

# Genetisk variation i effekten af clopidogrel

Karl Emil Kristensen<sup>1</sup>, Henrik Berg Rasmussen<sup>2</sup> & Peter Riis Hansen<sup>1</sup>

Trombocytter spiller en central rolle for koronartrombose i relation til ruptur af aterosklerotiske plaques samt stenttrombose efter perkutan koronarintervention (PCI), og dobbeltbehandling med trombocyt-hæmmerne acetylsalicylsyre og clopidogrel udgør en hjørnesten i antitrombotisk behandling ved akut koronarsyndrom (akut myokardieinfarkt (AMI) og ustabil angina pectoris) og/eller PCI [1-3]. Der ses betydelig individuel variation i de trombocyt-hæmmende effekter af acetylsalicylsyre og clopidogrel, og det er veldokumenteret, at der hos patienter, hvor effekten er nedsat, er øget risiko for fornyet aterosklerotisk sygdom, specielt stenttrombose efter PCI [4, 5]. Interessen har været fokuseret på clopidogrel og på potentielle årsager til »clopidogrelresistens«, bl.a. nedsat medicinkomplians, øget trombocytaktivitet relateret til patienternes risikoprofil og komorbiditet (alder, akut koronarsyndrom, diabetes mellitus, nefropati, dyslipidæmi, anæmi, overvægt mv.), lægemiddelinteraktioner (f.eks. protonpumpehæmmere, calciumkanalblokkere og statiner) samt genetisk variation, der påvirker clopidogrels absorption, metaboliske aktivering og farmakodynamik (**Figur 1**) [4-7]. Trombocyt-hæmning måles med trombocytfunktionstest, som imidlertid har begrænsninger pga. metodologisk variabilitet, uklarheder om tærskelværdier for, hvornår trombocyt-hæmningen er insuffICIENT og forbundet med klinisk betydende øget trombose-risiko, og sparsom evidens for at behandlingsstrategier, der er baseret på sådanne målinger, gør en klinisk forskel [4-9]. Mens måling af trombocytaktivitet derfor kan være problematisk, er der er i dag evidens for, at op til flere genvarianter påvirker det farmakokinetiske og farmakodynamiske respons på clopidogrelbehandling, hvilket ikke er tilfældet for de nyere trombocyt-hæmmere (prasugrel og ticagrelor) [7, 10-15], som har større klinisk effektivitet end clopidogrel, men giver flere blødninger og er dyrere. Scenen er derfor sat til udvikling af en skræddersyet trombocyt-hæmmende behandling med fokus på clopidogrel [16].

## TROMBOCYTAKTIVERING OG P2Y<sub>12</sub>-RECEPTOR-HÆMNING

Adenosindifosfat (ADP) frisættes fra trombocytters tætte granulae ved enhver trombocytaktiverende stimulus, ikke mindst det væld af trombocytagonister, der forekommer ved et rumpet aterosklerotisk

plaque (trombin, von Willenbrand-faktor, kollagen mv.) og ved en implanteret intrakoronar stent efter PCI. Binding af ADP til P2Y<sub>12</sub>-receptorer på trombocyt-overfladen medfører forstærket aktivering og aggregeration af trombocytterne pga. øget degranulering og aktivering af glykoprotein IIb/IIIa-receptorer, som krydsbinder trombocytter via fibrinogenmolekyler [17]. Clopidogrels aktive metabolit bindes irreversibelt til P2Y<sub>12</sub>-receptorerne, og forudsætningen for præparatets effekt er derfor, at der dannes tilstrækkelige mængder aktiv metabolit til at opnå P2Y<sub>12</sub>-receptor-blokade og reduktion af den P2Y<sub>12</sub>-medierede amplifikation af trombocytaktivering. Prasugrel og ticagrelor er også P2Y<sub>12</sub>-receptor-hæmmere med irreversibel hhv. reversibel binding til receptoren [18].

## GENPOLYMORFIER OG CLOPIDOGRELS BIOAKTIVERING

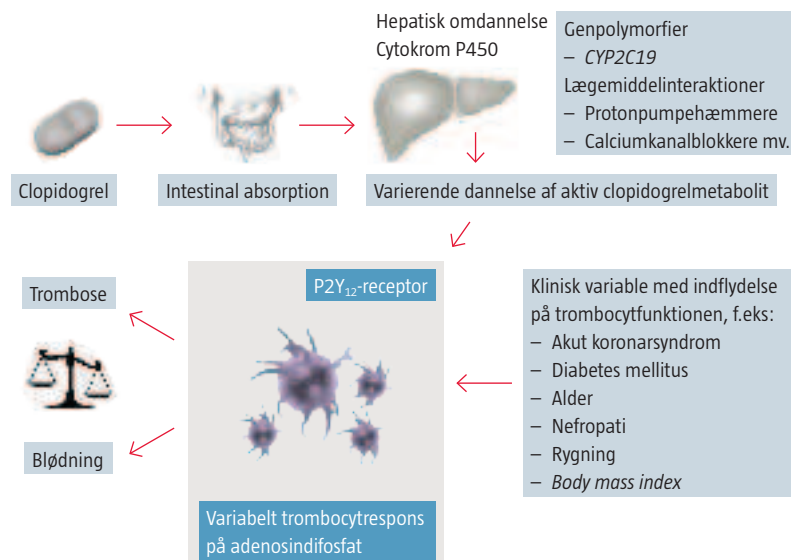
Clopidogrel er et *prodrug*, hvis absorption fra tarmen moduleres af den intestinale effluxtransportør, P-glykoprotein (*multidrug resistance protein 1*), der kodes af *ABCB1*-genet. Efter absorption inaktiveres ca. 85% af *prodrug* via leverens carboxyesterase 1, og kun den resterende brøkdel aktiveres af leverens mikrosomale cytochrom P450 (CYP)-isozymer via to

## STATUSARTIKEL

1) Hjertemedicinsk Afdeling P, Gentofte Hospital  
2) Institut for Biologisk Psykiatri, Psykiatrisk Center, Sct. Hans

FIGUR 1

Faktorer, der har indflydelse på trombocytrespons på clopidogrel.





### FAKTABOKS

Der ses individuel variation i den trombocythæmmende effekt af clopidogrel.

Clopidogrel er et *prodrug*, der aktiveres af cytokrom P450 CYP2C19-enzymet i leveren.

CYP2C19\*2-gen-varianten medfører nedsat trombocythæmmende effekt af clopidogrel.

Nedsat effekt af clopidogrel er forbundet med øget risiko for stenttrombose efter perkutan koronar-intervention.

Der er uafklaret, om denne association er klinisk relevant, og rutinemæssig CYP2C19-gen-test kan p.t. ikke anbefales.

sekventielle iltningsstrin [19]. Flere af CYP-familiens medlemmer indgår i clopidogrels bioaktivering, men CYP2C19 bidrager mest til processen. Aktiveringen afsluttes med hydrolytisk spaltning via paraoxonase (PON)-1, der er en anden hepatisk esterase, hvorefter den ustabile, aktive clopidogrelmetabolit via en thiolgruppe binder sig til en cysteinrest på trombocytternes P2Y<sub>12</sub>-receptor og derved blokerer for interaktionen med ADP. Blandt en lang række polymorfier i generne for ABCB1, CYP-isoenzymet, PON-1 og andre medspillere i clopidogrels bioaktivering og farmakodynamik (CYP3A4, P2Y<sub>12</sub>-receptoren, glykoprotein Ia/IIa, der regulerer trombocytadhæsionen til kollagen, mv.), anses varianter i CYP2C19-genet for at have størst betydning for den individuelle variation i responset på clopidogrel [7, 10-12]. Effekten af en hyppigt undersøgt polymorfi i ABCB1-genet synes således at være tvivlsom, ligesom en observation af betydningen af en PON1-gen-variant ikke har kunnet reproducere [7, 10, 20-22]. Det følgende begrænser sig derfor til omtale af variation i genet, der koder for CYP2C19. Mens ticagrelor bindes direkte til P2Y<sub>12</sub>-receptorerne og således ikke kræver aktivering, undergår prasugrel ligesom clopidogrel CYP-afhængig bioaktivering, men det er ved et enkelt iltningsstrin, hvor flere CYP-isoenzymet indgår, og dannelse af aktiv prasugrelmetabolit synes derfor ikke at være afhængig af CYP2C19-genotypen.

#### CYP2C19-GENOTYPE OG CLOPIDOGRELS TROMBOCYTHÆMMENDE EFFEKT

Der er identificeret en lang række alleler i genet, der koder for CYP2C19, hvoraf adskillige er sat i forbindelse med nedsat enzymaktivitet eller produktion af et inaktivt enzym. Den såkaldte CYP2C19\*1-allel, »vildtypen«, koder derimod for et fuldt funktionsdygtigt enzym. I 2006 påviste franske forskere, at en enkelt nukleotidpolymorfi i CYP2C19-genet, den såkaldte \*2 (c.681G>A)-*loss-of-function*-allel, var

forbundet med en betydelig reduktion af clopidogrels trombocythæmmende effekt, hvilket viste sig at bero på nedsat bioaktivering af præparatet [23, 24]. CYP2C19\*2-allelen medfører tab af enzymaktiviteten og nedarves autosomt kodominant, dvs. at som CYP2C19-fænotype er individet enten ekstensiv (1\*/\*1), intermediær (1\*/\*2) eller dårlig (2\*/\*2) *metabolizer* af clopidogrel og andre CYP2C19-substrater, dvs. en række protonpumpehæmmere mv. [16]. I overensstemmelse hermed er der med trombocytfunktionstest fundet en »gendosiseffekt«, der afspejler antallet af »aktive« CYP2C19-alleler, dvs. nedsat effekt af clopidogrel hos individer med 1\*/\*2-genotypen og endnu lavere clopidogrel-effekt hos 2\*/\*2-genotypen i forhold til hos 1\*/\*1-vildtypen. CYP2C19\*2-allelen synes dog kun at forklare en lille del af variationen i trombocythæmningen med clopidogrel, i forhold til bidraget fra andre genetiske og ikkegenetiske faktorer (Figur 1) [10]. Frekvensen af CYP2C19\*2-allelen varierer mellem forskellige etniciteter, og den forekommer hos ca. 25% af europæere, 30-45% af afroamerikanere og 50-65% af asiater, hvoraf de fleste naturligvis er heterozygot (1\*/\*2), og kun 2-5% af europæere er homozygot (2\*/\*2) [16]. Der findes andre CYP2C19-*loss-of-function*-alleler (\*3-\*8), som har væsentligt lavere forekomst. Desuden fandt man i 2006 CYP2C19\*17-*gain-of-function*-allelen, som har relativt høj frekvens (5-20%) i forskellige populationer og er sat i forbindelse med accelereret metabolisering af CYP2C19-substrater, dvs. potentielt øget bioaktivering og effekt af clopidogrel [25, 26].

#### CYP2C19-GENOTYPE OG CLOPIDOGRELS KLINISKE EFFEKT

Man har i en lang række undersøgelser og flere metaanalyser dokumenteret, at hos patienter, der er behandlet med clopidogrel, er \*2-allelbærerstatus associeret til en øget risiko for aterosklerotisk sygdom, specielt stenttrombose efter PCI [6, 7, 10-12, 14, 15]. Effekten af \*2-allelen er størst hos de patienter, som generelt har mest gavn af clopidogrel, dvs. efter PCI med stent, mens den er tvivlsom hos grupper, hvor clopidogrel har relativt mindre prognostisk effekt, f.eks. patienter med stabil iskæmisk hjertesygdom [11, 12, 27, 28]. En metaanalyse af data fra næsten 10.000 patienter, hvoraf > 9.000 fik foretaget PCI med stent, viste således 3-4-gange øget risiko for stenttrombose hos bærere af CYP2C19\*2-allelen end hos ikkebærere, hvilket også blev afspejlet i en øget risiko for kardiovaskulær død og AMI [11]. I modsætning hertil fandt man i en nyligt publiceret, kontroversiel meta-analyse ingen prognostisk betydning af CYP2C19-genotypen, men også her viste subanalyser

dog øget risiko for stenttrombose [27]. I analysen var resultater fra undersøgelser med clopidogrel efter PCI blandet op med data fra patienter, hvor den prognostiske effekt af clopidogrel var væsentlig mindre (atrieflimren, trombolyselbehandlet AMI, stabile patienter med kendt aterosklerotisk sygdom mv.). Hos stabile patienter, der tidligere har haft aterosklerotisk sygdom, har clopidogrel ingen væsentlig prognostisk effekt, og *CYP2C19*\*2-varianten er her forventeligt ikke forbundet med øget hyppighed af aterosklerotiske endepunkter [28]. Hvorvidt *CYP2C19*\*2-allelen til gengæld er relateret til mindre blødningsrisiko under behandling med clopidogrel er uklart, men nyligt publicerede data peger i den retning [28]. *CYP2C19*\*17-*gain-of-function*-allelen kan være forbundet med øget blødningsrisiko ved behandling med clopidogrel, men den kliniske relevans heraf er usikker [16, 26].

#### CYP2C19-GENOTYPE: KLINISK VÆRDI OG TERAPEUTISKE KONSEKVENSER?

I marts 2010 gennemtvang the US Food and Drug Administration en advarsel i produktresumet for clopidogrel, for at informere om betydningen af *CYP2C19*-varianter, reduceret behandlingseffekt af clopidogrel efter akut koronarsyndrom og PCI hos *poor metabolizers* og mulighed for genetisk testning af *CYP2C19* og brug af alternative trombocythæmmere. De faglige selskaber fandt imidlertid ikke grund til at ændre på behandlingsretningslinjerne af den årsag, idet man skønnede, at evidensen var utilstrækkelig til at anbefale rutinemæssig genetisk undersøgelse eller trombocytfunktionstest, men dog at disse test kunne overvejes hos højrisikopatienter, f.eks. ved kompleks PCI [29]. I de gældende amerikanske og europæiske retningslinjer er holdningen uændret, og disse test har rekommandationsklasse IIB (de kan overvejes) med evidensniveau C (if. ekspertkonsensus, i fravær af randomiserede forsøg).

Hidtil har undersøgelser af den terapeutiske værdi af *CYP2C19*-genotypebestemmelse været hæmmet af mangel på *point-of-care* (POC, dvs. patientnære)-test, der kan give et hurtigt og validt svar. Disse test er nu tilgængelige og i en nyligt publiceret undersøgelse blev 200 patienter med akut koronarsyndrom eller stabil angina før planlagt PCI randomiseret til POC-genotypebestemmelse eller standardbehandling (kontrolgruppen) [30]. Genotypen, der blev bestemt på basis af DNA isoleret fra mundskrab, forelå inden for en time, og efter PCI fik alle bærere af *CYP2C19*\*2-allelen i POC-gruppen prasugrel, mens ikkebærere og patienter i kontrolgruppen fik clopidogrel. Efter en uges behandling viste en trombocytfunktionstest, at alle *CYP2C19*\*2-bærere i POC-

gruppen havde opnået »passende« terapeutisk trombocythæmning, mens 30% af de andre patienter ikke havde opnået det [9, 13, 30]. Det er uvist, om dette surrogatmål kan omsættes til reduktion af aterosklerotisk sygdom (specielt stenttrombose), og det bemærkes f.eks., at 10% af patienterne uden \*2-allelen i POC-gruppen (som derfor fik clopidogrel) heller ikke havde »passende« trombocythæmning efter en uges behandling. Pga. de mange årsager til »clopidogrelresistens« har bestemmelse af *CYP2C19*\*2-genotype som mål for trombocythæmning derfor ikke tilstrækkelig sensitivitet og specificitet, hvilket kunne tyde på, at genotypebestemmelsen bør følges op af fænotypebestemmelse med trombocytfunktionstest. Som tidligere anført er validiteten af sidstnævnte dog også problematisk, og pga. den sjældne forekomst af stenttrombose efter PCI ikke mindst ved anvendelse af nyere stenttyper er den positive prædiktive værdi for stenttrombose af disse test formentlig under alle omstændigheder relativt dårlig.

#### KONKLUSION

Genetisk variation i *CYP2C19* påvirker clopidogrels farmakokinetik og derved også effekten af denne trombocythæmmer. *CYP2C19*\*2-allelen forekommer hyppigt og er forbundet med øget risiko for stenttrombose efter PCI, men det er uklart, om denne association er klinisk relevant. If. de gældende retningslinjer kan rutinemæssig genetisk testning derfor ikke anbefales ved behandling med clopidogrel, og yderligere undersøgelser afventes mhp. afklaring af mulighederne for skræddersyet trombocythæmmende behandling.

**KORRESPONDANCE:** Peter Riis Hansen, Hjertemedicinsk Afdeling, Gentofte Hospital, Niels Andersens Vej 65, 2900 Hellerup. E-mail: peter.riis.hansen@regionh.dk  
**ANTAGET:** 29. august 2012

**FØRST PÅ NETTET:** 29. oktober 2012

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

**TAKSIGELSER:** Denne statusartikel er udarbejdet som led i INDICES-projektet, der sigter imod individuel skræddersyning af behandling med en række hyppigt anvendte lægemidler, herunder hjerte-kar-midler. INDICES er støttet af det Strategiske Forskningsråd (10-092792/DSF).

#### LITTERATUR

1. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.
2. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:2411-20.
3. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366:607-21.
4. Kuliczkowski W, Witkowski A, Polonski L et al. Interindividual variability in the response to oral antiplatelet drugs: a position paper of the working group on antiplatelet drug resistance appointed by the Section of Cardiovascular Interventions of the Polish Cardiac Society, endorsed by the working group on thrombosis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2009;30:426-35.
5. Sibbing D, Byrne RA, Bernlochner I et al. High platelet reactivity and clinical outcome – fact and fiction. *Thromb Haemost* 2012;106:191-202.
6. Würtz M, Grove EL. Interindividual variability in the efficacy of oral antiplatelet drugs: definitions, mechanisms and clinical importance. *Curr Pharm Des* 19. jun 2012 (epub ahead of print).

7. Ahmad T, Voora D, Becker RC. The pharmacogenomics of antiplatelet agents: towards personalized therapy. *Nat Rev Cardiol* 2011;8:560-71.
8. Breet NJ, van Werkum JW, Bouman HJ et al. Comparison of platelet function tests in predicting outcome in patients undergoing coronary stent implantation. *JAMA* 2010;303:754-62.
9. Bonello L, Tantry US, Marcucci R et al. Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:919-33.
10. Schuldinger AR, O'Connell JR, Bliden KP et al. Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy. *JAMA* 2009;302:849-57.
11. Mega JL, Simon T, Collet J-P et al. Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI. *JAMA* 2010;304:1821-30.
12. Hulot JS, Collet J-P, Silvain J et al. Cardiovascular risk in clopidogrel-treated patients according to cytochrome P450 2C19\*2 loss-of-function allele or proton pump inhibitor coadministration. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:134-43.
13. Price MJ, Berger PB, Teirstein PS et al. Standard- vs. high-dose clopidogrel based on testing after percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2011;305:1097-106.
14. Mega JL, Close SL, Wiviott SD et al. Genetic variants in ABCB1 and CYP2C19 and cardiovascular outcomes after treatment with clopidogrel and prasugrel in the TRITON-TIMI 38 trial: a pharmacogenetic analysis. *Lancet* 2010;376:1312-9.
15. Wallentin L, James S, Storey RF et al. Effect of CYP2C19 and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on outcomes of treatment with ticagrelor versus clopidogrel for acute coronary syndromes: a genetic substudy of the PLATO trial. *Lancet* 2010;376:1320-8.
16. Scott SA, Sangkuhl K, Gardner EE et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for cytochrome P450-2C19 (CYP2C19) genotype and clopidogrel therapy. *Clin Pharmacol Ther* 2011; 90:328-32.
17. Dorsam RT, Kunapuli SP. Central role of the P2Y12 receptor in platelet activation. *J Clin Invest* 2004;113:240-5.
18. Damman P, Woudstra P, Kuijt WJ et al. P2Y12 inhibition in clinical practice. *J Thromb Thrombolysis* 2012;33:143-53.
19. Kazui M, Nishiya Y, Ishizuka T et al. Identification of the human cytochrome p450 enzymes involved in the two oxidative steps in the bioactivation of clopidogrel to its pharmacologically active metabolite. *Drug Metab Dispos* 2010;38:92-9.
20. Luo M, Li J, Xu X et al. ABCB1 C3435T polymorphism and risk of adverse clinical events in clopidogrel treated patients: a meta-analysis. *Thromb Res* 2012;129:754-9.
21. Bouman HJ, Schömig E, van Werkum JW et al. Paoxonase-1 is a major determinant of clopidogrel efficacy. *Nature Med* 2011;17:110-6.
22. Reny JL, Combescurre C, Deali Y et al, for the PON1 meta-analysis group. Influence of the paraoxonase-1 Q192R genetic variant on clopidogrel responsiveness and recurrent cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 21. apr 2012 (epub ahead of print).
23. Hulot JS, Bura A, Villard E et al. Cytochrome p450 2c19 loss-of-function polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects. *Blood* 2006;108:2044-7.
24. Kim KA, Park PW, Hong SJ et al. The effect of CYP2C19 polymorphism on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel: a possible mechanism for clopidogrel resistance. *Clin Pharmacol Ther* 2008;84:236-42.
25. Sim SC, Risinger C, Dahl M et al. A common novel CYP2C19 gene variant causes ultrarapid drug metabolism relevant for the drug response to proton pump inhibitors and antidepressants. *Clin Pharmacol Ther* 2006;79:103-13.
26. Sibbing D, Koch W, Gebhard D et al. Cytochrome 2C19\*17 allelic variant, platelet aggregation, bleeding events, and stent thrombosis in clopidogrel-treated patients with coronary stent placement. *Circulation* 2010;121:512-8.
27. Holmes MV, Perel P, Shah T et al. CYP2C19 genotype, clopidogrel metabolism, platelet function, and cardiovascular events. *JAMA* 2011;306:2704-14.
28. Bhatt DL, Eikelboom JW, Simonsen KL et al. The relationship between CYP2C19 genotypes and polymorphisms and ischaemic and bleeding outcomes in stable outpatients: the CHARISMA genetics study. *Eur Heart J* 22. mar 2012 (epub ahead of print).
29. Holmes DR, Dehmer GJ, Kaul S et al. ACCF/AHA clopidogrel clinical alert: approaches to the FDA 'boxed warning'. *Circulation* 2010;122:537-57.
30. Roberts JD, Wells GA, Le May MR et al. Point-of-care genetic testing for personalization of antiplatelet treatment (RAPID GENE): a prospective, randomized, proof-of-concept trial. *Lancet* 2012;379:1705-11.

## TILSKUD TIL LÆGEMIDLER

Sundhedsstyrelsen meddeler, at der fra 4. marts 2013 ydes generelt uklausuleret tilskud efter sundhedslovens § 144 til følgende lægemidler:

- (H-04-AA-01) GlucaGen Hypokit pulver og solvens til injektion, opløsning\*, Abacus Medicine A/S
- (R-03-AC-18) Hirobriz Breezhaler inhalationspulver\*, Novartis Healthcare A/S
- (G-03-GA-02) Meropur pulver og solvens til injektion, opløsning\*, 2care4 ApS
- (R-03-DC-03) Montelukast »Actavis« tabletter, Actavis A/S
- (R-03-DC-03) Montelukast »Actavis« tyggetabletter, Actavis A/S
- (R-03-DC-03) Montelukast »Aspen« tabletter, Navamedic ASA
- (R-03-DC-03) Montelukast »Aspen« tyggetabletter, Navamedic ASA
- (R-03-DC-03) Montelukast »Krka« tabletter, Krka Sverige AB
- (R-03-DC-03) Montelukast »Krka« tyggetabletter, Krka Sverige AB
- (R-03-DC-03) Montelukast »Orion« tabletter, Orion Pharma A/S
- (R-03-DC-03) Montelukast »Sandoz« tabletter, Sandoz A/S
- (R-03-DC-03) Montelukast »Sandoz« tyggetabletter, Sandoz A/S
- (R-03-DC-03) Montelukast »Stada« tabletter, PharmaCoDane ApS
- (R-03-DC-03) Montelukast »Stada« tyggetabletter, PharmaCoDane ApS
- (R-03-DC-03) Montelukast »Teva« tabletter, Teva Denmark A/S

- (R-03-DC-03) Montelukast »Teva« tyggetabletter, Teva Denmark A/S
- (N-02-CC-02) Naratriptan »A-Pharma« tabletter\*, A-Pharma ApS
- (G-02-CB-04) Norprolac tabletter\*, Paranova Danmark A/S
- (R-01-AB-05) Rhinocort Turbuhaler næsepulver\*, Abacus Medicine A/S
- (R-03-AC-02) Salbutamol »2care4« inhalationsvæske\*, 2care4 ApS
- (G-04-BD-07) Tolterodin »Pfizer« depotkapsler\*, Pfizer ApS
- (J-05-AB-11) Valaciclovir »2care4« tabletter\*, 2care4 ApS
- (N-06-AX-16) Venlafaxin »2care4« depotkapsler\*, 2care4 ApS
- (N-05-AE-04) Ziprasidone »Sandoz« kapsler\*, Sandoz A/S

Der ydes generelt uklausuleret tilskud til følgende lægemiddel:

- (N-02-BE-01) Paracetamol »Teva« tabletter\*, Teva Denmark A/S

Lægemidlet er uklausuleret til personer, der opfylder følgende sygdomsklausul: Kroniske smerter. En betingelse for at opnå tilskud er, at lægen har skrevet »tilskud« på recepten.

\*) omfattet af tilskudssystemet.