsalicylsyre*, eosinofil pneumoni.
Mave-tarm-kanalen	Gastrointestinal blødning, diarré, mavesmerter, dyspepsi	Mavesår og duodenalt ulcus, gastritis, opkastning, kvalme, obstipation, flatulens	Retroperitoneal blødning	Gastrointestinal og retroperitoneal blødning med letal udfald, pankreatitis, gastroduodenalt ulcus/perforationer)*, colitis (inklusive colitis ulcerosa og lymfocytisk colitis), øvre gastrointestinale symptomer* såsom gastralgi (se pkt. 4.4), stomatitis. Øvre gastrointestinale lidelser (øsofagitis, øsofageal ulceration, perforation, erosiv gastritis, erosiv duodenitis, gastroduodenal ulcus/perforationer)*,

Systemorganklasse	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden, ikke kendt
				<p>nedre gastrointestinale lidelser (små [jejunum og ileum] og store [tyktarm og endetarm] tarmsår, colitis og tarmperforation)*, øvre gastrointestinale lidelser* såsom gastralgi (se pkt. 4.4). Disse ASA-relaterede GI-reaktioner kan eventuelt være forbundet med blødning og kan forekomme ved enhver dosis acetylsalicylsyre og hos patienter med eller uden advarselssymptomer eller tidligere tilfælde af alvorlige GI-hændelser*. Colitis (inklusive colitis ulcerosa og lymfocytisk colitis)</p>
Lever og galdeveje				<p>Akut leversvigt, leverskader, primært hepatocellulær*, hepatitis, forhøjede leverenzym*, unormal leverfunktionstest</p>
Hud og subkutane væv	Blå mærker	Udslæt, kløe, hudblødning (purpura)		<p>Bulløs dermatitis (toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme), angioødem, lægemiddelinduceret overfølsomhed, medikamentel udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), erytematøst eller eksfoliativt udslæt, urticaria, eksem, lichen planus</p>
Knogler, led, muskler og bindevæv				<p>Muskuloskeletal blødning (hæmartrose), artrit, artralgi, myalgi</p>
Nyrer og urinveje		Hæmaturi		<p>Akut nyreinsufficiens (særligt hos patienter med eksisterende</p>

Systemorganklasse	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden, ikke kendt
				nedsat nyrefunktion, kardial dekomensation, nefrotisk syndrom eller samtidig behandling med diuretika)* glomerulonefrit, forhøjet blodkreatinin
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Blødning ved injektionsstedet			Feber
Undersøgelser		Forlænget blødningstid, fald i neutrofil, fald i trombocytal.		

* Rapporteret i publiceret information for ASA (frekvens "ikke kendt").

Indberetning af mistænkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

Der findes ingen information vedrørende overdosering af kombinationen clopidogrel/acetylsalicylsyre.

Clopidogrel: Overdosering efter administration af clopidogrel kan medføre 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 blødningstid kan trombocytinfusion muligvis modvirke effekten af clopidogrel.

ASA: Følgende symptomer er forbundet med moderat forgiftning: Svimmelhed, hovedpine, tinnitus, konfusion og gastrointestinale symptomer (kvalme, opkastning og mavesmerter).

Ved alvorlig forgiftning forekommer der alvorlige forstyrrelser i syre-base-balancen. Initial hyperventilation fører til respiratorisk alkalose. Efterfølgende forekommer respiratorisk acidose som resultat af den suppresserende effekt på respirationscentret. Metabolisk alkalose opstår også som følge af salicylater. Da børn, nyfødte og småbørn ofte ses på et sent tidspunkt i forgiftningsprocessen, har de sædvanligvis allerede nået acidose-stadiet.

Følgende symptomer kan også opstå: Hypertermi og perspiration førende til dehydrering, rastløshed, kramper, hallucinationer og hypoglykæmi. Depression af nervesystemet kan føre til koma, kardiovaskulært kollaps og respirationsstop. Den dødelige dosis ASA er 25-30 g. Plasmasalicylatkoncentrationer over 300 mg/l (1,67 mmol/l) tyder på forgiftning.

Non-kardiogent lungeødem kan forekomme ved akut og kronisk overdosering med acetylsalicylsyre (se pkt. 4.8).

Hospitalsindlæggelse er nødvendig ved indtagelse af toksisk dosis. Ved moderat forgiftning kan det forsøges at fremprovokere opkastning; ventrikeltømning er indiceret, hvis dette mislykkes. Aktivt kul (adsorbant) og natriumsulfat (laksativ) skal derefter administreres. Alkalinisering af urinen (250 mmol

natriumhydrogencarbonat over tre timer) under monitorering af urinens pH er indiceret. Hæmodialyse er den foretrukne behandling ved alvorlig forgiftning. Andre tegn på forgiftning behandles symptomatisk.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Trombocyttaggregationshæmmere ekskl. heparin, ATC-kode: B01AC30.

Virkningsmekanisme

Clopidogrel er et prodrug, hvor en af metabolitterne hæmmer trombocyttaggregationen. Clopidogrel skal metaboliseres af CYP450-enzymet for at danne den aktive metabolit, der hæmmer trombocyttaggregationen. Clopidogrels aktive metabolit hæmmer selektivt bindingen af adenosindiphosphat (ADP) til dets trombocyt P2Y₁₂-receptor og den efterfølgende ADP-medierede aktivering af glykoprotein (GP)IIb-IIIa-komplekset, hvorved trombocyttaggregationen hæmmes. På grund af den irreversible binding hæmmes trombocyttaggregationen i resten af trombocytternes levetid (ca. 7-10 dage), og normal trombocytfunktion generhverves med den hastighed, hvorved trombocytterne omsættes. Den trombocyttaggregation, der induceres af andre agonister end ADP, hæmmes også ved blokering af den forstærkning af trombocytaktivering, der udløses af frigivet ADP.

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

Farmakodynamisk virkning

Gentagne doser af 75 mg clopidogrel/dag hæmmede i væsentlig grad den ADP-inducerede trombocyttaggregation fra den første dag. Dette øgedes progressivt og nåede *steady-state* mellem dag 3 og dag 7. Ved *steady-state* var den gennemsnitlige hæmningsgrad, der blev iagttaget ved en dosis på 75 mg/dag, mellem 40 % og 60 %. Trombocyttaggregation og blødningstid vendte gradvist tilbage til baselineværdierne, almindeligvis inden for 5 dage efter behandlingsophør.

Acetylsalicylsyre hæmmer trombocyttaggregation ved irreversibel hæmning af prostaglandincyklooxygenase og hæmmer derved dannelsen af tromboxan A₂, en inducer af trombocyttaggregation og vasokonstriktion. Denne effekt varer hele trombocytternes levetid.

Eksperimentelle data tyder på, at ibuprofen kan hæmme effekten af lave doser aspirin på trombocyttaggregationen, når de administreres samtidigt. I et studie, hvor en enkelt dosis ibuprofen 400 mg blev indtaget inden for 8 timer før eller 30 minutter efter dosering af hurtigtopløsende aspirin (81 mg), forekom en nedsat virkning af ASA på dannelsen af tromboxan eller trombocythæmningen. Disse datas begrænsninger og usikkerheder vedrørende ekstrapolering af *ex vivo* data på den kliniske situation antyder, at der ikke kan drages endelige konklusioner vedrørende regulær anvendelse af ibuprofen, og en klinisk relevant effekt anses ikke for at være sandsynlig ved lejlighedsvis anvendelse af ibuprofen.

Klinisk virkning og sikkerhed

Sikkerheden og virkningen af clopidogrel plus ASA er blevet evalueret i 3 dobbeltblindede studier, der omfattede mere end 61.900 patienter i CURE-, CLARITY- og COMMIT-studierne, hvor clopidogrel plus ASA sammenlignes med ASA alene. Begge behandlinger gives i kombination med anden standardterapi.

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 episode med brystmerter eller symptomer, der svarede til iskæmi. Patienterne skulle have enten ekg-forandringer, som var kompatible med ny iskæmi, eller forhøjede værdier af hjertezymer eller troponin I eller T på mindst 2 x øvre grænse for normalområdet. Patienterne blev randomiseret til clopidogrel (300 mg initial støddosis efterfulgt af 75 mg/dag, N = 6.259) plus ASA (75-325 mg en gang daglig) eller ASA alene (N = 6.303), (75-325 mg en gang daglig) i kombination anden standardbehandling. Patienterne var i behandling i op til 1 år. I CURE blev 823 (6,6 %) patienter samtidigt behandlet med GPIIb/IIIa-receptorantagonist. Heparin blev givet til over 90 % af patienterne, og den relative blødningsforekomst i grupperne clopidogrel plus ASA og ASA alene blev ikke signifikant påvirket af den ledsagende heparinbehandling.

Antallet af patienter, som oplevede det primære endepunkt [kardiovaskulær død (CV), myokardieinfarkt (MI) eller apopleksi] var 582 (9,3 %) i clopidogrel plus ASA-gruppen og 719 (11,4 %) i ASA-gruppen, hvilket giver en relativ risikoreduktion på 20 % (95 % CI: 10 %-28 %; $p = 0,00009$) for clopidogrel plus ASA-gruppen (en relativ risikoreduktion (RRR) på 17 %, når patienterne fik konservativ behandling, 29 %, når de fik ballonudvidelse (*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 % (95 % 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 plus 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 (RR = 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 sammensatte endepunkt [kardiovaskulær død, myokardieinfarkt, apopleksi eller refraktær iskæmi] var 1.035 (16,5 %) i clopidogrel plus ASA-gruppen og 1.187 (18,8 %) i ASA-gruppen, hvilket giver en relativ risikoreduktion på 14 % (95 % CI: 6 %-21 %; $p = 0,00005$) for clopidogrel plus ASA-gruppen. Fordelen må hovedsageligt tilskrives den statistisk signifikante reduktion i forekomsten af myokardieinfarkt [287 (4,6 %) i clopidogrel plus ASA-gruppen og 363 (5,8 %) i ASA-gruppen]. Der sås ingen effekt på forekomsten af genindlæggelse som følge af ustabil angina pectoris.

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

Hos patienter med akut myokardieinfarkt (MI) med ST-segment elevation blev sikkerheden ved og virkningen 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 et MI med elevation af ST-segmentet var indtrådt, og som det var planlagt at give trombolytisk behandling. Patienterne fik clopidogrel (300 mg støddosis efterfulgt af 75 mg daglig, $n = 1.752$) plus ASA eller ASA alene ($n = 1.739$) (150-325 mg som støddosis, herefter 75-162 mg daglig), et fibrinolytisk middel

samt - når det var hensigtsmæssigt - heparin. 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, død eller tilbagevendende MI før koronarangiografi. For de patienter, der ikke fik foretaget angiografi, var det primære endepunkt død, tilbagevendende myokardieinfarkt ved dag 8 eller ved udskrivelse fra hospitalet. Patientpopulationen bestod af 19,7 % kvinder, og 29,2 % af patienterne var over 65 år. I alt 99,7 % af patienterne fik fibrinolytika (fibrinspecifik: 68,7 %, ikke-fibrinspecifik: 31,1 %), 89,5 % fik heparin, 78,7 % betablokkere, 54,7 % ACE-hæmmere og 63 % statiner.

15,0 % af patienterne i clopidogrel plus ASA-gruppen og 21,7 % i gruppen behandlet med ASA alene 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 konsistent i alle præspecificerede undergrupper, hvor der blev taget hensyn til patientens alder, køn, hvor infarkt var lokaliseret, og den type fibrinolytikum eller heparin, der blev anvendt til behandling.

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

Clopidogrel plus ASA 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 konsistent på tværs af alder, køn og med eller uden fibrinolytika og blev observeret allerede efter omkring 24 timer.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med kombinationen clopidogrel/acetylsalicylsyre i alle undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af koronar aterosklerose (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Clopidogrel:

Absorption

Efter enkelte 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 bredtkonzentrationsområde.

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-isoenzymer. Clopidogrel metaboliseres først til en 2-oxo-clopidogrel-metabolit, der derefter metaboliseres til den aktive metabolit, et tiolderivat af clopidogrel. *In vitro* bliver denne

metaboliseringsvej medieret af CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 og CYP2B6. Den aktive tiolmetabolit, som er blevet isoleret *in vitro*, binder hurtigt og irreversibelt til trombocyt receptorerne, hvorved trombocyt aggregationen hæmmes.

C_{max} for den aktive metabolit er dobbelt så høj efter en enkelt 300 mg clopidogrel initial støddosis, 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, målt ved *ex vivo* trombocyt aggregationsstudie, adskiller sig alt efter CYP2C19-genotype.

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

Et *cross-over* studie hos 40 raske studiepersoner, 10 i hver af de fire CYP2C19-metaboliske grupper (ultrahurtig, udtalt, moderat eller ringe), evaluerede farmakokinetisk og trombocyt hæmmende respons ved anvendelse 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 trombocyt funktionen (IPA) mellem ultrahurtige, udtalte eller moderate metaboliser. Hos personer med ringe metabolisme (*poor metaboliser*) var eksponeringen nedsat med 63-71 %, sammenlignet med personer med udtalt metabolisme. Efter 300 mg/75 mg dosisregimet, blev det trombocyt hæmmende respons nedsat hos personer med ringe metabolisme med en gennemsnitlig IPA (5 μ M ADP) på 24 % (24 timer) og 37 % (dag 5), sammenlignet med IPA på 39 % (24 timer) og 58 % (dag 5) for personer med udtalt metabolisme, og 37 % (24 timer) og 60 % (dag 5) hos personer med moderat metabolisme. Når personer med ringe metabolisme modtog 600 mg/150 mg regimet, var eksponeringen for den aktive metabolit større end for 300 mg/75 mg regimet. Desuden var IPA på 32 % (24 timer) og 61 % (dag 5), hvilket var større end hos personer med ringe metabolisme der modtog 300 mg/75 mg-regimet, og var omtrent ens med de andre grupper af CYP2C19-metaboliser der modtog 300 mg/75 mg-regimet. Der er ikke etableret et passende 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 nedsattes med 28 % for personer med moderat metabolisme, og 72 % for personer med ringe metabolisme. Ved sammenligning med personer med udtalt metabolisme, blev trombocyt hæmningen (5 μ 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 = 2721), CHARISMA (n = 2428),

CLARITY-TIMI 28 (n = 227), TRITON-TIMI 38 (n = 1477) og ACTIVE-A (n = 601) såvel som et antal publicerede kohortestudier.

I TRITON-TIMI 38 og 3 af kohortestudierne (Collet, Sibbing, Giusti), havde den kombinerede gruppe af patienter med status som enten moderat eller ringe metaboliser en højere hyppighed af kardiovaskulære hændelser (død, myokardieinfarkt og slagtilfælde) eller stenttrombose sammenlignet med personer med udtalt metabolisme.

I CHARISMA og et kohortestudie (Simon), sås kun en øget hyppighed af hændelser hos personer med ringe metabolisme, i sammenligning med personer med udtalt metabolisme.

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

Ingen af disse analyser var tilstrækkeligt store til at kunne detektere forskelle i outcome hos personer med ringe metabolisme.

Særlige patientgrupper

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

Nedsat nyrefunktion

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

Nedsat leverfunktion

Efter gentagen dosering med clopidogrel 75 mg daglig i 10 dage svarede den ADP-inducerede trombocyttaggregation hos patienter med alvorligt nedsat leverfunktion til den, der blev set hos raske studiepersoner. 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.

Acetylsalicylsyre (ASA):

Absorption

Efter absorption bliver ASA i kombination clopidogrel/acetylsalicylsyre hydrolyseret til salicylsyre med peak-plasmakonzentration af salicylsyre inden for 1 time efter dosering, sådan at plasmaniveauet af ASA er så godt som udetekterbart 1,5-3 timer efter dosering.

Fordeling

ASA bindes dårligt til plasmaproteiner, og dets tilsyneladende fordelingsvolumen er lavt (10 l). Dets metabolit, salicylsyre, bindes i høj grad til plasmaproteiner, men dets binding er koncentrationsafhængig (nonlinear). Ved lave koncentrationer (< 100 mikrogram/ml) er ca. 90 % af salicylsyren bundet til albumin. Salicylsyre distribueres i udstrakt grad til alle væv og alle væsker i kroppen, inklusive centralnervesystemet, modermælk og fostervæv.

Biotransformation og elimination

ASA i kombinationen clopidogrel/acetylsalicylsyre hydrolyseres hurtigt i plasma til salicylsyre med en halveringstid på 0,3-0,4 timer for ASA-doser op til 75-100 mg. Salicylsyre bliver primært konjugeret i

leveren og danner salicylurinsyre, et phenolisk glukuronid, et acylglukuronid og et antal mindre metabolitter. Salicylsyren i kombinationen clopidogrel/acetylsalicylsyre har en plasmahalveringstid på ca. 2 timer. Salicylatmetabolismen kan mættes, og den totale kropsclearance falder ved højere serumkoncentrationer grundet leverens begrænsede evne til at danne både salicylurinsyre og phenolisk glukuronid. Efter toksiske doser (10-20 g) kan plasmahalveringstiden øges til over 20 timer. Ved høje doser ASA følger eliminationen af salicylsyre 0. ordens kinetik (dvs. at eliminationshastigheden er konstant uden relation til plasmakoncentrationen) med en observeret halveringstid på 6 timer eller mere. Renal udskillelse af uomdannet aktivt stof afhænger af urinens pH. Hvis urinens pH stiger til over 6,5, stiger renal clearance af frit salicylat fra < 5 % til > 80 %. Efter terapeutiske doser findes ca. 10 % af det udskilte i urinen som salicylsyre, 75 % som salicylurinsyre, 10 % som phenol- og 5 % som acylglukuronid af salicylsyre.

Baseret på de farmakokinetiske og metaboliske karakteristika af begge stoffer er klinisk signifikante farmakokinetiske interaktioner ikke sandsynlige.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Clopidogrel: I prækliniske studier på rotter og bavianer var den hyppigst forekommende effekt leverforandringer. De optrådte ved doser, der repræsenterede mindst 25 gange eksponeringen hos mennesker, der får den kliniske dosis på 75 mg/dag, og var en konsekvens af effekten på levermetaboliseringsenzymene. Der blev ikke observeret nogen effekt på levermetaboliseringsenzymene hos mennesker, der fik 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 repræsenterer 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 genotoksicitetsstudier 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 ungerens udvikling. Specifikke farmakokinetiske studier 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.

Acetylsalicylsyre: Enkeldosisstudier har vist, at den orale toksicitet af ASA er lav. Studier af toksicitet ved gentagne doser har vist, at niveauer op til 200 mg/kg/dag er veltolererede i rotter; hunde er tilsyneladende mere sensitive, sandsynligvis grundet hundes høje følsomhed for ulcerogene effekter af NSAID'er. Der er ikke fundet problemer med genotoksicitet eller klastogenicitet med ASA. Selvom der ikke er udført formelle karcinogenicitetsstudier med ASA, er det blevet vist, at det ikke er en tumor-promoter.

Studier af reproduktionstoksicitet viser, at ASA er teratogent i adskillige forsøgsdyr.

Administration af en prostaglandinssyntesehæmmer i dyr har vist sig at resultere i øget forekomst af præ- og postimplantationstab, og embryo-føtal dødelighed. Desuden er der beskrevet øgede forekomster af forskellige misdannelser, inklusive kardiovaskulære misdannelser, ved indgift af prostaglandinssyntesehæmmere i dyr under den organogenetiske periode.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Tabletkerne:

Lactosemonohydrat
Mikrokrystallinsk cellulose
Hydroxypropylcellulose 100 cP
Crospovidon (type A)
Stearinsyre
Croscarmellosenatrium
Hydrogeneret vegetabilsk olie.
Natriumlaurilsulfat

Tabletovertræk:

Hypromellose 15 cP
Polydextrose
Titandioxid (E171)
Quinolin yellow aluminium lake (E104)
Talcum
Maltodextrin
Triglycerider, middelhøjdepåklæbet
Jernoxid, gul (E 172)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

18 måneder.

Efter første anbrud af tabletkempen: 30 dage

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

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

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Aluminium + tørremiddel – aluminiumblister. Pakningsstørrelse på 14, 28 og 30 filmovertrukne tabletter.

Hvide HDPE-tabletkempen og børnesikrede lukker af grøn polypropylen (PP) med tørremiddel. Pakningsstørrelse på 30 filmovertrukne tabletter.

Hvide HDPE-tabletkempen i flere lag og børnesikrede lukker af grøn polypropylen (PP) med tørremiddel. Pakningsstørrelse på 30 filmovertrukne tabletter.

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

Teva Pharma B.V.

Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/14/942/001-005

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om Clopidogrel/Acetylsalicylsyre Teva findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Clopidogrel/Acetylsalicylsyre Teva 75 mg/100 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukket tablet indeholder 75 mg clopidogrel (som hydrogensulfat) og 100 mg acetylsalicylsyre (ASA).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver filmovertrukket tablet indeholder 117,8 mg lactose (som lactosemonohydrat)

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet (tablet)

Svagt lyserøde til lyserøde, filmovertrukne tabletter. Tabletterne har en længde på 14,0 mm og en bredde på 6,8 mm.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Clopidogrel/Acetylsalicylsyre Teva er indiceret til forebyggelse af atherotrombotiske hændelser hos voksne patienter, der allerede tager både clopidogrel og acetylsalicylsyre (ASA).

Clopidogrel/Acetylsalicylsyre Teva er et fast-dosis kombinationspræparat til fortsat behandling ved:

- akut koronarsyndrom uden elevation af ST-segmentet (ustabil angina eller myokardieinfarkt uden forekomst af Q-takker) inklusive patienter, som får indsat stent efter perkutan koronar intervention
- akut myokardieinfarkt (MI) med elevation af ST-segmentet hos medicinsk behandlede patienter, der er egnede til trombolytisk behandling.

For yderligere oplysninger henvises til pkt. 5.1.

4.2 Dosering og administration

Dosering

- Voksne og ældre personer

Clopidogrel/Acetylsalicylsyre Teva bør gives som en enkelt daglig dosis på 75 mg/100 mg.

Clopidogrel/Acetylsalicylsyre Teva anvendes efter indledning af behandling med clopidogrel og ASA givet separat.

- *Hos patienter med akut koronarsyndrom uden elevation af ST-segmentet (ustabil angina pectoris eller myokardieinfarkt uden forekomst af Q-takker):* Den optimale varighed af behandlingen er ikke endeligt fastslået. Kliniske studiedata understøtter anvendelse i op til 12 måneder, og det største udbytte blev set efter 3 måneder (se pkt. 5.1). Hvis kombinationen clopidogrel/acetylsalicylsyre seponeres, kan patienterne have gavn af fortsat behandling med et trombocytfunctions hæmmende lægemiddel.
- *Hos patienter med akut myokardieinfarkt med elevation af ST-segmentet:* Behandling bør startes så tidligt som muligt, efter symptomerne viser sig, og fortsættes i mindst 4 uger. Fordelene ved

kombinationsbehandling med clopidogrel og ASA ud over 4 uger er ikke blevet undersøgt i denne sammensætning (se pkt. 5.1). Hvis kombinationen clopidogrel/acetylsalicylsyre seponeres, kan patienterne have gavn af fortsat behandling med et trombocytfunctions hæmmende lægemiddel.

Hvis en dosis springes over:

- Inden for mindre end 12 timer efter planlagt dosering: Patienten bør straks tage den planlagte dosis og derefter tage den næste dosis ved næste planlagte dosering.
 - Efter mere end 12 timer: Patienten bør tage den næste dosis som planlagt og bør ikke tage dobbelt dosis.
- **Pædiatrisk population**
Clopidogrels/acetylsalicylsyres sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. Kombinationen clopidogrel/acetylsalicylsyre anbefales ikke til denne population.
 - **Nedsat nyrefunktion**
Kombinationen clopidogrel/acetylsalicylsyre må ikke anvendes til patienter med stærkt nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.3). Der er kun begrænset erfaring med behandling af patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4). Derfor bør kombinationen clopidogrel/acetylsalicylsyre anvendes med forsigtighed hos disse patienter.
 - **Nedsat leverfunktion**
Kombinationen clopidogrel/acetylsalicylsyre må ikke anvendes til patienter med stærkt nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3). Erfaring med behandling af patienter med moderat alvorlige leversygdomme, hvor der kan være disposition for blødning, er begrænset (se pkt. 4.4). Derfor bør kombinationen clopidogrel/acetylsalicylsyre anvendes med forsigtighed hos disse patienter.

Administration

Til oral anvendelse.

Kan indtages med eller uden mad.

4.3 Kontraindikationer

På grund af tilstedeværelsen af begge komponenter i lægemidlet er Clopidogrel/Acetylsalicylsyre Teva kontraindiceret i tilfælde af:

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

På grund af tilstedeværelsen af ASA er brugen desuden kontraindiceret i tilfælde af:

- Overfølsomhed over for non-steroid antiinflammatoriske stoffer (NSAID) samt syndromet astma/rhinitis/nasale polypper. Patienter med mastocytose, hos hvem brug af acetylsalicylsyre kan fremkalde alvorlige overfølsomhedsreaktioner (inklusive kredsløbsshock med ansigtsrødme, hypotension, takykardi og opkastning).
- Svært nedsat nyrefunktion.
- Tredje trimester af graviditeten (se pkt. 4.6).

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 i løbet af behandlingen opstår kliniske symptomer, der tyder på blødning (se pkt. 4.8). Som dobbelt antitrombotisk middel skal kombinationen clopidogrel/acetylsalicylsyre anvendes med forsigtighed til patienter med øget risiko for blødning pga. traumer, kirurgi eller andre patologiske tilstande samt til patienter, der

samtidigt behandles med andre NSAID'er, inklusive Cox-2-hæmmere, heparin, glykoprotein IIb/IIIa-hæmmere, selektive serotoningenoptagelseshæmmere (SSRI'er) eller trombolytika. Patienterne skal kontrolleres omhyggeligt for tegn på blødning, herunder okkult blødning, især i behandlingens første uger og/eller efter invasive hjerteindgreb eller -kirurgi. Samtidig administration af kombinationen clopidogrel/acetylsalicylsyre og orale antikoagulantia kan ikke anbefales, da det kan øge blødningsintensiteten (se pkt. 4.5).

Før kirurgi planlægges, og før ordination af nye lægemidler bør patienterne informere læge og tandlæge om, at de tager kombinationen clopidogrel/acetylsalicylsyre. Ved overvejelse omkring elektiv kirurgi bør behovet for dobbelt trombocythæmmende behandling revurderes, og behandling med et enkelt trombocythæmmende middel bør overvejes. Ved midlertidig seponering af trombocythæmmende behandling bør kombinationen clopidogrel/acetylsalicylsyre seponeres 7 dage før kirurgisk indgreb.

Kombinationen clopidogrel/acetylsalicylsyre forlænger blødningstiden og bør anvendes med forsigtighed hos patienter med læsioner, der indebærer øget blødningstendens (specielt gastrointestinalt og intraokulært).

Patienter bør også informeres om, at det kan tage længere tid end normalt at standse blødninger, når de tager kombinationen clopidogrel/acetylsalicylsyre, samt at de bør kontakte deres læge ved enhver usædvanlig blødning (sted eller varighed).

Trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP)

Trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP) er indberettet i meget sjældne tilfælde hos patienter i behandling med clopidogrel, enkelte gange efter kort tids brug. Det er karakteriseret ved trombocytopeni og mikroangiopatisk hæmolytisk anæmi i forbindelse med enten neurologiske fund, renal dysfunktion eller feber. TTP er en potentielt letal tilstand, der kræver øjeblikkelig behandling inklusive 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 hæmofiliovervejes. Patienter med en bekræftet diagnose på erhvervet hæmofili skal varetages og behandles af specialister, og clopidogrel/acetylsalicylsyre skal seponeres.

Nyligt transitorisk cerebral iskæmi eller apopleksi

Hos patienter med nyligt transitorisk cerebral iskæmi eller apopleksi, og med høj risiko for tilbagevendende iskæmiske tilfælde har kombinationen af clopidogrel og ASA vist at kunne øge risikoen for alvorlig blødning. Derfor bør en sådan tilføjelse udføres med forsigtighed uden for kliniske situationer, hvor kombinationen har vist sig at være gavnlige.

CYP2C19 (cytochrom P450 2C19)

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). Tests 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 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 moderate CYP2C19-hæmmere (se pkt. 4.5 for en liste over CYP2C19-hæmmere, se også pkt. 5.2).

Krydsreaktioner blandt 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 svære allergiske reaktioner, såsom udslæt, angioødem eller hæmatologiske krydsreaktioner, såsom trombocytopeni og neutropeni. Patienter, der tidligere har udviklet en allergisk reaktion og/eller en hæmatologisk reaktion over for thienopyridin, kan have en øget risiko for at udvikle den samme eller en anden reaktion over for andre thienopyridiner. Der rådes til at monitorere for tegn på overfølsomhed hos patienter med en kendt allergi over for thienopyridin.

Forsigtighed er påkrævet på grund af ASA

- Hos patienter med astma eller allergiske sygdomme i anamnesen, da disse har forhøjet risiko for overfølsomhedsreaktioner.
- Hos patienter med urinsur gigt, da lave doser ASA øger koncentrationen af urinsyre.
- Hos børn under 18 år er der en mulig sammenhæng mellem ASA og Reyes syndrom. Reyes syndrom er en meget sjælden sygdom, der kan være letal.

Mave-tarm-kanalen

Kombinationen clopidogrel/acetylsalicylsyre bør anvendes med forsigtighed hos patienter med peptisk ulcus, gastroduodenal blødning eller mindre øvre gastrointestinale symptomer i anamnesen, da disse kan være tegn på gastrisk ulceration, der kan føre til gastrisk blødning. Gastrointestinale (GI) bivirkninger, der omfatter mavesmerter, halsbrand, kvalme, opkastning og gastrointestinal blødning, kan forekomme. Selvom mindre GI-symptomer såsom dyspepsi er almindelige og kan forekomme på alle tidspunkter i behandlingen. Lægen bør fortsat være opmærksom på tegn på ulceration og -blødning, også hvis patienten ikke tidligere har haft gastrointestinale symptomer. Patienterne bør informeres om tegn og symptomer på gastrointestinale bivirkninger og hvilke forholdsregler, de skal tage, hvis de opstår (se pkt. 4.8).

Hjælpestoffer

Clopidogrel/Acetylsalicylsyre Teva indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form af hereditær lactasemangel (Lapp Lactase deficiency) eller glucose/galactosemalabsorption.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Orale antikoagulantia

Samtidig administration af kombinationen clopidogrel/acetylsalicylsyre og orale antikoagulantia kan ikke anbefales, da det kan øge blødningstendensen (se pkt. 4.4). Selvom administration af 75 mg clopidogrel dagligt 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 uafhængige virkninger på hæmostasen.

Glykoprotein (GP)IIb/IIIa-hæmmere

Kombinationen clopidogrel/acetylsalicylsyre skal anvendes med forsigtighed til patienter i samtidig behandling med glykoprotein IIb/IIIa-hæmmere (se pkt. 4.4).

Heparin

I et klinisk studie med raske studiepersoner nødvendiggjorde clopidogrel ikke ændring af heparindosis, og det ændrede ikke heparins virkning på koagulationen. Samtidig indgift af heparin havde ingen virkning på den hæmning af trombocyttaggregationen, som clopidogrel inducerer. En farmakodynamisk interaktion mellem clopidogrel/acetylsalicylsyre og heparin er mulig, hvilket 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 ikke-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). Sikkerheden ved samtidig administration

af kombinationen clopidogrel/acetylsalicylsyre og andre trombolytika er ikke fastlagt, og der skal derfor udvises forsigtighed (se pkt. 4.4).

Non-steroide antiinflammatoriske stoffer (NSAID'er)

I et klinisk studie foretaget med raske studiepersoner øgede samtidig administration af clopidogrel og naproxen okkult gastrointestinalt blodtab. Derfor anbefales samtidig anvendelse af NSAID'er inklusive Cox-2 hæmmere ikke (se pkt. 4.4).

Eksperimentelle data antyder, at ibuprofen kan hæmme effekten af lavdosis ASA på trombocyttaggregationen, når de administreres samtidigt. Imidlertid indebærer begrænsningen af disse data og usikkerheden ved ekstrapolation af *ex vivo* data til en klinisk situation, at der ikke kan drages en klar konklusion vedrørende regelmæssig brug af ibuprofen. Lejlighedsvis brug af ibuprofen anses ikke for at have en klinisk relevant effekt (se pkt. 5.1).

SSRI'er

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

Anden samtidig behandling med clopidogrel

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

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

Syrepumpehæmmere (PPI)

80 mg omeprazol en gang daglig administreret enten samtidigt med clopidogrel eller med 12 timers mellemrum nedsatte eksponeringen for den aktive metabolit med 45 % (støddosis) og 40 % (vedligeholdelsesdosis). Denne nedgang var associeret med en 39 % (støddosis) og 21 % (vedligeholdelsesdosis) reduktion i hæmning af trombocyttaggregation. 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 en mindre udtalt reduktion af eksponeringen for den aktive metabolit med pantoprazol eller lansoprazol.

Plasmakoncentrationerne af den aktive metabolit blev reduceret med 20 % (støddosis) og 14 % (vedligeholdelsesdosis) ved samtidig behandling med 80 mg pantoprazol en gang daglig. Dette var associeret med en reduktion i den gennemsnitlige trombocytthæmning 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 (med undtagelse af cimetidin, der er en CYP2C19-hæmmer) eller antacida, påvirker clopidogrels antitrombotiske aktivitet.

Andre lægemidler: Der er gennemført en række andre kliniske studier med clopidogrel og anden samtidig medicinering for at undersøge muligheden for farmakodynamisk og farmakokinetisk interaktion. Der blev ikke observeret nogen klinisk signifikante farmakodynamiske interaktioner, når clopidogrel blev indgivet samtidig med atenolol, nifedipin eller både atenolol og nifedipin. Herudover

blev clopidogrels farmakodynamiske aktivitet ikke påvirket signifikant af samtidig administration af phenobarbital eller østrogen.

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

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

Anden samtidig behandling med ASA

Der er rapporteret interaktioner med følgende lægemidler og ASA:

Urikosurika (benzbromaron, probenecid, sulfinpyrazon)

Der bør udvises forsigtighed, da ASA kan hæmme effekten af urikosurika via kompetitiv elimination af urinsyre.

Methotrexat

Methotrexatdoser over 20 mg ugentligt bør anvendes med forsigtighed sammen med kombinationen clopidogrel/acetylsalicylsyre, da ASA kan hæmme den renale clearance af methotrexat, hvilket kan føre til knoglemarvstoksicitet.

Andre interaktioner med ASA

Interaktioner mellem følgende lægemidler og højere (antiinflammatoriske) doser af ASA er også blevet rapporteret: Angiotensin converting enzyme (ACE) hæmmere, acetazolamid, antikonvulsiva (phenytoin og valproatsyre), betablokkere, diuretika og orale antidiabetika.

Andre interaktioner med clopidogrel og ASA

Flere end 30.000 patienter, som indgik i kliniske studier med clopidogrel plus ASA ved vedligeholdelsesdoser på 325 mg eller lavere, fik en lang række ledsagende lægemidler såsom diuretika, betablokkere, ACE-hæmmere, calciumentagonister, kolesterolsænkende midler, vasodilatatorer med effekt på koronarkarrene, antidiabetika (inklusive insulin), anti-epileptika samt GPIIb/IIIa-hæmmere, uden at der blev påvist klinisk signifikante uønskede interaktioner.

Bortset fra de specifikke lægemiddelinteraktioner, der er beskrevet ovenfor, er der ikke udført interaktionsstudier med kombinationen clopidogrel/acetylsalicylsyre og lægemidler, som almindeligvis gives til patienter med aterosklerotisk sygdom.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af kombinationen clopidogrel/acetylsalicylsyre til gravide kvinder. Kombinationen clopidogrel/acetylsalicylsyre bør ikke anvendes i graviditetens første to trimestre, medmindre den kliniske situation for kvinden kræver behandling med clopidogrel/ASA.

Da kombinationen clopidogrel/acetylsalicylsyre indeholder ASA, er det kontraindiceret i graviditetens tredje trimester.

Clopidogrel:

Da der ikke foreligger kliniske data om eksponering for clopidogrel under graviditet, bør clopidogrel for en sikkerheds skyld ikke anvendes under graviditet.

Dyrestudier indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår graviditet, embryonal/føtal udvikling, fødsel eller postnatal udvikling (se pkt. 5.3).

ASA:

Lave doser (op til 100 mg/dag):

Kliniske studier tyder på, at anvendelse af doser op til 100 mg om dagen til begrænset obstetrisk anvendelse i forbindelse med specialiseret monitorering er sikker.

Doser på 100-500 mg/dag:

Der findes ikke tilstrækkelig klinisk erfaring vedrørende anvendelsen af doser over 100 mg/dag og op til 500 mg/dag. Derfor gælder anbefalingerne nedenfor for doser over 500 mg/dag også for dette dosisinterval.

Doser på 500 mg/dag og derover:

Hæmning af prostaglandinsyntesen kan have negativ indvirkning på graviditeten og/eller udviklingen af embryo/foster. Data fra epidemiologiske studier tyder på en øget risiko for abort, hjertemisdannelser og gastroskise efter brug af prostaglandinsyntesehæmmere tidligt i graviditeten. Den absolutte risiko for kardiovaskulære misdannelser blev øget fra mindre end 1 % til ca. 1,5 %. Denne risiko menes at stige i takt med dosis og behandlingsvarighed. Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet efter administration af en prostaglandinsyntesehæmmer (se pkt. 5.3). Acetylsalicylsyre må ikke gives indtil den 24. uge med amenorré (graviditetens 5. måned), medmindre det er absolut nødvendigt. Hvis acetylsalicylsyre anvendes af en kvinde der forsøger at blive gravid, eller indtil den 24. uge med amenorré (graviditetens 5. måned), bør dosis holdes så lav som muligt, og behandlingsvarigheden så kort som muligt.

Fra begyndelsen af sjette måned af graviditeten kan alle prostaglandinsyntesehæmmere:

- udsætte fostret for:
 - Kardiopulmonal toksicitet (med præmatur lukning af ductus arteriosus og pulmonalhypertension);
 - Renal dysfunktion, der kan udvikle sig til nyresvigt med oligo-hydroamniose.
- hen imod slutningen af graviditeten udsætte moderen og den nyfødte for:
 - Mulig forlænget blødningstid, en trombocythæmmende effekt, der kan forekomme selv ved meget lave doser;
 - Hæmning af uteruskontraktioner resulterende i forsinket eller forlænget fødsel.

Amning

Det er ukendt, om clopidogrel udskilles i human mælk. Dyrestudier har vist, at clopidogrel udskilles i mælk. Det er kendt, at ASA udskilles i begrænsede mængder i human mælk. Som forholdsregel bør amning ophøre under behandling med kombinationen clopidogrel/acetylsalicylsyre.

Fertilitet

Der findes ingen fertilitetsdata for kombinationen clopidogrel/acetylsalicylsyre. Dyrestudier har ikke vist, at clopidogrel påvirker fertiliteten. Det er ukendt, hvorvidt ASA påvirker fertiliteten.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Kombinationen clopidogrel/acetylsalicylsyre påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

Clopidogrel er blevet evalueret sikkerhedsmæssigt hos mere end 42.000 patienter, der har deltaget i kliniske studier, inklusive over 30.000 patienter behandlet med clopidogrel plus ASA og over 9.000 patienter, der blev behandlet i mindst 1 år. De klinisk relevante bivirkninger observeret i fire store studier, CAPRIE-studiet (et studie, der sammenligner clopidogrel alene med ASA) og, CURE-, CLARITY- og COMMIT-studierne (studier, der sammenligner clopidogrel plus ASA med ASA alene) beskrives nedenfor. Samlet set var clopidogrel 75 mg/dag sammenligneligt med ASA 325 mg/dag i CAPRIE uden hensyn til alder, køn eller race. Ud over erfaringerne fra de kliniske studier er der spontant blevet rapporteret bivirkninger.

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

I CAPRIE var den generelle forekomst af blødning 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 seponerede behandlingen mere end 5 dage før indgrebet. Hos patienter, som fortsatte med behandlingen inden for 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 ASA-gruppen. Forekomsten af større blødninger var ens i de to grupper. Dette var konsistent 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 ens i begge grupper.

Skema over bivirkninger

Bivirkninger, der enten opstod under monoterapi med henholdsvis clopidogrel eller ASA* eller under kombinationsbehandling med clopidogrel og ASA i de kliniske studier eller blev spontant indberettet, er beskrevet i tabellen nedenfor. Hyppigheden defineres i henhold til følgende konvention: almindelig ($\leq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\leq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\leq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), 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, inklusive svær neutropeni	Trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP) (se pkt. 4.4), aplastisk anæmi, pancytopeni, agranulocytose, alvorlig trombocytopeni, granulocytopeni, anæmi, erhvervet hæmofili A.
Immunsystemet				Anafylaktisk shock*, serumsygdom, anafylaktoide reaktioner, forværring af symptomer på fødeallergi*, krydsallergiske lægemiddelreaktioner mellem thienopyridiner (såsom ticlopidin, prasugrel), (se pkt. 4.4)*
Metabolisme og				Hypoglykæmi*, urinsur

Systemorganklasse	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden, ikke kendt
ernæring				gigt* (se pkt. 4.4)
Psykiske forstyrrelser				Hallucinationer, konfusion
Nervesystemet		Intrakraniel blødning (nogle med letal udgang), hovedpine, paræstesier, svimmelhed		Smagsforstyrrelser
Øjne		Øjenblødning (konjunktival, okulær, retinal)		
Øre og labyrint			Vertigo	Nedsat hørelse* eller tinnitus*
Vaskulære sygdomme	Hæmatom			Alvorlig blødning, blødning i operationssår, vaskulitis, hypotension
Luftveje, thorax og mediastinum	Næseblod			Blødning i luftvejene (hæmoptyse, pulmonal blødning), bronkospasmer, interstitiel pneumoni, ikke-kardiogent lungeødem ved kronisk brug eller i forbindelse med en overfølsomhedsreaktion på grund af acetylsalicylsyre*, eosinofil pneumoni.
Mave-tarm-kanalen	Gastrointestinal blødning, diarré, mavesmerter, dyspepsi	Mavesår og duodenalt ulcus, gastritis, opkastning, kvalme, obstipation, flatulens	Retroperitoneal blødning	Gastrointestinal og retroperitoneal blødning med letal udfald, pankreatitis, gastroduodenalt ulcus/perforationer)*, colitis (inklusive colitis ulcerosa og lymfocytisk colitis), øvre gastrointestinale symptomer* såsom gastralgi (se pkt. 4.4), stomatitis. Øvre gastrointestinale lidelser (øsofagitis, øsofageal ulceration, perforation, erosiv gastritis, erosiv duodenitis, gastroduodenal ulcus/perforationer)*,

Systemorganklasse	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden, ikke kendt
				<p>nedre gastrointestinale lidelser (små [jejunum og ileum] og store [tyktarm og endetarm] tarmsår, colitis og tarmperforation)*, øvre gastrointestinale lidelser* såsom gastralgi (se pkt. 4.4). Disse ASA-relaterede GI-reaktioner kan eventuelt være forbundet med blødning og kan forekomme ved enhver dosis acetylsalicylsyre og hos patienter med eller uden advarselssymptomer eller tidligere tilfælde af alvorlige GI-hændelser*. Colitis (inklusive colitis ulcerosa og lymfocytisk colitis)</p>
Lever og galdeveje				<p>Akut leversvigt, leverskader, primært hepatocellulær*, hepatitis, forhøjede leverenzymmer*, unormal leverfunktionstest</p>
Hud og subkutane væv	Blå mærker	Udslæt, kløe, hudblødning (purpura)		<p>Bulløs dermatitis (toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme), angioødem, lægemiddelinduceret overfølsomhed, medikamentel udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), erytematøst eller eksfoliativt udslæt, urticaria, eksem, lichen planus</p>
Knogler, led, muskler og bindevæv				<p>Muskuloskeletal blødning (hæmartrose), artrit, artralgi, myalgi</p>
Nyrer og urinveje		Hæmaturi		<p>Akut nyreinsufficiens (særligt hos patienter med eksisterende</p>

Systemorganklasse	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden, ikke kendt
				nedsat nyrefunktion, kardial dekomensation, nefrotisk syndrom eller samtidig behandling med diuretika)* glomerulonefrit, forhøjet blodkreatinin
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Blødning ved injektionsstedet			Feber
Undersøgelser		Forlænget blødningstid, fald i neutrofil, fald i trombocytal.		

* Rapporteret i publiceret information for ASA (frekvens "ikke kendt").

Indberetning af mistænkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

Der findes ingen information vedrørende overdosering af kombinationen clopidogrel/acetylsalicylsyre.

Clopidogrel: Overdosering efter administration af clopidogrel kan medføre 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 blødningstid kan trombocytinfusion muligvis modvirke effekten af clopidogrel.

ASA: Følgende symptomer er forbundet med moderat forgiftning: Svimmelhed, hovedpine, tinnitus, konfusion og gastrointestinale symptomer (kvalme, opkastning og mavesmerter).

Ved alvorlig forgiftning forekommer der alvorlige forstyrrelser i syre-base-balancen. Initial hyperventilation fører til respiratorisk alkalose. Efterfølgende forekommer respiratorisk acidose som resultat af den suppresserende effekt på respirationscentret. Metabolisk alkalose opstår også som følge af salicylater. Da børn, nyfødte og småbørn ofte ses på et sent tidspunkt i forgiftningsprocessen, har de sædvanligvis allerede nået acidose-stadiet.

Følgende symptomer kan også opstå: Hypertermi og perspiration førende til dehydrering, rastløshed, kramper, hallucinationer og hypoglykæmi. Depression af nervesystemet kan føre til koma, kardiovaskulært kollaps og respirationsstop. Den dødelige dosis ASA er 25-30 g. Plasmasalicylatkoncentrationer over 300 mg/l (1,67 mmol/l) tyder på forgiftning.

Non-kardiogent lungeødem kan forekomme ved akut og kronisk overdosering med acetylsalicylsyre (se pkt. 4.8).

Hospitalsindlæggelse er nødvendig ved indtagelse af toksisk dosis. Ved moderat forgiftning kan det forsøges at fremprovokere opkastning; ventrikeltømning er indiceret, hvis dette mislykkes. Aktivt kul (adsorbant) og natriumsulfat (laksativ) skal derefter administreres. Alkalinisering af urinen (250 mmol

natriumhydrogencarbonat over tre timer) under monitorering af urinens pH er indiceret. Hæmodialyse er den foretrukne behandling ved alvorlig forgiftning. Andre tegn på forgiftning behandles symptomatisk.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Trombocyttaggregationshæmmere ekskl. heparin, ATC-kode: B01AC30.

Virkningsmekanisme

Clopidogrel er et prodrug, hvor en af metabolitterne hæmmer trombocyttaggregationen. Clopidogrel skal metaboliseres af CYP450-enzymet for at danne den aktive metabolit, der hæmmer trombocyttaggregationen. Clopidogrels aktive metabolit hæmmer selektivt bindingen af adenosindiphosphat (ADP) til dets trombocyt P2Y₁₂-receptor og den efterfølgende ADP-medierede aktivering af glykoprotein (GP)IIb-IIIa-komplekset, hvorved trombocyttaggregationen hæmmes. På grund af den irreversible binding hæmmes trombocyttaggregationen 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 trombocytaktivering, der udløses af frigivet ADP.

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

Farmakodynamisk virkning

Gentagne doser af 75 mg clopidogrel/dag hæmmede i væsentlig grad den ADP-inducerede trombocyttaggregation fra den første dag. Dette øgedes progressivt og nåede *steady-state* mellem dag 3 og dag 7. Ved *steady-state* var den gennemsnitlige hæmningsgrad, der blev iagttaget ved en dosis på 75 mg/dag, mellem 40 % og 60 %. Trombocyttaggregation og blødningstid vendte gradvist tilbage til baselineværdierne, almindeligvis inden for 5 dage efter behandlingsophør.

Acetylsalicylsyre hæmmer trombocyttaggregation ved irreversibel hæmning af prostaglandincyklooxygenase og hæmmer derved dannelsen af tromboxan A₂, en inducer af trombocyttaggregation og vasokonstriktion. Denne effekt varer hele trombocytternes levetid.

Eksperimentelle data tyder på, at ibuprofen kan hæmme effekten af lave doser aspirin på trombocyttaggregationen, når de administreres samtidigt. I et studie, hvor en enkelt dosis ibuprofen 400 mg blev indtaget inden for 8 timer før eller 30 minutter efter dosering af hurtigt opløsende aspirin (81 mg), forekom en nedsat virkning af ASA på dannelsen af tromboxan eller trombocythæmningen. Disse datas begrænsninger og usikkerheder vedrørende ekstrapolering af *ex vivo* data på den kliniske situation antyder, at der ikke kan drages endelige konklusioner vedrørende regulær anvendelse af ibuprofen, og en klinisk relevant effekt anses ikke for at være sandsynlig ved lejlighedsvis anvendelse af ibuprofen.

Klinisk virkning og sikkerhed

Sikkerheden og virkningen af clopidogrel plus ASA er blevet evalueret i 3 dobbeltblindede studier, der omfattede mere end 61.900 patienter i CURE-, CLARITY- og COMMIT-studierne, hvor clopidogrel plus ASA sammenlignes med ASA alene. Begge behandlinger gives i kombination med anden standardterapi.

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 episode med brystmerter eller symptomer, der svarede til iskæmi. Patienterne skulle have enten ekg-forandringer, som var kompatible med ny iskæmi, eller forhøjede værdier af hjertezymer eller troponin I eller T på mindst 2 x øvre grænse for normalområdet. Patienterne blev randomiseret til clopidogrel (300 mg initial støddosis efterfulgt af 75 mg/dag, N = 6.259) plus ASA (75-325 mg en gang daglig) eller ASA alene (N = 6.303), (75-325 mg en gang daglig) i kombination anden standardbehandling. Patienterne var i behandling i op til 1 år. I CURE blev 823 (6,6 %) patienter samtidigt behandlet med GPIIb/IIIa-receptorantagonist. Heparin blev givet til over 90 % af patienterne, og den relative blødningsforekomst i grupperne clopidogrel plus ASA og ASA alene blev ikke signifikant påvirket af den ledsagende heparinbehandling.

Antallet af patienter, som oplevede det primære endepunkt [kardiovaskulær død (CV), myokardieinfarkt (MI) eller apopleksi] var 582 (9,3 %) i clopidogrel plus ASA-gruppen og 719 (11,4 %) i ASA-gruppen, hvilket giver en relativ risikoreduktion på 20 % (95 % CI: 10 %-28 %; $p = 0,00009$) for clopidogrel plus ASA-gruppen (en relativ risikoreduktion (RRR) på 17 %, når patienterne fik konservativ behandling, 29 %, når de fik ballonudvidelse (*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 % (95 % 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 plus 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 (RR = 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 sammensatte endepunkt [kardiovaskulær død, myokardieinfarkt, apopleksi eller refraktær iskæmi] var 1.035 (16,5 %) i clopidogrel plus ASA-gruppen og 1.187 (18,8 %) i ASA-gruppen, hvilket giver en relativ risikoreduktion på 14 % (95 % CI: 6 %-21 %; $p = 0,00005$) for clopidogrel plus ASA-gruppen. Fordelen må hovedsageligt tilskrives den statistisk signifikante reduktion i forekomsten af myokardieinfarkt [287 (4,6 %) i clopidogrel plus ASA-gruppen og 363 (5,8 %) i ASA-gruppen]. Der sås ingen effekt på forekomsten af genindlæggelse som følge af ustabil angina pectoris.

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

Hos patienter med akut myokardieinfarkt (MI) med ST-segment elevation blev sikkerheden ved og virkningen 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 et MI med elevation af ST-segmentet var indtrådt, og som det var planlagt at give trombolytisk behandling. Patienterne fik clopidogrel (300 mg støddosis efterfulgt af 75 mg daglig, $n = 1.752$) plus ASA eller ASA alene ($n = 1.739$) (150-325 mg som støddosis, herefter 75-162 mg daglig), et fibrinolytisk middel

samt - når det var hensigtsmæssigt - heparin. 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, død eller tilbagevendende MI før koronarangiografi. For de patienter, der ikke fik foretaget angiografi, var det primære endepunkt død, tilbagevendende myokardieinfarkt ved dag 8 eller ved udskrivelse fra hospitalet. Patientpopulationen bestod af 19,7 % kvinder, og 29,2 % af patienterne var over 65 år. I alt 99,7 % af patienterne fik fibrinolytika (fibrinspecifik: 68,7 %, ikke-fibrinspecifik: 31,1 %), 89,5 % fik heparin, 78,7 % betablokkere, 54,7 % ACE-hæmmere og 63 % statiner.

15,0 % af patienterne i clopidogrel plus ASA-gruppen og 21,7 % i gruppen behandlet med ASA alene 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 konsistent i alle præspecificerede undergrupper, hvor der blev taget hensyn til patientens alder, køn, hvor infarkt var lokaliseret, og den type fibrinolytikum eller heparin, der blev anvendt til behandling.

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

Clopidogrel plus ASA 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 konsistent på tværs af alder, køn og med eller uden fibrinolytika og blev observeret allerede efter omkring 24 timer.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med kombinationen clopidogrel/acetylsalicylsyre i alle undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af koronar aterosklerose (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Clopidogrel:

Absorption

Efter enkelte 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 bredtkonzentrationsområde.

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-isoenzymer. Clopidogrel metaboliseres først til en 2-oxo-clopidogrel-metabolit, der derefter metaboliseres til den aktive metabolit, et tiolderivat af clopidogrel. *In vitro* bliver denne

metaboliseringsvej medieret af CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 og CYP2B6. Den aktive tiolmetabolit, som er blevet isoleret *in vitro*, binder hurtigt og irreversibelt til trombocyt receptorerne, hvorved trombocyt aggregationen hæmmes.

C_{max} for den aktive metabolit er dobbelt så høj efter en enkelt 300 mg clopidogrel initial støddosis, 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, målt ved *ex vivo* trombocyt aggregationsstudie, adskiller sig alt efter CYP2C19-genotype.

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

Et *cross-over* studie hos 40 raske studiepersoner, 10 i hver af de fire CYP2C19-metaboliske grupper (ultrahurtig, udtalt, moderat eller ringe), evaluerede farmakokinetisk og trombocyt hæmmende respons ved anvendelse 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 trombocyt funktionen (IPA) mellem ultrahurtige, udtalte eller moderate metaboliser. Hos personer med ringe metabolisme (*poor metaboliser*) var eksponeringen nedsat med 63-71 %, sammenlignet med personer med udtalt metabolisme. Efter 300 mg/75 mg dosisregimet, blev det trombocyt hæmmende respons nedsat hos personer med ringe metabolisme med en gennemsnitlig IPA (5 μM ADP) på 24 % (24 timer) og 37 % (dag 5), sammenlignet med IPA på 39 % (24 timer) og 58 % (dag 5) for personer med udtalt metabolisme, og 37 % (24 timer) og 60 % (dag 5) hos personer med moderat metabolisme. Når personer med ringe metabolisme modtog 600 mg/150 mg regimet, var eksponeringen for den aktive metabolit større end for 300 mg/75 mg regimet. Desuden var IPA på 32 % (24 timer) og 61 % (dag 5), hvilket var større end hos personer med ringe metabolisme der modtog 300 mg/75 mg-regimet, og var omtrent ens med de andre grupper af CYP2C19-metaboliser der modtog 300 mg/75 mg-regimet. Der er ikke etableret et passende 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 nedsattes med 28 % for personer med moderat metabolisme, og 72 % for personer med ringe metabolisme. Ved sammenligning med personer med udtalt metabolisme, 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 = 2721), CHARISMA (n = 2428),

CLARITY-TIMI 28 (n = 227), TRITON-TIMI 38 (n = 1477) og ACTIVE-A (n = 601) såvel som et antal publicerede kohortestudier.

I TRITON-TIMI 38 og 3 af kohortestudierne (Collet, Sibbing, Giusti), havde den kombinerede gruppe af patienter med status som enten moderat eller ringe metaboliser en højere hyppighed af kardiovaskulære hændelser (død, myokardieinfarkt og slagtilfælde) eller stenttrombose sammenlignet med personer med udtalt metabolisme.

I CHARISMA og et kohortestudie (Simon), sås kun en øget hyppighed af hændelser hos personer med ringe metabolisme, i sammenligning med personer med udtalt metabolisme.

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

Ingen af disse analyser var tilstrækkeligt store til at kunne detektere forskelle i outcome hos personer med ringe metabolisme.

Særlige patientgrupper

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

Nedsat nyrefunktion

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

Nedsat leverfunktion

Efter gentagen dosering med clopidogrel 75 mg daglig i 10 dage svarede den ADP-inducerede trombocyttaggregation hos patienter med alvorligt nedsat leverfunktion til den, der blev set hos raske studiepersoner. 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.

Acetylsalicylsyre (ASA):

Absorption

Efter absorption bliver ASA i kombination clopidogrel/acetylsalicylsyre hydrolyseret til salicylsyre med peak-plasmakonzentration af salicylsyre inden for 1 time efter dosering, sådan at plasmaniveauet af ASA er så godt som udetekterbart 1,5-3 timer efter dosering.

Fordeling

ASA bindes dårligt til plasmaproteiner, og dets tilsyneladende fordelingsvolumen er lavt (10 l). Dets metabolit, salicylsyre, bindes i høj grad til plasmaproteiner, men dets binding er koncentrationsafhængig (nonlinear). Ved lave koncentrationer (< 100 mikrogram/ml) er ca. 90 % af salicylsyren bundet til albumin. Salicylsyre distribueres i udstrakt grad til alle væv og alle væsker i kroppen, inklusive centralnervesystemet, modermælk og fostervæv.

Biotransformation og elimination

ASA i kombinationen clopidogrel/acetylsalicylsyre hydrolyseres hurtigt i plasma til salicylsyre med en halveringstid på 0,3-0,4 timer for ASA-doser op til 75-100 mg. Salicylsyre bliver primært konjugeret i

leveren og danner salicylurinsyre, et phenolisk glukuronid, et acylglukuronid og et antal mindre metabolitter. Salicylsyren i kombinationen clopidogrel/acetylsalicylsyre har en plasmahalveringstid på ca. 2 timer. Salicylatmetabolismen kan mættes, og den totale kropsclearance falder ved højere serumkoncentrationer grundet leverens begrænsede evne til at danne både salicylurinsyre og phenolisk glukuronid. Efter toksiske doser (10-20 g) kan plasmahalveringstiden øges til over 20 timer. Ved høje doser ASA følger eliminationen af salicylsyre 0. ordens kinetik (dvs. at eliminationshastigheden er konstant uden relation til plasmakoncentrationen) med en observeret halveringstid på 6 timer eller mere. Renal udskillelse af uomdannet aktivt stof afhænger af urinens pH. Hvis urinens pH stiger til over 6,5, stiger renal clearance af frit salicylat fra < 5 % til > 80 %. Efter terapeutiske doser findes ca. 10 % af det udskilte i urinen som salicylsyre, 75 % som salicylurinsyre, 10 % som phenol- og 5 % som acylglukuronid af salicylsyre.

Baseret på de farmakokinetiske og metaboliske karakteristika af begge stoffer er klinisk signifikante farmakokinetiske interaktioner ikke sandsynlige.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Clopidogrel: I prækliniske studier på rotter og bavianer var den hyppigst forekommende effekt leverforandringer. De optrådte ved doser, der repræsenterede mindst 25 gange eksponeringen hos mennesker, der får den kliniske dosis på 75 mg/dag, og var en konsekvens af effekten på levermetaboliseringsenzymene. Der blev ikke observeret nogen effekt på levermetaboliseringsenzymene hos mennesker, der fik 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 repræsenterer 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 genotoksicitetsstudier 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 ungerens udvikling. Specifikke farmakokinetiske studier 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.

Acetylsalicylsyre: Enkeldosisstudier har vist, at den orale toksicitet af ASA er lav. Studier af toksicitet ved gentagne doser har vist, at niveauer op til 200 mg/kg/dag er veltolererede i rotter; hunde er tilsyneladende mere sensitive, sandsynligvis grundet hundes høje følsomhed for ulcerogene effekter af NSAID'er. Der er ikke fundet problemer med genotoksicitet eller klastogenicitet med ASA. Selvom der ikke er udført formelle karcinogenicitetsstudier med ASA, er det blevet vist, at det ikke er en tumor-promoter.

Studier af reproduktionstoksicitet viser, at ASA er teratogen i adskillige forsøgsdyr.

Administration af en prostaglandinssyntesehæmmer i dyr har vist sig at resultere i øget forekomst af præ- og postimplantationstab, og embryo-føtal dødelighed. Desuden er der beskrevet øgede forekomster af forskellige misdannelser, inklusive kardiovaskulære misdannelser, ved indgift af prostaglandinssyntesehæmmere i dyr under den organogenetiske periode.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Tabletkerne:

Lactosemonohydrat
Mikrokrystallinsk cellulose
Hydroxypropylcellulose 100 cP
Crospovidon (type A)
Stearinsyre
Croscarmellosenatrium
Hydrogeneret vegetabilsk olie.
Natriumlaurilsulfat

Tabletovertræk:

Hypromellose 15 cP
Polydextrose
Titandioxid (E171)
Talcum
Maltodextrin
Triglycerider, middelkædelængde
Jernoxid, gul (E 172)
Carmin (E120)
Rød jernoxid (E172)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

18 måneder.

Efter første anbrud af tabletbeholderen: 30 dage

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

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

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Aluminium + tørremiddel – aluminiumblister. Pakningsstørrelser på 10, 14, 28, 30, 50, 90 og 100 filmovertrukne tabletter.

Hvide HDPE-tabletbeholdere og børnesikrede lukker af grøn polypropylen (PP) med tørremiddel. Pakningsstørrelse på 30 filmovertrukne tabletter.

Hvide HDPE-tabletbeholdere i flere lag og børnesikrede lukker af grøn polypropylen (PP) med tørremiddel. Pakningsstørrelse på 30 filmovertrukne tabletter.

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

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/14/942/006-014

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om Clopidogrel/Acetylsalicylsyre Teva findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) 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. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Strasse 3
D-89143 Blaubeuren-Weiler
Tyskland

Pliva Croatia Ltd
Prilaz baruna Filipovica 25
10 000 Zagreb
Kroatien

TEVA Czech Industries s.r.o.
Ostravská 29, č.p. 305, Opava - Komárov, -
747 70,
Tjekkiet

TEVA UK Limited
BRAMPTON ROAD
HAMPDEN PARK
EASTBOURNE,
EAST SUSSEX, BN22 9AG,
Storbritannien

Teva Operations Poland Sp. z.o.o.
ul. Mogilska 80.
31-546, Krakow
Polen

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
NL-2031 GA Haarlem
Holland

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
HU-4042 Debrecen
Ungarn

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.

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

• **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

Hvis tidsfristen for en PSUR og for opdatering af en RMP er sammenfaldende, kan de fremsendes samtidig.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

A. ETIKETTERING

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDERKARTON til blisters

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Clopidogrel/Acetylsalicylsyre Teva 75 mg/75 mg filmovertrukne tabletter
Clopidogrel/acetylsalicylsyre

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 75 mg clopidogrel (som hydrogensulfat) og 75 mg acetylsalicylsyre.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Læs indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet

14 filmovertrukne tabletter
28 filmovertrukne tabletter
30 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug
Oral anvendelse

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/14/942/001-003

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Clopidogrel/Acetylsalicylsyre Teva 75 mg/75 mg

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Clopidogrel/Acetylsalicylsyre Teva 75 mg/75 mg tabletter
Clopidogrel/acetylsalicylsyre

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Teva Pharma B.V.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDERKARTON til tabletbholder

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Clopidogrel/Acetylsalicylsyre Teva 75 mg/75 mg filmovertrukne tabletter
Clopidogrel/acetylsalicylsyre

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 75 mg clopidogrel (som hydrogensulfat) og 75 mg acetylsalicylsyre.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Læs indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet

30 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

Efter første anbrud af tabletbholderen: Anvendes inden for 30 dage.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/14/942/004-005

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Clopidogrel/Acetylsalicylsyre Teva 75 mg/75 mg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

TABLETBEHOLDERETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Clopidogrel/Acetylsalicylsyre Teva 75 mg/75 mg filmovertrukne tabletter
Clopidogrel/acetylsalicylsyre

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 75 mg clopidogrel (som hydrogensulfat) og 75 mg acetylsalicylsyre.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Læs indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet

30 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

Efter første anbrud af tabletbeholderen: Anvendes inden for 30 dage.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/14/942/004-005

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Lægemidlet er ikke lægemidlet autoriseret

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDERKARTON til blisters

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Clopidogrel/Acetylsalicylsyre Teva 75 mg/100 mg filmovertrukne tabletter
Clopidogrel/acetylsalicylsyre

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 75 mg clopidogrel (som hydrogensulfat) og 100 mg acetylsalicylsyre.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Læs indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet

10 filmovertrukne tabletter
14 filmovertrukne tabletter
28 filmovertrukne tabletter
30 filmovertrukne tabletter
50 filmovertrukne tabletter
90 filmovertrukne tabletter
100 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/14/942/006-012

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

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

Clopidogrel/Acetylsalicylsyre Teva 75 mg/100 mg

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Clopidogrel/Acetylsalicylsyre Teva 75 mg/100 mg tabletter
Clopidogrel/acetylsalicylsyre

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Teva Pharma B.V.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDERKARTON til tabletbholder

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Clpidogrel/Acetylsalicylsyre Teva 75 mg/100 mg filmovertrukne tabletter
Clpidogrel/acetylsalicylsyre

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 75 mg clpidogrel (som hydrogensulfat) og 100 mg acetylsalicylsyre.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Læs indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet

30 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

Efter første anbrud af tabletbholderen: Anvendes inden for 30 dage.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/14/942/013-014

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Clopidogrel/Acetylsalicylsyre Teva 75 mg/100 mg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

TABLETBEHOLDERETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Clopidogrel/Acetylsalicylsyre Teva 75 mg/100 mg filmovertrukne tabletter
Clopidogrel/acetylsalicylsyre

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 75 mg clopidogrel (som hydrogensulfat) og 100 mg acetylsalicylsyre.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Læs indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet

30 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

Efter første anbrud af tabletbeholderen: Anvendes inden for 30 dage.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/14/942/013-014

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

B. INDLÆGSSEDDEL

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

Indlægsseddel: Information til brugeren

Clpidogrel/Acetylsalicylsyre Teva 75 mg/75 mg filmovertrukne tabletter clpidogrel/acetylsalicylsyre

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 dette lægemiddel 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 lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får 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 Clpidogrel/Acetylsalicylsyre Teva
3. Sådan skal du tage Clpidogrel/Acetylsalicylsyre Teva
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Clpidogrel/Acetylsalicylsyre Teva indeholder clpidogrel og acetylsalicylsyre (ASA) og tilhører en gruppe medicin, der kaldes blodfortyndende medicin. Blodplader er meget små bestanddele i blodet, som klumper sig sammen, når blodet størkner. Ved at forhindre denne sammenklumpning i visse typer blodkar (kaldet arterier) nedsætter et blodfortyndende præparat risikoen for, at der dannes blodpropper (en proces, der kaldes aterotrombose).

Clpidogrel/Acetylsalicylsyre Teva tages af voksne for at forebygge dannelse af blodpropper i blodårer, som er blevet stive. Blodpropper kan føre til f.eks. slagtilfælde, hjerteanfald og død (aterotrombotiske hændelser).

Du har fået ordineret Clpidogrel/Acetylsalicylsyre Teva i stedet for de to indholdsstoffer clpidogrel og acetylsalicylsyre enkeltvist for at forebygge blodpropper, fordi du har haft en alvorlig form for smerter i brystet (ustabil angina pectoris) eller et hjerteanfald (myokardieinfarkt). For at behandle denne tilstand kan lægen have indopereret en stent (rør) i den blokerede eller forsnævrede blodåre (arterie) for at genoprette en effektiv blodgennemstrømning.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Clpidogrel/Acetylsalicylsyre Teva

Tag ikke Clpidogrel/Acetylsalicylsyre Teva

- hvis du er allergisk over for clpidogrel, acetylsalicylsyre eller et af de øvrige indholdsstoffer i Clpidogrel/Acetylsalicylsyre Teva (angivet i afsnit 6)
- hvis du er allergisk over for medicin, der kaldes non-steroide antiinflammatoriske stoffer (NSAID), der sædvanligvis anvendes til behandling af smertefulde og/eller betændelseslignende tilstande i muskler eller led (gigt).
- hvis du har en sygdom, der omfatter kombinationen af astma, løbenæse og polypper (en udvækst i næsen).
- hvis du har aktiv blødning såsom et mavesår eller blødning i hjernen.
- hvis du lider af en alvorlig leversygdom.
- hvis du lider af en alvorlig nyresygdom.

- hvis du er gravid i tredje trimester.

Advarsler og forsigtighedsregler

Hvis nogle af følgende situationer gælder for dig, skal du oplyse det til lægen, før du tager Clopidogrel/Acetylsalicylsyre Teva:

- hvis du har en risiko for blødninger f.eks. på grund af:
 - en sygdom, der medfører risiko for indre blødninger (såsom et mavesår).
 - en blødningsforstyrrelse, der giver tendens til indre blødninger (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 slagtilfælde) inden for de seneste 7 dage.
- hvis du lider af en nyre- eller leversygdom
- hvis du har haft tidligere tilfælde af astma eller allergiske reaktioner inklusive allergi mod et lægemiddel, der anvendes til at behandle din sygdom.
- hvis du lider af urinsur gigt.

Mens du er i behandling med Clopidogrel/Acetylsalicylsyre Teva:

- skal du fortælle lægen, at du er i behandling med Clopidogrel/Acetylsalicylsyre Teva:
 - hvis du skal have foretaget en planlagt operation (også hos tandlægen).
 - hvis du får smerter i maveregionen eller blødning i mave eller tarme (rød eller sort afføring).
- skal du også **straks kontakte din læge**, hvis du udvikler en tilstand (også kendt som trombotisk trombocytopenisk purpura eller TTP), der giver feber og små blødninger under huden (det kan vise sig som små, røde prikker) med eller uden uforklarlig ekstrem træthed, forvirring, gulfarvning af huden eller øjnene (gulstot) (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 at få taget blodprøver.

Børn og unge

Clopidogrel/Acetylsalicylsyre Teva er ikke tiltænkt anvendelse hos børn og unge under 18 år. Der er en mulig sammenhæng mellem acetylsalicylsyre og Reyes syndrom, når lægemidler, der indeholder acetylsalicylsyre, gives til børn og unge med en virusinfektion. Reyes syndrom er en meget sjælden sygdom, der kan være livstruende.

Brug af anden medicin sammen med Clopidogrel/Acetylsalicylsyre Teva

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

Nogle andre lægemidler kan påvirke brugen af Clopidogrel/Acetylsalicylsyre Teva eller omvendt.

Du skal fortælle lægen, hvis du tager

- medicin, som modvirker blodets størkning (blodfortyndende medicin, orale antikoagulantia) gennem munden.
- acetylsalicylsyre eller andre non-steroid antiinflammatoriske stoffer (NSAID), der sædvanligvis anvendes til behandling af smertefulde og/eller betændelseslignende tilstande i muskler eller led (gigt).
- heparin eller anden medicin til indsprøjtning til at nedsætte dannelse af blodpropper.
- omeprazol, esomeprazol eller cimetidin til behandling af for meget mavesyre.
- methotrexat, et lægemiddel der anvendes til at behandle alvorlige ledsygdomme (reumatoid artrit) eller hudsygdomme (psoriasis).

- probenecid, benzobromaron eller sulfipyrazon, lægemidler til behandling af urinsur gigt.
- fluconazol, voriconazol, ciprofloxacin eller chloramphenicol, lægemidler der anvendes til behandling af svampeinfektioner.
- fluoxetin, fluvoxamin eller moclobemid, medicin mod depression.
- carbamazepin eller oxcarbazepin, medicin til behandling af bestemte typer epilepsi.
- ticlopidin, der er et andet lægemiddel mod dannelse af blodpropper.

Du **skal holde op** med at tage andre lægemidler, der indeholder clopidogrel, mens du tager Clopidogrel/Acetylsalicylsyre Teva.

Lejlighedsvis anvendelse af acetylsalicylsyre (ikke over 1.000 mg over en periode på 24 timer) burde generelt ikke give problemer, men hvis du tager acetylsalicylsyre gennem længere tid under andre omstændigheder, skal du diskutere det med lægen eller apoteketspersonalet.

Graviditet og amning

Du må **IKKE** tage Clopidogrel/Acetylsalicylsyre Teva under graviditetens tredje trimester. Det er bedst ikke at tage dette produkt under graviditetens første og andet trimester.

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/Acetylsalicylsyre Teva. Hvis du bliver gravid, mens du tager Clopidogrel/Acetylsalicylsyre Teva, **skal du omgående kontakte din læge**, da det frarådes at tage Clopidogrel/Acetylsalicylsyre Teva under graviditet.

Du **må ikke** amme, mens du bruger dette lægemiddel.

Hvis du ammer eller planlægger at amme, skal du tale med lægen, før du tager dette lægemiddel.

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

Trafik- og arbejdssikkerhed

Det er usandsynligt, at Clopidogrel/Acetylsalicylsyre Teva vil påvirke din evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Clopidogrel/Acetylsalicylsyre Teva indeholder lactose.

Kontakt lægen, før du tager denne medicin, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter (f.eks. lactose).

3. Sådan skal du tage Clopidogrel/Acetylsalicylsyre Teva

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

Den anbefalede dosis er 1 tablet Clopidogrel/Acetylsalicylsyre Teva daglig, som indtages gennem munden med et glas vand, sammen med eller uden mad.

Du skal tage medicinen på samme tid hver dag.

Ud fra din sygdom vil lægen bestemme, hvor lang tid du skal tage Clopidogrel/Acetylsalicylsyre Teva. Hvis du har haft et hjerteanfald, skal medicinen udskrives til mindst fire uger. Under alle omstændigheder skal du fortsætte med at tage det, så længe din læge udskriver det til dig.

Hvis du har taget for mange Clopidogrel/Acetylsalicylsyre Teva

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

Hvis du har glemt at tage Clopidogrel/Acetylsalicylsyre Teva

Hvis du har glemt at tage en dosis Clopidogrel/Acetylsalicylsyre Teva 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 enkelt dosis til sædvanlig tid. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte tablet.

Hvis du holder op med at tage Clopidogrel/Acetylsalicylsyre Teva:

Du må ikke stoppe behandlingen, medmindre din læge har bedt dig om det. Kontakt din læge eller apoteket, før du holder op.

Hvis din læge har bedt dig om at stoppe behandlingen midlertidigt, skal du spørge lægen, hvornår behandlingen skal genoptages.

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 ekstrem 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, blister på huden. Dette kan være tegn på en allergisk reaktion.

De almindeligste bivirkninger, der er set med Clopidogrel/Acetylsalicylsyre Teva, er blødning.

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

Hvis du får langvarige blødninger, mens du tager Clopidogrel/Acetylsalicylsyre Teva:

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 1000 patienter):

- svimmelhed (fornemmelse af at snurre rundt).

Meget sjældne bivirkninger (kan påvirke op til 1 ud af 10.000 patienter):

- gulsot
- brændende fornemmelse i maven og/eller spiserøret
- alvorlige mavesmerter med eller uden rygsmerter
- feber
- åndedrætsbesvær ind imellem ledsaget af hoste
- generelle allergiske reaktioner (f.eks. varmfølelse over hele kroppen med pludselig almen utilpashed og eventuelt besvimelse)
- hævelse i munden
- blister på huden
- allergiske hudreaktioner
- ømhed i munden (stomatitis)
- blodtryksfald
- forvirring
- hallucinationer
- ledsmerter
- muskelsmerter
- smagsforstyrrelser
- betændelse i små kar.

Bivirkninger med ikke kendt hyppighed (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- perforeret mavesår
- ringen for ørerne
- nedsat hørelse
- pludselige, livstruende, allergiske reaktioner
- nyresygdom
- lavt blodsukker
- urinsur gigt (en tilstand med smertefuld hævelse af led forårsaget af krystaller af urinsyre)
- forværring af madallergi.

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

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt.

Efter første anbrud af tabletkholderen: Anvendes inden for 30 dage.

Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker synlige tegn på nedbrydning

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/Acetylsalicylsyre Teva indeholder:

- Aktive stoffer: clopidogrel og acetylsalicylsyre.
Hver tablet indeholder 75 mg clopidogrel (som hydrogensulfat) og 75 mg acetylsalicylsyre.
- Øvrige indholdsstoffer:
 - Tabletkernen: lactosemonohydrat, mikrokrySTALLinsk cellulose, hydroxypropylcellulose 100 cP, crospovidon (type A), stearinsyre, croscarmellosenatrium, hydrogeneret vegetabilsk olie og natriumlaurilsulfat.
 - Tabletovertræk: hypromellose, polydextrose, titandioxid (E171), quinolin yellow aluminium lake (E104), talcum, maltodextrin, triglycerider, middelkædelængde og gul jernoxid (E172).

Udseende og pakningsstørrelser

Clopidogrel/Acetylsalicylsyre Teva 75 mg/75 mg filmovertrukne tabletter er gule, filmovertrukne, kapselformede tabletter. Tabletterne har en længde på 14,0 mm og en bredde på 6,8 mm.

Clopidogrel/Acetylsalicylsyre Teva udleveres i blisters i pakningsstørrelser på 14, 28 og 30 film-overtrukne tabletter, eller i tabletholdere i en pakningsstørrelse på 30 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen:

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

Fremstillere:

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
4042 Debrecen
Ungarn

TEVA UK Ltd
Brampton Road
Hampden Park
Eastbourne
East Sussex, BN22 9AG
Storbritannien

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5

2031 GA Haarlem
Holland

Teva Czech Industries s.r.o.
Ostravska 29, c.p. 305
74770 Opava-Komarov
Tjekkiet

Teva Operations Poland Sp. z.o.o.
ul. Mogilska 80
31-546 Krakow
Polen

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Tyskland

Pliva Croatia Ltd
Prilaz baruna Filipovica 25
10 000 Zagreb
Kroatien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om Clopidogrel/Acetylsalicylsyre Teva, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringsstilladelsen:

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

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

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
Tel: +353 51 321740

Deutschland

Teva GmbH
Tel: +49 731 402 08

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228 400

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 6677 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.
Tél: +34 91 387 32 80

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Ísland

ratiopharm Oy
Sími: +358 20 180 5900

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028 917 981

Κύπρος

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

Latvija

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

Polska

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

Portugal

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

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +4021 230 6524

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628 500

Denne indlægsseddel blev senest ændret <MM/ÅÅÅÅ>

Du kan finde yderligere oplysninger om Clopidogrel/Acetylsalicylsyre Teva på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.

Indlægsseddel: Information til brugeren

Clopidogrel/Acetylsalicylsyre Teva 75 mg/100 mg filmovertrukne tabletter clopidogrel/acetylsalicylsyre

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 dette lægemiddel 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 lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får 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/Acetylsalicylsyre Teva
3. Sådan skal du tage Clopidogrel/Acetylsalicylsyre Teva
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Clopidogrel/Acetylsalicylsyre Teva indeholder clopidogrel og acetylsalicylsyre (ASA) og tilhører en gruppe medicin, der kaldes blodfortyndende medicin. Blodplader er meget små bestanddele i blodet, som klumper sig sammen, når blodet størkner. Ved at forhindre denne sammenklumpning i visse typer blodkar (kaldet arterier) nedsætter et blodfortyndende præparat risikoen for, at der dannes blodpropper (en proces, der kaldes aterotrombose).

Clopidogrel/Acetylsalicylsyre Teva tages af voksne for at forebygge dannelse af blodpropper i blodårer, som er blevet stive. Blodpropper kan føre til f.eks. slagtilfælde, hjerteanfald og død (aterotrombotiske hændelser).

Du har fået ordineret Clopidogrel/Acetylsalicylsyre Teva i stedet for de to indholdsstoffer clopidogrel og acetylsalicylsyre enkeltvist for at forebygge blodpropper, fordi du har haft en alvorlig form for smerter i brystet (ustabil angina pectoris) eller et hjerteanfald (myokardieinfarkt). For at behandle denne tilstand kan lægen have indopereret en stent (rør) i den blokerede eller forsnævrede blodåre (arterie) for at genoprette en effektiv blodgennemstrømning.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Clopidogrel/Acetylsalicylsyre Teva

Tag ikke Clopidogrel/Acetylsalicylsyre Teva

- hvis du er allergisk over for clopidogrel, acetylsalicylsyre eller et af de øvrige indholdsstoffer i Clopidogrel/Acetylsalicylsyre Teva (angivet i afsnit 6)
- hvis du er allergisk over for medicin, der kaldes non-steroide antiinflammatoriske stoffer (NSAID), der sædvanligvis anvendes til behandling af smertefulde og/eller betændelseslignende tilstande i muskler eller led (gigt).
- hvis du har en sygdom, der omfatter kombinationen af astma, løbenæse og polypper (en udvækst i næsen).
- hvis du har aktiv blødning såsom et mavesår eller blødning i hjernen.
- hvis du lider af en alvorlig leversygdom.
- hvis du lider af en alvorlig nyresygdom.

- hvis du er gravid i tredje trimester.

Advarsler og forsigtighedsregler

Hvis nogle af følgende situationer gælder for dig, skal du oplyse det til lægen, før du tager Clopidogrel/Acetylsalicylsyre Teva:

- hvis du har en risiko for blødninger f.eks. på grund af:
 - en sygdom, der medfører risiko for indre blødninger (såsom et mavesår).
 - en blødningsforstyrrelse, der giver tendens til indre blødninger (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 slagtilfælde) inden for de seneste 7 dage.
- hvis du lider af en nyre- eller leversygdom
- hvis du har haft tidligere tilfælde af astma eller allergiske reaktioner inklusive allergi mod et lægemiddel, der anvendes til at behandle din sygdom.
- hvis du lider af urinsur gigt.

Mens du er i behandling med Clopidogrel/Acetylsalicylsyre Teva:

- skal du fortælle lægen, at du er i behandling med Clopidogrel/Acetylsalicylsyre Teva:
 - hvis du skal have foretaget en planlagt operation (også hos tandlægen).
 - hvis du får smerter i maveregionen eller blødning i mave eller tarme (rød eller sort afføring).
- skal du også **straks kontakte din læge**, hvis du udvikler en tilstand (også kendt som trombotisk trombocytopenisk purpura eller TTP), der giver feber og små blødninger under huden (det kan vise sig som små, røde prikker) med eller uden uforklarlig ekstrem træthed, forvirring, gulfarvning af huden eller øjnene (gulstot) (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 at få taget blodprøver.

Børn og unge

Clopidogrel/Acetylsalicylsyre Teva er ikke tiltænkt anvendelse hos børn og unge under 18 år. Der er en mulig sammenhæng mellem acetylsalicylsyre og Reyes syndrom, når lægemidler, der indeholder acetylsalicylsyre, gives til børn og unge med en virusinfektion. Reyes syndrom er en meget sjælden sygdom, der kan være livstruende.

Brug af anden medicin sammen med Clopidogrel/Acetylsalicylsyre Teva

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

Nogle andre lægemidler kan påvirke brugen af Clopidogrel/Acetylsalicylsyre Teva eller omvendt.

Du skal fortælle lægen, hvis du tager

- medicin, som modvirker blodets størkning (blodfortyndende medicin, orale antikoagulantia) gennem munden.
- acetylsalicylsyre eller andre non-steroidale antiinflammatoriske stoffer (NSAID), der sædvanligvis anvendes til behandling af smertefulde og/eller betændelseslignende tilstande i muskler eller led (gigt).
- heparin eller anden medicin til indsprøjtning til at nedsætte dannelse af blodpropper.
- omeprazol, esomeprazol eller cimetidin til behandling af for meget mavesyre.
- methotrexat, et lægemiddel der anvendes til at behandle alvorlige ledsygdomme (reumatoid artrit) eller hudsygdomme (psoriasis).

- probenecid, benzobromaron eller sulfipyrazon, lægemidler til behandling af urinsur gigt.
- fluconazol, voriconazol, ciprofloxacin eller chloramphenicol, lægemidler der anvendes til behandling af svampeinfektioner.
- fluoxetin, fluvoxamin eller moclobemid, medicin mod depression.
- carbamazepin eller oxcarbazepin, medicin til behandling af bestemte typer epilepsi.
- ticlopidin, der er et andet lægemiddel mod dannelse af blodpropper.

Du **skal holde op** med at tage andre lægemidler, der indeholder clopidogrel, mens du tager Clopidogrel/Acetylsalicylsyre Teva.

Lejlighedsvis anvendelse af acetylsalicylsyre (ikke over 1.000 mg over en periode på 24 timer) burde generelt ikke give problemer, men hvis du tager acetylsalicylsyre gennem længere tid under andre omstændigheder, skal du diskutere det med lægen eller apoteketspersonalet.

Graviditet og amning

Du må **IKKE** tage Clopidogrel/Acetylsalicylsyre Teva under graviditetens tredje trimester. Det er bedst ikke at tage dette produkt under graviditetens første og andet trimester.

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/Acetylsalicylsyre Teva. Hvis du bliver gravid, mens du tager Clopidogrel/Acetylsalicylsyre Teva, **skal du omgående kontakte din læge**, da det frarådes at tage Clopidogrel/Acetylsalicylsyre Teva under graviditet.

Du **må ikke** amme, mens du bruger dette lægemiddel.

Hvis du ammer eller planlægger at amme, skal du tale med lægen, før du tager dette lægemiddel.

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

Trafik- og arbejdssikkerhed

Det er usandsynligt, at Clopidogrel/Acetylsalicylsyre Teva vil påvirke din evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Clopidogrel/Acetylsalicylsyre Teva indeholder lactose.

Kontakt lægen, før du tager denne medicin, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter (f.eks. lactose).

3. Sådan skal du tage Clopidogrel/Acetylsalicylsyre Teva

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

Den anbefalede dosis er 1 tablet Clopidogrel/Acetylsalicylsyre Teva daglig, som indtages gennem munden med et glas vand, sammen med eller uden mad.

Du skal tage medicinen på samme tid hver dag.

Ud fra din sygdom vil lægen bestemme, hvor lang tid du skal tage Clopidogrel/Acetylsalicylsyre Teva. Hvis du har haft et hjerteanfald, skal medicinen udskrives til mindst fire uger. Under alle omstændigheder skal du fortsætte med at tage det, så længe din læge udskriver det til dig.

Hvis du har taget for mange Clopidogrel/Acetylsalicylsyre Teva

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

Hvis du har glemt at tage Clopidogrel/Acetylsalicylsyre Teva

Hvis du har glemt at tage en dosis Clopidogrel/Acetylsalicylsyre Teva 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 enkelt dosis til sædvanlig tid. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte tablet.

Hvis du holder op med at tage Clopidogrel/Acetylsalicylsyre Teva:

Du må ikke stoppe behandlingen, medmindre din læge har bedt dig om det. Kontakt din læge eller apoteket, før du holder op.

Hvis din læge har bedt dig om at stoppe behandlingen midlertidigt, skal du spørge lægen, hvornår behandlingen skal genoptages.

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 ekstrem 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, blister på huden. Dette kan være tegn på en allergisk reaktion.

De almindeligste bivirkninger, der er set med Clopidogrel/Acetylsalicylsyre Teva, er blødning.

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

Hvis du får langvarige blødninger, mens du tager Clopidogrel/Acetylsalicylsyre Teva:

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 1000 patienter):

- svimmelhed (fornemmelse af at snurre rundt).

Meget sjældne bivirkninger (kan påvirke op til 1 ud af 10.000 patienter):

- gulsot
- brændende fornemmelse i maven og/eller spiserøret
- alvorlige mavesmerter med eller uden rygsmerter
- feber
- åndedrætsbesvær ind imellem ledsaget af hoste
- generelle allergiske reaktioner (f.eks. varmfølelse over hele kroppen med pludselig almen utilpashed og eventuelt besvimelse)
- hævelse i munden
- blister på huden
- allergiske hudreaktioner
- ømhed i munden (stomatitis)
- blodtryksfald
- forvirring
- hallucinationer
- ledsmerter
- muskelsmerter
- smagsforstyrrelser
- betændelse i små kar.

Bivirkninger med ikke kendt hyppighed (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- perforeret mavesår
- ringen for ørerne
- nedsat hørelse
- pludselige, livstruende, allergiske reaktioner
- nyresygdom
- lavt blodsukker
- urinsur gigt (en tilstand med smertefuld hævelse af led forårsaget af krystaller af urinsyre)
- forværring af madallergi.

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

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt.

Efter første anbrud af tabletkholderen: Anvendes inden for 30 dage.

Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker synlige tegn på nedbrydning

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/Acetylsalicylsyre Teva indeholder:

- Aktive stoffer: clopidogrel og acetylsalicylsyre.
Hver tablet indeholder 75 mg clopidogrel (som hydrogensulfat) og 100 mg acetylsalicylsyre.
- Øvrige indholdsstoffer:
 - Tabletkernen: lactosemonohydrat, mikrokrySTALLinsk cellulose, hydroxypropylcellulose 100 cP, crospovidon (type A), stearinsyre, croscarmellosenatrium, hydrogeneret vegetabilsk olie og natriumlaurilsulfat.
 - Tabletovertræk: hypromellose, polydextrose, titandioxide (E171), talcum, maltodextrin, triglycerider, middelkædelængde, gul jernoxid (E172), carmin (E120), rød jernoxid (E172).

Udseende og pakningsstørrelser

Clopidogrel/Acetylsalicylsyre Teva 75 mg/100 mg filmovertrukne tabletter er svagt lyserøde til lyserøde, filmovertrukne, kapselformede tabletter. Tabletterne har en længde på 14,0 mm og en bredde på 6,8 mm.

Clopidogrel/Acetylsalicylsyre Teva udleveres i blisters i pakningsstørrelser på 10, 14, 28, 30, 50, 90 og 100 filmovertrukne tabletter, eller i tabletkholdere i en pakningsstørrelse på 30 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen:

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

Fremstillere:

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
4042 Debrecen
Ungarn

TEVA UK Ltd
Brampton Road
Hampden Park
Eastbourne
East Sussex, BN22 9AG
Storbritannien

Teva Pharma B.V.

Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

Teva Czech Industries s.r.o.
Ostravska 29, c.p. 305
74770 Opava-Komarov
Tjekkiet

Teva Operations Poland Sp. z.o.o.
ul. Mogilska 80
31-546 Krakow
Polen

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Tyskland

Pliva Croatia Ltd
Prilaz baruna Filipovica 25
10 000 Zagreb
Kroatien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om Clopidogrel/Acetylsalicylsyre Teva, 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

България

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

Česká republika

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

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Deutschland

Teva GmbH
Tel: +49 731 402 08

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Ελλάδα

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt
Tel.: +36 1 288 64 00

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228 400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 6677 55 90

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs GmbH
Tel: +43 1 97007 0

España

Teva Pharma S.L.U.
Tél: +34 91 387 32 80

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Ísland

ratiopharm Oy
Sími: +358 20 180 5900

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028 917 981

Κύπρος

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

Latvija

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

Polska

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

Portugal

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

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +4021 230 6524

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628 500

Denne indlægsseddel blev senest ændret <MM/ÅÅÅÅ>

Du kan finde yderligere oplysninger om Clopidogrel/Acetylsalicylsyre Teva på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.