

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Clopidogrel AmaroX 75 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller klopidogrel (som vätesulfat) motsvarande 75 mg klopidogrel

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje filmdragerad tablett innehåller 16 mg hydrerad ricinolja.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Rosa färgade, runda, bikonvexa filmdragerade tabletter med avfasade kanter präglade med '75' på ena sidan och släta på andra sidan (Nominell tablettdimension: Diameter 8,6 mm och tjocklek 4,05 mm).

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Sekundärprevention av aterotrombotiska händelser

Klopidogrel är indicerad hos:

- Vuxna patienter med hjärtinfarkt (från några få dagar till mindre än 35 dagar), ischemisk stroke (från 7 dagar till mindre än 6 månader) eller etablerad perifer arteriell sjukdom.
- Vuxna patienter med akuta koronara syndrom:
 - Akuta koronara syndrom utan ST-höjning (instabil angina eller icke-Q-vågsinfarkt), inklusive patienter som genomgår stentbehandling efter koronarangioplastik (PCI), i kombination med acetylsalicylsyra (ASA).
 - Akut hjärtinfarkt med ST-höjning, i kombination med ASA hos patienter som genomgår koronarangioplastik (PCI) (inklusive patienter som genomgår stentbehandling) eller hos medicinskt behandlade patienter lämpliga för trombolytisk/fibrinolytisk behandling.

Hos patienter med medelhög till högrisk transitorisk ischemisk attack (TIA) eller lindrig ischemisk stroke

Klopidogrel i kombination med ASA är indicerat till:

- Vuxna patienter med medelhög till högrisk-TIA (ABCD²¹-poäng ≥ 4) eller lindrig ischemisk stroke (NIHSS¹ ≤ 3) inom 24 timmar efter inträffad TIA eller ischemisk stroke.

¹ Ålder, blodtryck, kliniska fynd, duration och diagnosticerad diabetes mellitus

² National Institutes of Health Stroke Scale

Prevention av aterotrombotiska och tromboemboliska händelser vid förmaksflimmer

Hos vuxna patienter med förmaksflimmer som har minst en riskfaktor för vaskulära händelser, som inte är lämpliga för behandling med vitamin K-antagonist och som har låg blödningsrisk är klopido­grel indicerad i kombination med ASA för prevention av aterotrombotiska och tromboemboliska händelser, inklusive stroke.

För ytterligare information hänvisas till avsnitt 5.1.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

- Vuxna och äldre

Klopido­grel skall ges en gång dagligen i dosen 75 mg.

Hos patienter med akuta koronara syndrom:

- Akuta koronara syndrom utan ST-höjning (instabil angina eller icke-Q-vågsinfarkt):
behandlingen med klopido­grel skall inledas med en 300 mg eller 600 mg laddningsdos. En 600 mg laddningsdos kan övervägas hos patienter <75 år när koronarangioplastik planeras (se avsnitt 4.4). Behandling med klopido­grel skall fortsätta med 75 mg en gång dagligen (tillsammans med acetylsalicylsyra (ASA) 75 mg-325 mg dagligen). Eftersom högre doser med ASA associerades med större blödningsrisk, rekommenderas att dosen ASA inte överstiger 100 mg. Den optimala behandlingstiden har inte fastställts slutgiltigt. Data från kliniska prövningar stödjer användning upp till 12 månader och den maximala fördelen sågs vid 3 månader (se avsnitt 5.1).
- Akut hjärtinfarkt med ST-höjning:
 - För medicinskt behandlade patienter lämpliga för trombolytisk/fibrinolytisk behandling, ska klopido­grel ges som en 75 mg daglig engångsdos inledd med en 300 mg laddningsdos i kombination med ASA, med eller utan trombolytika. För medicinskt behandlade patienter över 75 år skall klopido­grelbehandling inledas utan en laddningsdos. Kombinerad behandling skall påbörjas så snart symtomen uppträder och fortsätta i minst fyra veckor. Fördelen med kombinationen klopido­grel och ASA längre än fyra veckor har inte studerats för denna typ av patienter (se avsnitt 5.1).
 - När koronarangioplastik (PCI) planeras:
 - Klopido­grel ska sättas in med en laddningsdos på 600 mg till patienter som genomgår primär PCI och till patienter som genomgår PCI mer än 24 timmar efter behandling med fibrinolytika. Hos patienter ≥ 75 år ska laddningsdosen på 600 mg administreras med försiktighet (se avsnitt 4.4).
 - Klopido­grel 300 mg laddningsdos ska ges till patienter som genomgår PCI inom 24 timmar efter behandling med fibrinolytika. Behandlingen med klopido­grel ska fortsätta med 75 mg en gång dagligen med ASA 75–100 mg dagligen. Kombinationsbehandlingen ska påbörjas så snart symtomen uppträder och fortsätta upp till 12 månader (se avsnitt 5.1).

Vuxna patienter med medelhög till högrisk-TIA eller lindrig ischemisk stroke:

Vuxna patienter med medelhög till högrisk-TIA (ABCD2-poäng ≥ 4) eller lindrig ischemisk stroke (NIHSS ≤ 3) skall ges en laddningsdos med klopido­grel 300 mg, följt av klopido­grel 75 mg en gång dagligen och ASA (75 mg – 100 mg en gång dagligen). Behandling med klopido­grel och ASA skall påbörjas inom 24 timmar från att händelsen inträffat och fortsätta under 21 dagar följt av monoterapi med en trombocytaggregationshämmare.

Hos patienter med förmaksflimmer skall klopido­grel ges som en 75 mg daglig engångsdos. ASA (75-100 mg dagligen) skall initieras och fortsätts ges i kombination med klopido­grel (se avsnitt 5.1).

Om en dos glöms bort:

- Inom mindre än 12 timmar efter ordinarie doseringstillfälle: patienterna skall ta dosen omedelbart och sedan ta nästa dos på ordinarie doseringstillfälle.
- Mer än 12 timmar: patienterna skall ta nästa dos vid ordinarie doseringstillfälle och skall inte dubblera dosen.

Särskilda populationer

- Äldre patienter
Akuta koronara syndrom utan ST-höjning (instabil angina eller icke-Q-vågsinfarkt):
 - En laddningsdos på 600 mg kan övervägas för patienter < 75 år när koronarangioplastik (PCI) planeras (se avsnitt 4.4).

Akut hjärtinfarkt med ST-höjning:

- För medicinskt behandlade patienter lämpliga för trombolytisk/fibrinolytisk behandling: till patienter över 75 år sätts klopido­grel in utan laddningsdos.

För patienter som genomgår primär PCI och för patienter som genomgår PCI mer än 24 timmar efter behandling med fibrinolytika:

- Hos patienter ≥ 75 år ska laddningsdosen på 600 mg administreras med försiktighet (se avsnitt 4.4).

- Pediatrik population
Klopido­grel ska inte användas av barn på grund av effektmässiga skäl (se avsnitt 5.1).
- Nedsatt njurfunktion
Behandlingserfarenheten är begränsad för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4).
- Nedsatt leverfunktion
Behandlingserfarenheten är begränsad för patienter med måttlig leversjukdom som kan ha ökad blödningsbenägenhet (se avsnitt 4.4).

Administreringssätt

Oral användning.

Klopido­grel kan ges med eller utan föda.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 2 eller 6.1.
- Allvarlig nedsättning av leverfunktionen.
- Aktiv patologisk blödning som t.ex. peptiskt ulcus eller intrakraniell blödning.

4.4 Varningar och försiktighet

Blödningar och hematologiska störningar

På grund av risken för blödningar och hematologiska biverkningar, bör bestämning av antalet blodkroppar och/eller annan lämplig undersökning övervägas omedelbart när kliniska symtom som tyder på blödning uppkommer under behandlingen (se avsnitt 4.8). I likhet med andra trombocythämmande läkemedel bör klopido­grel användas med försiktighet hos patienter som kan ha ökad blödningsrisk i samband med trauma, kirurgiska ingrepp eller andra sjukliga tillstånd och för patienter som behandlas med ASA, heparin, glykoprotein IIb/IIIa-hämmare eller icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) inklusive COX-2-hämmare eller selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) eller kraftiga inducerare av CYP2C19 eller andra läkemedel associerade med blödningsrisk såsom pentoxifyllin (se avsnitt 4.5). På grund av den ökade blödningsrisken rekommenderas inte trippelbehandling med trombocytaggregationshämmare (klopido­grel + ASA + dipyridamol) för sekundärprevention av stroke hos patienter med akut ickekardioembolisk ischemisk stroke eller TIA (se avsnitt 4.5 och avsnitt 4.8). Patienterna bör noggrant följas med avseende på tecken på blödning inkluderat ockult blödning, särskilt under de första behandlingsveckorna. På grund av risken för ökad blödning, rekommenderas inte samtidig behandling med klopido­grel och orala trombocythämmande läkemedel (se avsnitt 4.5).

Hos patienter som skall genomgå elektiva kirurgiska ingrepp och där inverkan på trombocytaggregation för tillfället inte är önskvärd, bör behandling med klopido­grel sättas ut 7 dagar före operation. Patienter bör informera läkare och tandläkare om att de använder klopido­grel före planering av kirurgiska ingrepp och innan nya läkemedel tas i användning. Klopido­grel förlänger blödningstiden och bör användas med försiktighet till patienter som har tillstånd med blödningsbenägenhet (särskilt gastrointestinala och intraokulära).

Patienterna bör informeras att det kan ta längre tid än normalt att stoppa blödning när de använder klopido­grel (enbart eller i kombination med ASA), och att de bör informera sin egen läkare om varje ovanlig blödning (lokalisering eller varaktighet).

Användning av 600 mg laddningsdos av klopido­grel rekommenderas inte till patienter med akuta koronara syndrom utan ST-höjning som är ≥ 75 år, på grund av ökad blödningsrisk hos denna population.

På grund av begränsade kliniska data på patienter ≥ 75 år med PCI efter STEMI, och ökad risk för blödning, ska användning av klopido­grel 600 mg laddningsdos endast övervägas efter att läkaren gjort en individuell bedömning av patientens blödningsrisk.

Trombotisk Trombocytopen Purpura (TTP)

I mycket sällsynta fall har Trombotisk Trombocytopen Purpura (TTP) rapporterats vid behandling med klopido­grel, ibland kort efter läkemedlets insättande. TTP karakteriseras av trombocytopeni och mikroangiopatisk hemolytisk anemi associerad antingen med neurologiska fynd, njursvikt eller feber. TTP är ett potentiellt dödligt tillstånd som kräver snabbt insättande av behandling inklusive plasmaferes.

Förvärvad hemofili

Förvärvad hemofili har rapporterats efter användning av klopido­grel. I fall av bekräftad isolerad förlängning av aktiverad partiell tromboplastintid (APTT) med eller utan blödning, bör förvärvad hemofili övervägas. Patienter med en bekräftad diagnos av förvärvad hemofili ska handläggas av specialist, och klopido­grelbehandlingen bör avbrytas.

Nyligen genomgången ischemisk stroke

- *Behandlingsstart*

- Till patienter med akut lindrig ischemisk stroke eller medelhög till högrisk-TIA ska dubbelbehandling med trombocytaggregationshämmare (klopidogrel och ASA) sättas in senast 24 timmar från att händelsen inträffat.
- Data saknas angående nytta-risk vid korttids-dubbelbehandling med trombocytaggregationshämmare till patienter med akut lindrig ischemisk stroke eller medelhög till högrisk-TIA, som har intrakraniell blödning (icke-traumatisk) i anamnesen.
- Hos patienter med icke-lindrig ischemisk stroke, ska klopidogrel ges som monoterapi först efter 7 dagar från inträffad händelse.
- *Icke-lindrig ischemisk stroke (NIHSS > 4)*
På grund av brist på data rekommenderas inte dubbelbehandling med trombocytaggregationshämmare (se avsnitt 4.1).
- *Nyligen genomgången lindrig ischemisk stroke eller medelhög till högrisk-TIA hos patienter där ingrepp är indicerat eller planeras*
Det saknas data som stödjer dubbelbehandling med trombocytaggregationshämmare hos patienter där behandling med karotis-endarterektomi eller intravaskulär trombektomi är indicerat, eller hos patienter som planeras för trombolys- eller antikoagulantibehandling. Dubbelbehandling med trombocytaggregationshämmare rekommenderas inte i dessa fall.

Cytokrom P450 2C19 (CYP2C19)

Farmakogenetik: Hos långsamma CYP2C19-metaboliserare bildar klopidogrel, vid rekommenderade doser, mindre av den aktiva metaboliten av klopidogrel och har mindre effekt på trombocytfunktion. Det finns tester som identifierar patienters CYP2C19-genotyp.

Eftersom klopidogrel metaboliseras till sin aktiva metabolit delvis av CYP2C19, kan läkemedel som hämmar aktiviteten hos detta enzym förväntas resultera i minskade läkemedelsnivåer av klopidogrels aktiva metabolit. Den kliniska relevansen för denna interaktion är oklar. Som en försiktighetsåtgärd bör man avråda från samtidig användning av kraftiga eller måttliga hämmare av CYP2C19 (se avsnitt 4.5 för en lista på CYP2C19-hämmare, se även avsnitt 5.2).

Användning av läkemedel som inducerar aktiviteten av CYP2C19 förväntas leda till ökade läkemedelsnivåer av den aktiva metaboliten av klopidogrel och kan förstärka blödningsrisken. Som en försiktighetsåtgärd bör samtidig användning av kraftiga inducerare av CYP2C19 avrådas (se avsnitt 4.5).

CYP2C8-substrat

Försiktighet krävs hos patienter som samtidigt behandlas med klopidogrel och läkemedel som är CYP2C8-substrat (se avsnitt 4.5).

Korsreaktion hos tienopyridiner

Patienter bör utredas angående tidigare överkänslighet mot tienopyridiner (såsom klopidogrel, tiklopidin, prasugrel) eftersom korsreaktion hos tienopyridiner har rapporterats (se avsnitt 4.8). Tienopyridiner kan orsaka milda till allvarliga allergiska reaktioner såsom utslag, angioödem eller hematologiska korsreaktioner såsom trombocytopeni och neutropeni. Patienter som tidigare har utvecklat en allergisk reaktion och/eller hematologisk reaktion mot en tienopyridin kan ha en ökad risk att utveckla samma eller annan reaktion mot en annan tienopyridin. Det rekommenderas att följa symtom på överkänslighet hos patienter med känd allergi mot tienopyridiner.

Nedsatt njurfunktion

Klinisk erfarenhet av klopido­grel är begränsad för patienter med nedsatt njurfunktion. Klopido­grel bör därför användas med försiktighet till denna grupp av patienter (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion

Erfarenheten är begränsad för patienter med måttlig leversjukdom som kan ha ökad blödningsbenägenhet. Klopido­grel bör därför användas med försiktighet till denna grupp av patienter (se avsnitt 4.2).

Hjälpämne

Detta läkemedel innehåller hydrerad ricinolja som kan ge magbesvär och diarré.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedel associerade med blödningsrisk: Det finns en ökad risk för blödning på grund av potentiell additiv effekt. Samtidig administrering av läkemedel associerade med blödningsrisk bör genomföras med försiktighet (se avsnitt 4.4).

Orala trombocythämmande läkemedel: På grund av risken för ökad blödning, rekommenderas inte samtidig behandling med klopido­grel och orala trombocythämmande läkemedel (se avsnitt 4.4). Även om administrering av klopido­grel 75 mg/dag inte ändrade S-warfarins farmakokinetik eller INR (International Normalised Ratio) hos patienter som erhö­ll långtidsbehandling med warfarin, ökar samtidig administrering av klopido­grel och warfarin blödningsrisken på grund av oberoende effekter på hemostasen.

Glykoprotein IIb/IIIa-hämmare: Klopido­grel bör användas med försiktighet hos patienter som samtidigt behandlas med glykoprotein IIb/IIIa-hämmare (se avsnitt 4.4).

Acetylsalicylsyra (ASA): ASA påverkade inte på klopido­grelmedierad hämning av ADP-inducerad trombocytaggregation, men klopido­grel förstärkte effekten av ASA på kollageninducerad trombocytaggregation. Samtidig administrering av 500 mg ASA 2 gånger dagligen under en dag ökade dock inte signifikant den förlängning av blödningstiden som inducerades av klopido­grel. En farmakodynamisk interaktion mellan klopido­grel och acetylsalicylsyra är möjlig, med ökad blödningsrisk som följd. Försiktighet bör därför iakttas vid samtidig behandling (se avsnitt 4.4). Klopido­grel och ASA har dock administrerats samtidigt i upp till ett år (se avsnitt 5.1).

Heparin: I en klinisk prövning på friska försökspersoner medförde klopido­grel inte att heparindosen behövde ändras eller att effekten av heparin på koagulationen påverkades. Samtidig administrering av heparin hade ingen effekt på hämning av trombocytaggregation inducerad av klopido­grel. En farmakodynamisk interaktion mellan klopido­grel och heparin är möjlig, med ökad blödningsrisk som följd. Försiktighet bör därför iakttas vid samtidig behandling (se avsnitt 4.4).

Trombolytika: Säkerheten vid samtidig administrering av klopido­grel, fibrin eller icke-fibrin specifika trombolytiska medel och hepariner undersöktes hos patienter med akut hjärtinfarkt. Frekvensen av kliniskt signifikant blödning var jämförbar med vad som ses när trombolytiska medel och heparin ges samtidigt med ASA (se avsnitt 4.8).

NSAID: I en klinisk prövning på friska försökspersoner ökade ockult gastrointestinal blodförlust vid samtidig administrering av klopido­grel och naproxen. Avsaknad av interaktionsstudier med andra NSAID-preparat gör det emellertid för närvarande oklart om det föreligger ökad risk för

gastrointestinal blödning med alla NSAID-preparat. Samtidigt intag av NSAID inklusive COX-2-hämmare och klopido­grel bör därför ske med försiktighet (se avsnitt 4.4).

SSRI: Eftersom SSRI påverkar trombocytaktivering och ökar risken för blödning, så bör samtidigt intag av SSRI och klopido­grel därför ske med försiktighet.

Annan samtidig behandling:

Inducerare av CYP2C19

Eftersom klopido­grel metaboliseras till sin aktiva metabolit delvis av CYP2C19, kan läkemedel som inducerar aktiviteten hos detta enzym förväntas resultera i ökade läkemedelsnivåer av klopido­grels aktiva metabolit.

Rifampicin inducerar kraftigt CYP2C19, vilket leder till både ökade läkemedelsnivåer av klopido­grels aktiva metabolit och trombocytinhibering och kan speciellt förstärka blödningsrisken. Som en försiktighetsåtgärd bör samtidig användning av kraftiga inducerare av CYP2C19 avrådas (se avsnitt 4.4).

Hämmare av CYP2C19

Eftersom klopido­grel metaboliseras till sin aktiva metabolit delvis av CYP2C19 kan läkemedel som hämmar aktiviteten hos detta enzym förväntas leda till minskade läkemedelsnivåer av klopido­grels aktiva metabolit. Den kliniska relevansen för denna interaktion är oklar. Som en försiktighetsåtgärd bör man avråda från samtidig användning av kraftiga eller måttliga hämmare av CYP2C19 (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Läkemedel som är starka eller moderata CYP2C19-hämmare innefattar t.ex. omeprazol och esomeprazol, fluvoxamin, fluoxetin, moklobemid, vorikonazol, flukonazol, tiklopidin, karbamazepin och efavirenz.

Protonpumpshämmare:

Omeprazol 80 mg en gång dagligen administrerat antingen samtidigt med klopido­grel eller med 12 timmars mellanrum minskade exponeringen av aktiv metabolit med 45 % (laddningsdos) och 40 % (underhållsdos). Minskningen var kopplad till 39 % (laddningsdos) och 21 % (underhållsdos) minskning i trombocyttaggregationshämning. Esomeprazol förväntas ge en liknande interaktion med klopido­grel.

Motsägelsefulla data angående den kliniska relevansen av denna farmakodynamiska och farmakokinetiska interaktion när det gäller större kardiovaskulära händelser har rapporterats både från observations och kliniska studier. Som en försiktighetsåtgärd bör man avråda från samtidig användning av omeprazol eller esomeprazol (se avsnitt 4.4).

Mindre uttalad minskning i metabolitexponering har observerats med pantoprazol eller lansoprazol. Plasmakoncentrationen av aktiv metabolit minskade med 20 % (laddningsdos) och 14 % (underhållsdos) vid samtidig behandling med pantoprazol 80 mg en gång dagligen. Detta var kopplat till en minskning av den genomsnittliga trombocyttaggregationshämningen med 15 % respektive 11 %. Dessa resultat tyder på att klopido­grel kan administreras med pantoprazol.

Det finns ingen evidens för att andra läkemedel som minskar magsyra såsom H₂-blockerare eller antacida skulle interferera med klopido­grels trombocyttaggregationshämmande aktivitet.

Förstärkt antiretroviral terapi (ART): HIV-patienter som behandlas med förstärkt antiretroviral terapi har hög risk för vaskulära händelser.

En signifikant minskad trombocytinhibering har observerats hos HIV-patienter behandlade med ritonavir- eller kobicistatförstärkt antiretroviral terapi. Även om den kliniska relevansen av dessa fynd är osäker, har det förekommit spontana rapporter om HIV-infekterade patienter behandlade med ritonavirförstärkt antiretroviral terapi, som har drabbats av re-ocklusiva händelser efter de-obstruktion eller trombotiska händelser under behandling med klopido­grel (laddningsdos). Generell trombocytinhibering kan minska vid samtidig användning av klopido­grel och ritonavir. Därför bör samtidig användning av klopido­grel med förstärkt antiretroviral terapi avrådas.

Andra läkemedel: Ett antal andra kliniska studier har genomförts med klopido­grel och andra läkemedel givna samtidigt för att undersöka risken för farmakodynamiska och farmakokinetiska interaktioner. Inga kliniskt signifikanta farmakodynamiska interaktioner observerades när klopido­grel användes samtidigt med atenolol, nifedipin eller både atenolol och nifedipin. Dessutom påverkades inte den farmakodynamiska aktiviteten av klopido­grel vid samtidigt intag av fenobarbital eller östrogen.

Farmakokinetiken hos digoxin eller teofyllin ändrades inte vid samtidig tillförsel av klopido­grel. Antacida påverkade inte absorptionen av klopido­grel.

Data från CAPRIE-studien visar att fenytoin och tolbutamid som metaboliseras av CYP2C9 kan ges tillsammans med klopido­grel utan säkerhetsproblem.

Läkemedel som är CYP2C8-substrat: Klopido­grel har visats öka exponeringen av repaglinid hos friska frivilliga. *In vitro*-studier har visat att den ökade exponeringen av repaglinid beror på hämning av CYP2C8 genom klopido­grels glukuronidmetabolit. På grund av risken för ökade plasmakoncentrationer bör samtidig behandling av klopido­grel och läkemedel som huvudsakligen metaboliseras av CYP2C8 (t.ex. repaglinid, paklitaxel) ske med försiktighet (se avsnitt 4.4).

Förutom den specifika informationen om läkemedelsinteraktioner beskrivna ovan, har interaktionsstudier inte utförts med klopido­grel och en del läkemedel som vanligen ges till patienter med aterotrombotisk sjukdom. Patienterna som ingick i kliniska studier med klopido­grel fick emellertid en mängd olika läkemedel samtidigt inkluderat diuretika, betablockerare, ACE-hämmare, kalciumantagonister, kolesterolsänkare, kranskärlsutvidgande läkemedel, antidiabetika (inkluderat insulin), antiepileptika och GPIIb/IIIa-hämmare utan några tecken på kliniskt signifikanta ogynnsamma interaktioner.

Som med andra orala P2Y₁₂-hämmare, har samtidig användning av opioidagonister potential att fördröja och minska absorptionen av klopido­grel, troligen på grund av långsammare tömning av magsäcken. Den kliniska relevansen är inte känd. Överväg användning av parenterala trombocythämmande läkemedel hos patienter med akuta koronara syndrom som kräver samtidig administrering av morfin eller andra opioidagonister.

Rosuvastatin: Klopido­grel har visats öka rosuvastatinexponeringen hos patienter 2-faldigt (AUC) och 1,3-faldigt ($C_{\max}$) efter administrering av en dos på 300 mg klopido­grel och 1,4-faldigt (AUC) utan effekt på $C_{\max}$ efter upprepad administrering av en dos på 75 mg klopido­grel.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Eftersom data saknas från behandling under graviditet, bör man som en försiktighetsåtgärd undvika att använda klopido­grel under graviditet.

Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel (se avsnitt 5.3).

Amning

Det är inte känt huruvida klopido­grel utsöndras i human bröstmjölk. Djurstudier har visat utsöndring av klopido­grel i bröstmjölk. Som en försiktighetsåtgärd bör inte amning fortsätta under behandling med klopido­grel.

Fertilitet

Klopido­grel påverkade inte fertiliteten i djurstudier.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Klopido­grel har inga eller obetydliga effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Klopido­grel har utvärderats säkerhetsmässigt på över 44000 patienter som deltagit i kliniska studier, inklusive över 12000 patienter som har behandlats 1 år eller längre. Klopido­grel 75 mg/dag var jämförbart med ASA 325 mg/dag i CAPRIE oberoende av ålder, kön och ras. De kliniskt relevanta biverkningarna som observerats i CAPRIE-, CURE-, CLARITY-, COMMIT- och ACTIVE-Astudierna presenteras nedan. Utöver erfarenhet från kliniska studier så har biverkningar även spontanrapporterats.

Blödning är den vanligaste biverkningen som rapporterats både i kliniska studier och i klinisk praxis där det främst har rapporterats under den första behandlingsmånaden.

Hos patienter som behandlades med antingen klopido­grel eller ASA i CAPRIE var den totala incidensen av blödning 9,3 %. Incidensen av allvarliga fall var liknande för klopido­grel och ASA.

I CURE förekom det ingen ökning av större blödningar för klopido­grel plus ASA inom 7 dagar efter bypassoperation i hjärtats kranskärl hos patienter som avslutade behandlingen mer än fem dagar före det kirurgiska ingreppet. Blödningsfrekvensen för patienter som stod kvar på behandlingen under fem dagar före bypassoperationen var 9,6 % för klopido­grel plus ASA och 6,3 % för placebo plus ASA.

I CLARITY noterades en ökning av blödningar generellt i gruppen klopido­grel plus ASA jämfört med gruppen placebo plus ASA. Incidensen av allvarliga blödningar var liknande mellan grupperna. Detta var konsekvent mellan subgrupper av patienter definierade utifrån baslinjedata, typ av fibrinolytika eller heparinbehandling.

I COMMIT var den totala frekvensen av större icke-cerebrala blödningar eller cerebrala blödningar låg och lika i båda grupperna.

I ACTIVE-A var frekvensen av större blödningar större i gruppen klopido­grel + ASA jämfört med gruppen placebo + ASA (6,7 % mot 4,3 %). Större blödningar var mestadels av extrakraniellt ursprung i båda grupperna (5,3 % i gruppen klopido­grel + ASA, 3,5 % i gruppen placebo + ASA), mestadels från magtarmkanalen (3,5 % mot 1,8%). Det förekom mer intrakraniella blödningar i gruppen klopido­grel + ASA jämfört med gruppen placebo + ASA (1,4 % mot 0,8 %). Det var ingen statistiskt signifikant skillnad i frekvens av dödlig blödning (1,1 % i gruppen klopido­grel + ASA och 0,7 % i gruppen placebo + ASA) och blödande stroke (0,8 % mot 0,6 %) mellan grupperna.

I TARDIS hade patienter som nyligen haft ischemisk stroke och fick intensivbehandling med trombocyt­aggre­gations­hämmare med tre läkemedel (ASA + klopido­grel + dipyridamol) mer blödningar och allvarligare blödningar jämfört med antingen behandling med enbart klopido­grel eller kombinationsbehandling med ASA och dipyridamol (justerat kombinerat OR 2,54, 95 % KI 2,05–3,16, $p < 0,0001$).

Lista med biverkningar i tabellform

Biverkningar som inträffade antingen under kliniska prövningar eller som rapporterades spontant redovisas i tabell nedan. Frekvensen definieras enligt följande: vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanlig ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynt ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynt ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje organsystem efter fallande allvarlighetsgrad.

Organsystem	Vanlig	Mindre vanlig	Sällsynt	Mycket sällsynt eller ingen känd frekvens*
Blodet och lymfsystemet		Trombocytopeni, leukopeni, eosinofili	Neutropeni, inklusive allvarlig neutropenia	Trombotisk Trombocytopen Purpura (TTP) (se avsnitt 4.4), aplastisk anemi, pancytopeni, agranulocytos, allvarlig trombocytopeni, förvärvad hemofili A, granulocytopeni, anemi
Hjärtat				Kounis syndrom (vasoplastisk allergisk angina/allergisk hjärtinfarkt) i samband med överkänslighetsreaktion på grund av klopido­grel*
Immunsystemet				Serumsjuka, anafylaktoida reaktioner, korsreaktiv läkemedelsöverkänslighet hos tienopyridiner (såsom tiklopidin, prasugrel) (se avsnitt 4.4) *, insulin autoimmunt syndrom, vilket kan leda till svår hypoglykemi, särskilt hos patienter med HLA DRA4- subtyp (vanligare i den japanska befolkningen)*

Psykiska störningar				Hallucinationer, konfusion
Centrala och perifera nervsystemet		Intrakraniell blödning (vissa fall rapporterades med dödlig utgång), huvudvärk, parestesier, svindel		Smakförändringar, smakförlust (ageusi)
Ögon		Ögonblödning (konjunktival, okulär, retinal)		
Öron och balansorgan			Vertigo	
Blodkär	Hematom			Allvarig blödning, blödning i operationssår, vaskulit, hypotension
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Epistaxis			Blödning i luftvägarna (blodiga upphostningar, blödning i lungan), bronkospasm, interstitiell pneumonit, eosinofil pneumonit
Magtarm-kanalen	Gastrointestinal blödning, diarré, buksmärta, dyspepsia	Ventrikel- och duodenalsår, gastrit, kräkning, illamående, förstoppning, flatulens	Retroperitoneal blödning	Gastrointestinal och retroperitoneal blödning med dödlig utgång, pankreatit, kolit (inklusive ulcerös eller lymfocytär kolit), stomatit
Lever och gallvägar				Akut leversvikt, hepatit, onormala leverfunktionsvärden
Hud och subkutan vävnad	Blåmärken	Hudutslag, klåda, hudblödning (purpura)		Bullös dermatit (toxisk epidermal nekrolys, Stevens Johnsons syndrom, erythema multiforme), akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), angioödem, läkemedelsinducerat överkänslighetssyndrom, läkemedelsutslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), erytematösa eller exfoliativa utslag, urtikaria, eksem, lichen planus
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Gynekomasti	
Muskuloskeletala systemet och				Muskuloskeletal blödning (hemartros), artrit, artralgi,

bindväv				myalgi
Njurar och urinvägar		Hematuri		Glomerulonefrit, ökning av blodkreatinin
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings – stället	Blödning vid punktions- stället			Feber
Undersökningar		Ökad blödningstid, minskning av neutrofiler, minskning av blodplättar		

* Information relaterad för klopido­grel med ingen känd frekvens.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser­ing

Överdoser­ing efter administrering av klopido­grel kan leda till förlängd blödningstid och efterföljande blödningskomplikationer. Lämplig behandling bör övervägas om blödningar observeras. Ingen antidot till klopido­grel är känd. Om snabb korrigering av den förlängda blödningstiden krävs, kan trombocytttransfusion motverka effekterna av klopido­grel.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Trombocytaggregationshämmande medel exklusive heparin, ATC-kod: B01AC04.

Verkningsmekanism

Klopido­grel är en prodrug, och en av dess metaboliter är en trombocytaggregationshämmare. Klopido­grel måste metaboliseras av CYP450-­enzymer för att bilda den aktiva metabolit som hämmar trombocytaggregation. Klopido­grels aktiva metabolit hämmar selektivt bindningen av adenosindifosfat (ADP) till dess trombocyt-P2Y12-receptor och efterföljande ADP-medierad aktivering av glykoprotein GPIIb/IIIa-komplex, och hämmar därigenom trombocytaggregation. Eftersom bindningen är irreversibel påverkas exponerade trombocyter för resten av sin livslängd (ungefär 7-10 dagar) och återhämtning av normal trombocytfunktion sker med en hastighet som motsvarar trombocytomsättningen. Trombocytaggregation som inducerats av andra agonister än ADP hämmas också genom blockering av ampliferingen av trombocytaggregering av frisatt ADP.

Eftersom den aktiva metaboliten bildas av CYP450-enzymen, av vilka några är polymorfa eller hämmas av andra läkemedel, kommer inte alla patienter att erhålla adekvat trombocyttaggregationshämmning.

Farmakodynamisk effekt

Upprepade doser om 75 mg per dag resulterade i en väsentlig hämning av ADP-inducerad trombocyttaggregation från första dagen: denna ökade progressivt och steady-state uppnåddes mellan dag 3 och dag 7. Vid steady state var den observerade graden av hämning med en dos om 75 mg per dag mellan 40 % och 60 %. Trombocyttaggregation och blödningsstid återvände gradvis till utgångsvärdena, vanligtvis inom 5 dagar efter utsättande av behandlingen.

Klinisk effekt och säkerhet

Säkerhet och effekt av klopido­grel har utvärderats i 7 dubbelblinda studier med över 100 000 patienter: CAPRIE-studien, en jämförelse mellan klopido­grel och ASA, och CURE-, CLARITY-, COMMIT-, CHANCE-, POINT- och ACTIVE-A-studierna, där man jämförde klopido­grel mot placebo, båda läkemedlen givna i kombination med ASA och övrig standardbehandling.

Nyligen genomgången hjärtinfarkt, nyligen genomgången ischemisk stroke eller etablerad perifer arteriell sjukdom

I CAPRIE-studien inkluderades 19185 patienter med aterotrombos i anamnesen i form av nyligen genomgången hjärtinfarkt (<35 dagar), nyligen genomgången ischemisk stroke (mellan 7 dagar och 6 månader) eller etablerad perifer arteriell sjukdom (PAD). Patienterna randomiserades till klopido­grel 75 mg/dag eller ASA 325 mg/dag, och följdes under 1 till 3 år. I subgruppen med hjärtinfarkt, fick de flesta patienterna ASA under de första dagarna efter den akuta hjärtinfarkten.

Klopido­grel reducerade signifikant frekvensen av nya ischemiska händelser (kombinerad slutmätpunkt: hjärtinfarkt, ischemisk stroke och vaskulär död) jämfört med ASA. Vid "intention-totreat"-analys observerades 939 fall i klopido­grelgruppen och 1020 fall med ASA (relativ riskreduktion (RRR) 8,7 % (95 % CI: 0,2 till 16,4 %) $p=0,045$), vilket motsvarar, för varje 1000 patienter behandlade i 2 år, 10 ytterligare patienter (CI: 0 till 20), som skyddas från att uppleva en ny ischemisk attack. Analys av total mortalitet som en sekundär «end-point» visade ingen signifikant skillnad mellan klopido­grel (5,8 %) och ASA (6,0 %).

I en subgruppsanalys med avseende på bakomliggande orsak (hjärtinfarkt, ischemisk stroke och PAD) tycktes fördelen med klopido­grel störst (motsvarande statistisk signifikans vid $p=0,003$) hos patienter rekryterade på grund av PAD (speciellt de som också uppvisade hjärtinfarkt i anamnesen) (RRR=23,7 %; CI : 8,9 till 36,2) och svagare (ej signifikant skilt från ASA) hos strokepatienter (RRR=7,3 % ; CI : -5,7 till 18,7 [$p=0,258$]). Hos patienter som rekryterades i prövningen enbart på grund av nyligen genomgången hjärtinfarkt, var klopido­grel numeriskt sämre, men inte statistiskt skilt från ASA (RRR=-4,0 % ; CI: -22,5 till 11,7 [$p=0,639$]). Dessutom antydde en subgruppsanalys att fördelen av klopido­grel till patienter över 75 år var mindre än den som observerades hos patienter ≤ 75 år.

Då CAPRIE-studien inte var planerad för att utvärdera effekten i individuella subgrupper, är det inte klart om skillnaden i relativ riskreduktion i förhållande till underliggande orsak är verklig, eller beroende på slumpen.

Akuta koronara syndrom

I CURE-studien inkluderades 12562 patienter med akuta koronara syndrom utan ST-höjning (instabil angina eller icke-Q-vågsinfarkt), och som kom in inom 24 timmar efter den allra senaste episoden av bröstsmärta eller symptom förenliga med ischemi. Det krävdes att patienterna antingen hade EKG förändringar förenliga med nyligen uppkommen ischemi eller förhöjda nivåer av hjärtenzymer eller troponin I eller T som var minst två gånger högre än den övre gränsen för normalt värde. Patienterna randomiserades till klopido­grel (300 mg laddningsdos följt av 75 mg/dag, N=6259) eller placebo (N=6303), båda gavs i kombination med ASA (75-325 mg en gång dagligen) och annan standardbehandling. Patienterna behandlades i upp till ett år. I CURE fick 823 (6,6 %) patienter samtidig behandling med GPIIb/IIIa receptorchämmare. Heparin administrerades till mer än 90 % av patienterna och den relativa frekvensen blödningar mellan klopido­grel och placebo påverkades inte signifikant av samtidig heparinbehandling.

Antalet patienter med primär endpoint [kardiovaskulär död, hjärtinfarkt, eller stroke] var 582 (9,3 %) i den klopido­grelbehandlade gruppen och 719 (11,4 %) i den placebobehandlade gruppen, en 20%-ig relativ riskreduktion (95 % CI av 10 %-28 %; $p=0,00009$) för den klopido­grelbehandlade gruppen (17 % relativ riskreduktion när patienterna behandlades konservativt, 29 % när de genomgick perkutan transluminal koronar angioplastik (PTCA) med eller utan stent och 10 % när de genomgick koronar bypass kirurgi (CABG)). Nya kardiovaskulära händelser (primär endpoint) förhindrades, med en relativ riskreduktion 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) och 14 % (CI: -31,6, 44,2) under studiens intervall på respektive 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 och 9-12 månader. Efter 3 månaders behandling blev den observerade fördelen således inte ytterligare förbättrad i klopido­grel + ASA gruppen, däremot kvarstod risken för blödning (se avsnitt 4.4).

Användningen av klopido­grel i CURE associerades med en minskning av behovet av trombolytisk behandling (RRR = 43,3 %; CI: 24,3 %, 57,5 %) och GPIIb/IIIa hämmare (RRR = 18,2 %; CI: 6,5 %, 28,3 %).

Antalet patienter med co-primär endpoint (kardiovaskulär död, hjärtinfarkt, stroke eller refraktär ischemi) var 1035 (16,5 %) i den klopido­grelbehandlade gruppen och 1187 (18,8 %) i den placebobehandlade gruppen, en 14 % relativ riskreduktion (95 % CI av 6 %-21 %, $p=0,00005$) för den klopido­grelbehandlade gruppen. Denna fördel kan huvudsakligen tillskrivas den statistiskt signifikanta reduktionen av förekomsten av hjärtinfarkt [287 (4,6 %) i den klopido­grelbehandlade gruppen och 363 (5,8 %) i den placebobehandlade gruppen]. Den sågs ingen effekt på förekomsten av återinläggning på sjukhus pga. instabil angina.

Resultaten från populationer med olika karakteristika (t.ex. instabil angina eller icke-Q-vågsinfarkt, låg- till högrisknivåer, diabetes, revaskulariseringsbehov, ålder, kön, etc.) stämde överens med resultaten från den primära analysen. I en post-hoc analys hos 2172 patienter (17 % av den totala CURE-populationen) som stentbehandlades (Stent-CURE), fann man att klopido­grel jämfört med placebo uppvisade en signifikant relativ riskreduktion på 26,2 % till förmån för klopido­grel för coprimär endpoint (kardiovaskulär död, hjärtinfarkt, stroke) och också en signifikant relativ riskreduktion på 23,9 % för andra co-primära endpoint (kardiovaskulär död, hjärtinfarkt, stroke eller refraktär ischemi). Dessutom påvisade inte säkerhetsprofilen för klopido­grel i denna subgrupp av patienter några särskilda risker. Resultaten från denna subgruppsanalys är därför i linje med de allmänna studieresultaten.

Observerade fördelar med klopido­grel var oberoende av andra akuta till långvariga kardiovaskulära behandlingar (sådana som heparin/LMWH, GPIIb/IIIa hämmare, lipidsänkande läkemedel,

betablockerare och ACE-hämmare). Effekten av klopido­grel var oberoende av dosen på ASA (75- 325 mg en gång dagligen).

Hjärtinfarkt med ST-höjning

Säkerhet och effekt av klopido­grel hos patienter med akut hjärtinfarkt med ST-höjning (STEMI) har utvärderats i två randomiserade, placebokontrollerade, dubbelblinda studier, CLARITY och COMMIT, samt en prospektiv subgruppsanalys av CLARITY (CLARITY PCI).

CLARITY-studien inkluderade 3491 patienter som kom in inom 12 timmar efter att hjärtinfarkt med ST-höjning började och som planerades att få trombolytisk behandling. Patienterna fick klopido­grel (300 mg laddningsdos, följt av 75 mg/dag, n=1752) eller placebo (n=1739) båda i kombination med ASA (150-325 mg laddningsdos, följt av 75-162 mg/dag), ett fibrinolytiskt medel och heparin om nödvändigt. Patienterna följdes i 30 dagar. Primär endpoint var en sammansatt endpoint av förekomst av en ockluderad infarktrelaterad artär på angiogrammet före utskrivning eller död eller förnyad hjärtinfarkt före coronarangiografi. För patienter som inte genomgick angiografi var primär endpoint död eller återkommande hjärtinfarkt före dag 8 eller före utskrivning från sjukhus. Patientpopulationen inkluderade 19,7 % kvinnor och 29,2 % patienter ≥ 65 år. Totalt 99,7 % av patienterna fick fibrinolytika (fibrin specifika: 68,7 %, icke-fibrin specifika: 31,1 %), 89,5 % heparin, 78,7 % betablockerare, 54,7 % ACE-hämmare och 63 % statiner.

Femton procent (15,0 %) av patienterna i klopido­grelgruppen och 21,7 % i placebogruppen nådde primär endpoint, vilket motsvarade en absolut reduktion på 6,7 % och 36 % relativ reduktion till fördel för klopido­grel (95 % CI: 24, 47%, $p < 0,001$), huvudsakligen relaterat till en minskning av ockluderade infarktrelaterade artärer. Denna fördel var konsekvent mellan alla fördefinierade subgrupper inkluderande patientålder och kön, infarktens läge och typ av fibrinolytika som använts eller om heparin använts.

Subgruppsanalysen av **CLARITY PCI** omfattade 1 863 STEMI-patienter som genomgick PCI. Hos patienterna som fick en laddningsdos på 300 mg klopido­grel (n = 933) sågs en signifikant minskning av förekomsten av kardiovaskulär död, hjärtinfarkt och stroke efter PCI jämfört med dem som fick placebo (n = 930) (3,6 % med förbehandling med klopido­grel jämfört med 6,2 % med placebo, OR: 0,54; 95 % KI: 0,35–0,85; $p = 0,008$). Hos patienterna som fick en laddningsdos på 300 mg klopido­grel sågs en signifikant minskning av förekomsten av kardiovaskulär död, hjärtinfarkt eller stroke under 30 dagar efter PCI jämfört med dem som fick placebo (7,5 % med förbehandling med klopido­grel jämfört med 12,0 % med placebo, OR: 0,59; 95 % KI: 0,43–0,81; $p = 0,001$). Denna sammansatta endpoint var dock inte statistiskt signifikant som sekundär endpoint när den bedömdes i den totala populationen i CLARITY-studien. Ingen signifikant skillnad mellan de båda behandlingarna observerades när det gällde frekvensen av större eller mindre blödningar (2,0 % med förbehandling med klopido­grel jämfört med 1,9 % med placebo, $p > 0,99$). Resultaten av denna analys stödjer tidig användning av en laddningsdos klopido­grel vid STEMI samt strategin med rutinmässig förbehandling med klopido­grel till patienter som genomgår PCI.

COMMIT-studien, med 2x2 faktoriell design, inkluderade 45852 patienter som kom in inom 24 timmar efter att symtom för misstänkt hjärtinfarkt uppträtt med överensstämmande EKG-avvikelser (t.ex. ST-höjning, ST-sänkning eller vänster grenblock). Patienter fick klopido­grel (75 mg/dag, n=22961) eller placebo (n=22891) i kombination med ASA (162 mg/dag) i 28 dagar eller tills utskrivning från sjukhus. Primära endpoints var död oavsett orsak och det första uppträdandet av ny hjärtinfarkt, stroke eller död. Populationen inkluderade 27,8 % kvinnor, 58,4 % patienter ≥ 60 år (26 % ≥ 70 år) och 54,5 % patienter som fick fibrinolytika.

Klopidogrel reducerade signifikant den relativa risken för död oavsett orsak med 7 % ($p=0,029$) och den relativa risken för kombinationen re-infarkt, stroke eller död med 9 % ($p=0,002$), motsvarande en absolut riskreduktion på 0,5 % respektive 0,9 %. Denna fördel var konsekvent oavsett ålder, kön, med eller utan fibrinolytika och observerades så tidigt som efter 24 timmar.

Klopidogrel 600 mg laddningsdos till patienter med akuta koronara syndrom som genomgår PCI

CURRENT-OASIS-7 (*Clopidogrel and Aspirin Optimal Dose Usage to Reduce Recurrent Events Seventh Organization to Assess Strategies in Ischemic Syndromes*)

Denna randomiserade faktoriella prövning omfattade 25 086 personer med akuta koronara syndrom som planeras för tidig PCI. Patienterna tilldelades slumpmässigt antingen dubbeldos (600 mg dag 1, därefter 150 mg dag 2–7, därefter 75 mg dagligen) eller standarddos (300 mg dag 1, därefter 75 mg dagligen) klopidogrel samt högdos (300–325 mg dagligen) eller lågdos (75–100 mg dagligen) ASA. De 24 835 inkluderade patienterna med akuta koronara syndrom genomgick koronarangiografi och 17 263 fick PCI. Jämfört med standarddosen minskade dubbeldosen klopidogrel frekvensen av den primära endpointen (3,9 % jämfört med 4,5 % justerat HR = 0,86, 95 % KI 0,74–0,99, $p = 0,039$) och minskade signifikant stenttrombos (1,6 % jämfört med 2,3 %, HR: 0,68; 95 % KI: 0,55–0,85; $p = 0,001$) bland de 17 263 patienterna som fick PCI-behandling. Större blödningar var vanligare vid dubbeldosen än vid standarddosen klopidogrel (1,6 % jämfört med 1,1 %, HR = 1,41, 95 % KI 1,09–1,83, $p = 0,009$). I denna studie har klopidogrel 600 mg laddningsdos visat konsekvent effekt hos patienter ≥ 75 år och patienter < 75 år.

ARMYDA-6 MI (*The Antiplatelet therapy for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty - Myocardial Infarction*)

I denna randomiserade, prospektiva, internationella multicenterstudie utvärderades förbehandling med en laddningsdos på 600 mg jämfört med 300 mg klopidogrel vid akut PCI för STEMI. Patienterna fick en laddningsdos på 600 mg klopidogrel ($n = 103$) eller en laddningsdos på 300 mg klopidogrel ($n = 98$) före PCI och ordinerades sedan 75 mg/dag från och med dagen efter PCI och upp till 1 år. Patienterna som fick 600 mg klopidogrel fick en signifikant minskad infarktstorlek jämfört med dem som fick en laddningsdos på 300 mg. Vid laddningsdosen på 600 mg sågs mindre frekvent trombolys i blodflödet vid hjärtinfarkt av grad < 3 efter PCI (5,8 % jämfört med 16,3 %, $p = 0,031$), förbättrad LVEF vid utskrivning ($52,1 \pm 9,5$ % jämfört med $48,8 \pm 11,3$ %, $p = 0,026$) samt färre allvarliga kardiovaskulära händelser under 30 dagar (5,8 % jämfört med 15 %, $p = 0,049$). Ingen ökning av blödningar eller komplikationer vid ingångsstället observerades (sekundära endpoints dag 30).

HORIZONS-AMI (*Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction*)

Denna post-hoc-analysprövning genomfördes för att utvärdera om en laddningsdos på 600 mg klopidogrel ger snabbare och större hämning av trombocytaktivering. I analysen undersöktes effekterna av laddningsdosen 600 mg jämfört med 300 mg på de kliniska resultaten under 30 dagar hos 3 311 patienter från huvudprövningen ($n = 1 153$ för gruppen med laddningsdosen 300 mg; $n = 2 158$ för gruppen med laddningsdosen 600 mg) före hjärtkateterisering följt av 75 mg/dag i ≥ 6 månader efter utskrivning. Resultaten visade signifikant lägre ojusterad frekvens under 30 dagar för mortalitet (1,9 % jämfört med 3,1 %, $p = 0,03$), återinsjuknande i hjärtinfarkt (1,3 % jämfört med 2,3 %, $p = 0,02$) samt definitiv eller sannolik stenttrombos (1,7 % jämfört med 2,8 %, $p = 0,04$) med laddningsdosen 600 mg utan högre blödningsfrekvens. Den multivariantanalysen visade att laddningsdosen 600 mg var en oberoende prediktor för lägre frekvens av allvarliga hjärthändelser under 30 dagar (HR: 0,72 [95 % KI: 0,53–0,98], $p = 0,04$). Frekvensen av (icke-CABG-relaterade) större blödningar var 6,1 % i gruppen med laddningsdosen 600 mg och 9,4 % i gruppen med

laddningsdosen 300 mg ($p = 0,0005$). Frekvensen av mindre blödningar var 11,3 % i gruppen med laddningsdosen 600 mg och 13,8 % i gruppen med laddningsdosen 300 mg ($p = 0,03$).

Långtidsbehandling (12 månader) med klopido­grel hos STEMI-patienter efter PCI

CREDO (*Clopidogrel for the Reduction of Adverse Events During Observation*)

Denna randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade prövning genomfördes i USA och Kanada för att utvärdera fördelarna med långtidsbehandling (12 månader) med klopido­grel efter PCI. 2 116 patienter randomiserades till att få en laddningsdos på 300 mg klopido­grel ($n = 1\,053$) eller placebo ($n = 1\,063$) 3 till 24 timmar före PCI. Samtliga patienter fick också 325 mg acetylsalicylsyra. Därefter fick alla patienter klopido­grel 75 mg/dag till och med dag 28 i båda grupperna. I 12 månader från och med dag 29 fick patienterna i klopido­grelgruppen klopido­grel 75 mg/dag medan patienterna i kontrollgruppen fick placebo. Båda grupperna fick ASA under hela studien (81 till 325 mg/dag). Efter 1 år observerades en signifikant minskning av den kombinerade risken för död, hjärtinfarkt eller stroke med klopido­grel (26,9 % relativ minskning, 95 % KI: 3,9 %–44,4 %; $p = 0,02$; absolut minskning 3 %) jämfört med placebo. Ingen signifikant ökning av frekvensen större blödningar (8,8 % med klopido­grel jämfört med 6,7 % med placebo, $p = 0,07$) eller mindre blödningar (5,3 % med klopido­grel jämfört med 5,6 % med placebo, $p = 0,84$) observerades efter 1 år. Studiens viktigaste fynd är att fortsatt behandling med klopido­grel och ASA under minst 1 år leder till en statistiskt och kliniskt signifikant minskning av större trombotiska händelser.

EXCELLENT (*Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting*)

Denna prospektiva, öppna, randomiserade prövning genomfördes i Korea för att utvärdera om 6 månaders dubbel trombocythämning (DAPT) skulle vara "non-inferior" jämfört med 12 månaders DAPT efter implantation av läkemedelsavgivande stentar. Studien omfattade 1 443 patienter som genomgick implantation och randomiserades till 6 månaders DAPT (ASA 100–200 mg/dag plus klopido­grel 75 mg/dag i 6 månader och därefter enbart ASA i upp till 12 månader) eller 12 månaders DAPT (ASA 100–200 mg/dag plus klopido­grel 75 mg/dag i 12 månader). Ingen signifikant skillnad observerades i förekomsten av funktionssvikt i målkärlet (sammansatt endpoint av hjärtdöd, hjärtinfarkt eller revaskularisering av målkärlet) som var primär endpoint mellan gruppen med 6 månaders DAPT och gruppen med 12 månaders DAPT (HR: 1,14; 95 % KI: 0,70–1,86; $p = 0,60$). Studien visade inte heller någon signifikant skillnad i endpoint avseende säkerheten (sammansatt endpoint av död, hjärtinfarkt, stroke, stenttrombos eller större blödning enligt TIMI-skalan) mellan gruppen med 6 månaders DAPT och gruppen med 12 månaders DAPT (HR: 1,15; 95 % KI: 0,64–2,06; $p = 0,64$). Studiens viktigaste fynd var att 6 månaders DAPT var "non-inferior" jämfört med 12 månaders DAPT när det gäller risken för funktionssvikt i målkärlet.

Nedtrappning av P2Y₁₂-hämmare vid akuta koronara syndrom

Byte från en mer potent P2Y₁₂-receptorhämmare till klopido­grel i kombination med aspirin efter akut fas av akuta koronara syndrom har utvärderats i två randomiserade prövarinitierade studier (IST) – TOPIC och TROPICAL-ACS – med data för kliniskt utfall.

Den kliniska fördelen som observerades av den mer potenta P2Y₁₂-hämmaren, ticagrelor och prasugrel, vid deras pivotala studier relaterat till en signifikant reduktion i återkommande ischemiska händelser (inklusive akut och subakut stenttrombos, hjärtinfarkt och akut revaskularisering). Även om den ischemiska fördelen var konsekvent under det första året, observerades större minskning av ischemisk återkomst efter akuta koronara syndrom under de första dagarna efter start av behandlingen. Som kontrast, visade post-hoc analyser statistiskt signifikant ökning av blödningsrisken med den mer potenta P2Y₁₂-hämmaren, detta inträffade främst under underhållsfasen, efter den första månaden

efter akuta koronara syndrom. TOPIC och TROPICAL-ACS var utformade för att studera hur man mildrar blödningshändelserna samtidigt som effekten upprätthålls.

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

Denna prövarinitierade, randomiserad, öppna studie inkluderade patienter med akuta koronara syndrom som krävde koronarangioplastik (PCI). Patienter behandlade med aspirin och en mer potent P2Y₁₂-hämmare och var utan biverkningar efter en månad, tilldelades byte till fast dos av aspirin plus klopido­grel (dubbel trombocythämning) eller fortsättning av nuvarande behandling (oförändrad dubbel trombocythämning).

Totalt analyserades 645 av 646 patienter med STEMI eller NSTEMI eller instabil angina (reducerad dubbel trombocythämning (n=322), oförändrad dubbel trombocythämning (n=323)). Uppföljning efter ett år utfördes för 316 patienter (98,1 %) i gruppen med reducerad dubbel trombocythämning och 318 patienter (98,5 %) i gruppen med oförändrad dubbel trombocythämning. Medianuppföljning för båda grupperna var 359 dagar. Egenskaperna hos den studerade kohorten var likartade i de två grupperna.

Primär endpoint, en kombination av kardiovaskulär död, stroke, akut revaskularisering och BARC (Bleeding Academic Research Consortium) blödning ≥ 2 år vid ett år efter akuta koronara syndrom, inträffade hos 43 patienter (13,4 %) i gruppen med reducerad dubbel trombocythämning och hos 85 patienter (26,3 %) i gruppen med oförändrad dubbel trombocythämning ($p < 0,01$). Den statistiskt signifikanta skillnaden berodde främst på färre blödningshändelser, där ingen skillnad rapporterades för ischemiska endpoints ($p = 0,36$), medans BARC blödning ≥ 2 år inträffade mindre frekvent i gruppen med reducerad dubbel trombocythämning (4,0 %) jämfört med 14,9 % i gruppen med oförändrad dubbel trombocythämning ($p < 0,01$). Blödningshändelser definierade som alla BARC inträffade hos 30 patienter (9,3 %) i gruppen med reducerad dubbel trombocythämning och hos 76 patienter (23,5 %) i gruppen med oförändrad dubbel trombocythämning ($p < 0,01$).

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

Denna randomiserade, öppna studie inkluderade 2610 biomarkörpositiva patienter med akuta koronara syndrom efter framgångsrik PCI. Patienterna randomiserades att erhålla antingen prasugrel 5 eller 10 mg/dag (dag 0-14) (n=1306) eller prasugrel 5 eller 10 mg/dag (dag 0-7) sedan nedtrappning till klopido­grel 75 mg/dag (dag 8-14) (n=1304), i kombination med ASA (< 100 mg/dag). Vid dag 14 utfördes testning av trombocytfunktionen). Patienterna med endast prasugrel fortsatte med prasugrel i 11,5 månader.

Nedtrappningspatienterna genomgick HPR-testning (high platelet reactivity). Om HPR ≥ 46 enheter bytte patienterna tillbaka till prasugrel 5 eller 10 mg/dag i 11,5 månader, om HPR < 46 enheter fortsatte patienterna med klopido­grel 75 mg/dag i 11,5 månader. Den styrda nedtrappningsarmen hade därför patienter med antingen prasugrel (40 %) eller klopido­grel (60 %). Alla patienter fortsatte med aspirin och följdes under ett år.

Primär endpoint (en kombination av kardiovaskulär död, hjärtinfarkt, stroke och BARC blödningsgrad ≥ 2 vid 12 månader) uppnåddes och visade non-inferiority. 95 patienter (7 %) i den styrda nedtrappningsgruppen och 118 patienter (9 %) i kontrollgruppen (p non-inferiority=0,0004) hade en händelse. Den styrda nedtrappningen resulterade inte i ökad kombinerad risk för ischemiska händelser (2,5 % i nedtrappningsgruppen jämfört med 3,2 % i kontrollgruppen; p non-inferiority=0,0115), eller i den viktigaste sekundära endpointen för BARC blödning ≥ 2 (5 %) i nedtrappningsgruppen jämfört med 6 % i kontrollgruppen ($p = 0,23$). Den kumulativa incidensen av alla blödningshändelser (BARC

klass 1-5) var 9 % (114 händelser) i den styrda nedtrappningsgruppen jämfört med 11 % (137 händelser) i kontrollgruppen ($p=0,14$).

Dubbelbehandling med trombocyttaggregationshämmare (DAPT) vid akut lindrig ischemisk stroke eller medelhög till högrisk-TIA

DAPT med kombinationen klopido­grel och ASA som behandling att förhindra stroke efter en akut lindrig ischemisk stroke eller medelhög till högrisk-TIA, har utvärderats i två randomiserade prövarsponsrade studier (ISS) – CHANCE och POINT – med kliniska säkerhets- och effektresultat.

CHANCE (klopido­grel till högriskpatienter med akuta cerebrovaskulära händelser utan funktionsnedsättning)

Denna randomiserade, dubbelblinda, multicenter-, placebokontrollerade kliniska prövningen inkluderade 5170 kinesiska patienter med akut TIA (ABCD2-poäng ≥ 4) eller akut lindrig stroke (NIHSS ≤ 3). Patienterna från båda grupperna fick ASA (öppen studie) dag 1 (med doser från 75 mg till 300 mg, utifrån behandlande läkarens bedömning). Patienterna som randomiserats till klopido­grel+ASA, fick en laddningsdos på 300 mg klopido­grel dag 1, följt av en dos på 75 mg klopido­grel dagligen från dag 2 till 90, samt ASA 75 mg dagligen från dag 2 till 21. Patienterna som randomiserats till enbart ASA, fick en placebovariant av klopido­grel dag 1 till 90 och ASA 75 mg dagligen från dag 2 till 90.

Det primära effektmåttet var varje händelse av en ny stroke (ischemisk och blödning) under de första 90 dagarna efter en akut lindrig ischemisk stroke eller högrisk-TIA. Detta inträffade hos 212 patienter (8,2 %) i klopido­grel+ASA-gruppen jämfört med 303 patienter (11,7 %) i ASA-gruppen (hazardkvot [HR] 0,68; 95 % konfidensintervall [KI], 0,57 till 0,81; $P<0,001$). Ischemisk stroke inträffade hos 204 patienter (7,9 %) i klopido­grel+ASA-gruppen jämfört med 295 (11,4 %) i ASA-gruppen (HR, 0,67; 95 % KI, 0,56 till 0,81; $P<0,001$). Hemorragisk stroke inträffade hos 8 patienter i respektive grupp (0,3 % i varje grupp). Måttlig eller allvarlig blödning inträffade hos sju patienter (0,3 %) i klopido­grel+ASA-gruppen och hos åtta patienter (0,3 %) i ASA-gruppen ($P = 0,73$). Någon form av blödningshändelse inträffade hos 2,3 % i klopido­grel+ASA-gruppen jämfört med 1,6 % i ASA-gruppen (HR, 1,41; 95 % KI, 0,95 till 2,10; $P = 0,09$).

POINT (trombocytorienterad hämning i ny TIA och lindrig ischemisk stroke)

Denna randomiserade, dubbelblinda, multicenter-, placebokontrollerade kliniska prövningen inkluderade 4881 internationellt utvalda patienter med akut TIA (ABCD2-poäng ≥ 4) eller lindrig stroke (NIHSS ≤ 3). Alla patienter i båda grupperna fick ASA (öppen studie) dag 1 till 90 (50 mg-325 mg utifrån behandlande läkarens bedömning). Patienterna som randomiserats till klopido­grel-gruppen fick en laddningsdos på 600 mg klopido­grel dag 1, följt av 75 mg klopido­grel dagligen från dag 2 till 90. Patienterna som randomiserats till placebo-gruppen fick klopido­grelplacebo dag 1 till 90.

Det primära effektmåttet var ett sammansatt mått inkluderande allvarliga ischemiska händelser (ischemisk stroke, hjärtinfarkt eller död på grund av en vaskulär ischemisk händelse) dag 90. Detta inträffade hos 121 patienter (5,0 %) som fick klopido­grel och ASA jämfört med 160 patienter (6,5 %) som enbart fick ASA (HR, 0,75; 95 % KI, 0,59 till 0,95; $P = 0,02$). Det sekundära effektmåttet ischemisk stroke inträffade hos 112 patienter (4,6 %) som fick klopido­grel och ASA jämfört med 155 patienter (6,3 %) som enbart fick ASA (HR, 0,72; 95 % KI, 0,56 till 0,92; $P = 0,01$). Det primära säkerhetsmåttet allvarlig blödning inträffade hos 23 av 2432 patienter (0,9 %) som fick klopido­grel och ASA och hos 10 av 2449 patienter (0,4 %) som enbart fick ASA (HR, 2,32; 95 % KI, 1,10 till 4,87; $P = 0,02$). Mindre blödning inträffade hos 40 patienter (1,6 %) som fick klopido­grel och ASA och hos 13 patienter (0,5 %) som enbart fick ASA (HR, 3,12; 95 % KI, 1,67 till 5,83; $P < 0,001$).

CHANCE och POINT tidsförloppsanalys

Det fanns utifrån effekt ingen nytta med att fortsätta DAPT efter 21 dagar. En fördelning av tidsförloppet för allvarliga icchemiska händelser och allvarliga blödningar från de tilldelade behandlingarna gjordes för att utvärdera effekterna från DAPTs korttidsstudie.

Tabell 1- Tidsfördelning av allvarliga icchemiska händelser och allvarliga blödningar från tilldelad behandling i CHANCE och POINT

Antal inträffade händelser					
Effektmått I – CHANCE och POINT	Tilldelad behandling	Totalt	1:a veckan	2:a veckan	3:e veckan
Allvarliga icchemiska händelser	ASA (n=5035)	458	330	36	21
	Klopidogrel+ASA (n=5016)	328	217	30	14
	Skillnad	130	113	6	7
Allvarlig blödning	ASA (n=5035)	18	4	2	1
	Klopidogrel+ASA (n=5016)	30	10	4	2
	Skillnad	-12	-6	-2	-1

Förmaksflimmer

ACTIVE-W- och ACTIVE-A-studierna, separata prövningar i ACTIVE-programmet, inkluderade patienter med förmaksflimmer som hade minst en riskfaktor för vaskulära händelser. Baserat på inklusionskriterier, inkluderade läkarna patienter i ACTIVE-W om de var kandidater för vitamin K-antagonistbehandling (såsom warfarin). ACTIVE-A-studien inkluderade patienter som inte kunde behandlas med vitamin K-antagonister på grund av att de inte kunde eller inte ville få behandlingen.

ACTIVE-W-studien visade att behandling med vitamin K-antagonister var mer effektiv än med klopidogrel och ASA.

ACTIVE-A-studien (n=7554) var en multicenter, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie som jämförde klopidogrel 75 mg/dag + ASA (n=3772) med placebo + ASA (n=3782). Den rekommenderade dosen för ASA var 75-100 mg/dag. Patienterna behandlades upp till 5 år.

Patienter som randomiserade i ACTIVE-programmet hade dokumenterat förmaksflimmer, dvs antingen permanent förmaksflimmer eller minst 2 episoder av förmaksflimmer de senaste 6 månaderna och hade minst en av följande riskfaktorer: ålder ≥ 75 år eller ålder 55-74 år och antingen diabetes mellitus som kräver läkemedelsbehandling, eller dokumenterad tidigare hjärtinfarkt eller dokumenterad kranskärslsjukdom; behandling för systemisk hypertension; tidigare stroke, transitorisk ischemisk attack (TIA), eller icke-CNS systemisk propp; vänsterkamardysfunktion med vänsterkammar-ejektionsfraktion $<45\%$; eller dokumenterad perifer vaskulär sjukdom. Medel CHADS2 poäng var 2,0 (räckvidd 0-6).

De största exklusionskriterierna för patienter var dokumenterat peptiskt ulcus inom de senaste 6 månaderna, tidigare intracerebral blödning, signifikant trombocytopeni (minskning av blodplättar $<50 \times 10^9/l$), behov av klopidogrel eller orala trombocythämmande läkemedel eller överkänslighet mot något av de två substanserna.

Sjuttiotre procent (73 %) av patienterna som inkluderades i ACTIVE-A-studien kunde inte ta vitamin K-antagonister baserat på läkares bedömning, oförmåga att hantera Waran-monitorering, benägenhet för fall eller huvudtrauma eller specifik risk för blödning. För 26 % av patienterna var läkares beslut baserat på patientens ovilja att ta vitamin K-antagonister.

Patientpopulationen inkluderade 41,8 % kvinnor. Medelåldern var 71 år, 41,6 % av patienterna var ≥ 75 år. Totalt 23 % av patienterna fick antiarytmika, 52,1 % betablockerare, 54,6 % ACE-hämmare och 25,4 % statiner.

Antalet patienter som nådde primär endpoint (tid till första förekomst av stroke, hjärtinfarkt, icke-CNS systemisk propp eller vaskulär död) var 832 (22,1 %) i gruppen behandlade med klopido­grel + ASA och 924 (24,4 %) i gruppen placebo + ASA (RRR 11,1 %, 95 % CI av 2,4 %-19,1 %, $p=0,013$), primärt beroende på stor minskning av förekomst av stroke. Stroke inträffade hos 296 (7,8 %) patienter som fick klopido­grel + ASA och hos 408 (10,8 %) patienter som fick placebo + ASA (RRR 28,4 %, 95 % CI, 16,8 %-38,3 %, $p=0,00001$).

Pediatrisk population

I en dosupptrappningsstudie med 86 nyfödda eller spädbarn upp till 24 månaders ålder i riskzonen för trombos (PICOLO), utvärderades klopido­grel vid konsekutiva doser om 0,01, 0,1 och 0,2 mg/kg hos nyfödda och 0,15 mg/kg endast hos nyfödda. Dosen på 0,2 mg/kg uppnådde en hämning på i medel 49,3 % (5 μ M ADP-inducerad trombocyttaggregation) vilket var jämförbart med den då vuxna tar klopido­grel 75 mg/dag.

I en randomiserad, dubbelblind, parallellgrupps-studie (CLARINET), randomiserades 906 pediatrika patienter (nyfödda och spädbarn) med cyanotisk kongenital hjärtsjukdom lindrade med en systemisk till-pulmonell shunt att få klopido­grel 0,2 mg/kg ($n=467$) eller placebo ($n=439$) tillsammans med samtidig bakgrundsbehandling fram till tiden för kirurgi i andra stadiet. Medeltiden mellan shuntlindring och första administrering av studieläkemedel var 20 dagar. Ungefär 88 % av patienterna erhö­ll samtidigt ASA (från 1 till 23 mg/kg/dag). Det var ingen signifikant skillnad mellan grupperna i den första sammansatta endpointen död, shunt-trombos eller hjärtrelaterad intervention innan 120 dagars ålder efter en händelse ansedd som trombotisk (89 [19.1 %] för klopido­grelgruppen och 90 [20.5 %] för placebo­gruppen) (se avsnitt 4.2). Blödning var den mest frekvent rapporterade biverkningen i både klopido­grel- och placebo­grupperna, det var emellertid ingen signifikant skillnad i blödningshastighet mellan grupperna. I långtidsuppföljningen av säkerhet av den här studien fick 26 patienter som fortfarande hade shunt kvar vid ett års ålder klopido­grel upp till 18 månaders ålder. Inga nya säkerhetsaspekter noterades under den här långtidsuppföljningen.

CLARINET- och PICOLO-prövningarna utfördes med användande av en konstituerad lösning av klopido­grel. I en studie av relativ biotillgänglighet hos vuxna, uppvisade den konstituerade lösningen av klopido­grel en liknande absorptionsomfattning och något högre absorptionshastighet av den cirkulerande (inaktiva) huvudmetaboliten jämfört med den godkända tabletten.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter enkel och upprepade oral dosering om 75 mg/dag absorberas klopido­grel snabbt. Maximala plasmakoncentrationer av oförändrat klopido­grel (ungefär 2,2-2,5 ng/ml efter en enkel 75 mg oral dos) inträffade i medeltal ungefär 45 minuter efter dosering. Absorptionen är minst 50 %, baserad på i urinen utsöndrade klopido­grelmetaboliter.

Distribution

Klopidogrel och den cirkulerande (inaktiva) huvudmetaboliten binds reversibelt *in vitro* till humana plasmaproteiner (98 % respektive 94 %). Bindningen är ej mättnadsbar *in vitro* inom ett brett koncentrationsområde.

Metabolism

Klopidogrel metaboliseras extensivt i levern. *In vivo* och *in vitro* metaboliseras klopidogrel enligt två metabola huvudvägar: en medierad av esteraser vilken leder till hydrolys till dess inaktivakarboxylsyrederivat (85 % av cirkulerande metaboliter), och en medierad av multipla cytokrom P450. Klopidogrel metaboliseras först till en 2-oxo-klopidogrel intermediärmetabolit. Efterföljande metabolism av 2-oxo-klopidogrel intermediärmetaboliten resulterar i bildning av den aktiva metaboliten; ett thiol-derivat av klopidogrel. Den aktiva metaboliten bildas huvudsakligen av CYP2C19 med bidrag från flera andra CYP-enzym, inklusive CYP1A2, CYP2B6 och CYP3A4. Den aktiva thiol-metaboliten som har isolerats *in vitro*, binder snabbt och irreversibelt till trombocytreceptorer, därigenom hämmande trombocytaggregation.

$C_{\max}$ för den aktiva metaboliten är dubbelt så hög efter en singeldos på 300 mg klopidogrel (laddningsdos) som efter fyra dagar av 75 mg som underhållsdos. $C_{\max}$ inträffar ca 30 till 60 minuter efter dosering.

Elimination

Efter en oral dos av ^{14}C -märkt klopidogrel till människa utsöndrades ungefär 50 % i urinen och ungefär 46 % i faeces under loppet av ett 120-timmars intervall efter intag. Efter en enkel oraldos på 75 mg har klopidogrel en halveringstid på ca 6 timmar. Halveringstiden för elimination av den cirkulerande (inaktiva) huvudmetaboliten var 8 timmar efter enstaka doser och upprepad tillförsel.

Farmakogenetik

CYP2C19 är involverat i bildningen av både den aktiva metaboliten och 2-oxo-klopidogrel intermediärmetaboliten. Farmakokinetik och trombocythämmande effekt hos den aktiva metaboliten av klopidogrel, mätt genom *ex vivo* trombocytaggregationstester, skiljer sig med avseende på CYP2C19-genotyp.

CYP2C19*1-allelen korresponderar med fullt funktionell metabolism medan CYP2C19*2- och CYP2C19*3-allelerna korresponderar med icke-funktionell metabolism. CYP2C19*2- och CYP2C19*3-allelerna svarar för majoriteten av alleler kopplade till reducerad funktion hos kaukasiska (85 %) och asiatiska (99 %) långsamma metaboliserare. Andra alleler förknippade med frånvaro av eller minskad metabolism är mindre frekventa och inkluderar CYP2C19*4, *5, *6, *7, och *8. En person som är en långsam metaboliserare har två alleler som ger avsaknad av funktion som definierat ovan. Publicerade frekvenser för genotyperna långsamma CYP2C19-metaboliserare är ungefär 2 % hos kaukasier, 4 % hos svarta och 14 % hos kineser. Tester finns tillgängliga för bestämning av en patients CYP2C19-genotyp.

En cross-over studie med 40 friska individer, 10 av varje av de fyra CYP2C19 metabolismgrupperna (ultrarapida, extensiva, intermediära och långsamma), utvärderade farmakokinetik och trombocythämmande svar vid användning av 300 mg följt av 75 mg/dag och 600 mg följt av 150 mg/dag, alla i totalt 5 dagar (steady-state). Ingen påtaglig skillnad i exponering av aktiv metabolit och medelvärde för trombocytaggregationshämmning observerades mellan ultrarapida, extensiva och intermediära metaboliserare. Hos långsamma metaboliserare minskade exponeringen för aktiv metabolit med 63-71 % jämfört med extensiva metaboliserare. Efter 300 mg/75 mg dosregimen minskade trombocythämmande svaret hos långsamma metaboliserare med medelvärde för

trombocyttaggregationshämmning (5 μ M ADP) på 24 % (24 timmar) och 37 % (Dag 5) jämfört med medelvärde för trombocyttaggregationshämmning på 39 % (24 timmar) och 58 % (dag 5) hos extensiva metaboliserare och 37 % (24 timmar) och 60 % (dag 5) hos intermediära metaboliserare. När långsamma metaboliserare fick 600 mg/150 mg regimen var exponeringen för aktiv metabolit större än med 300 mg/75 mg regimen. Medelvärde för trombocyttaggregationshämmning var dessutom 32 % (24 timmar) och 58 % (dag 5), vilket var större än hos långsamma metaboliserare som fick 300 mg/75 mg regimen och var liknande övriga CYP2C19 metabolismgrupper som fick 300 mg/75 mg regimen. En lämplig dosregim för denna patientpopulation har inte fastställts i kliniska studier.

I linje med ovan resultat har metaanalyser av 6 studier med 335 klopido­grelbehandlade individer vid steady-state visat att exponering för aktiv metabolit minskade med 28 % för intermediära metaboliserare och 72 % för långsamma metaboliserare medan trombocyttaggregationshämmning (5 μ M ADP) minskade med skillnader i medelvärde för trombocyttaggregationshämmning på 5,9 % respektive 21,4 % jämfört med extensiva metaboliserare.

Den kliniska betydelsen av CYP2C19 genotyp hos patienter som behandlas med klopido­grel har inte utvärderats i prospektiva, randomiserade, kontrollerade prövningar. Det har gjorts flertalet retrospektiva analyser, dock på att utvärdera denna effekt i patienter behandlade med klopido­grel för vilka det finns genotypningsresultat: CURE (n=2721), CHARISMA (n=2428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1477), ACTIVE-A (n=601) samt ett antal publicerade kohortstudier.

I TRITON-TIMI 38 och 3 av kohortstudierna (Collet, Sibbing, Giusti) hade den sammanlagda gruppen av patienter med antingen intermediär eller långsam metabolismstatus en högre frekvens av kardiovaskulära händelser (död, hjärtinfarkt och stroke) eller stent-trombos jämfört med extensiva metaboliserare.

I CHARISMA och en kohortstudie (Simon) observerades en ökad händelsefrekvens endast hos långsamma metaboliserare jämfört med extensiva metaboliserare.

I CURE, CLARITY, ACTIVE-A och en kohortstudie (Trenk) observerades ingen ökning i händelsefrekvens baserat på metabolismstatus.

Ingen av dess analyser var av en tillräcklig storlek för att upptäcka skillnader i utfall hos långsamma metaboliserare.

Särskilda patientgrupper

Farmakokinetiken hos klopido­grels aktiva metabolit är inte känd i dessa särskilda patientgrupper.

Nedsatt njurfunktion

Efter upprepade doser av 75 mg klopido­grel per dag hos försökspersoner med svår njursjukdom (kreatininclearance från 5-15 ml/min) var hämning av ADP-inducerad trombocyttaggregation lägre (25 %) än den som observerades hos friska försökspersoner, ökning av blödningstiden var dock densamma som den som observerats hos friska försökspersoner som fick 75 mg klopido­grel/dag. Dessutom var den kliniska toleransen god hos samtliga patienter.

Nedsatt leverfunktion

Efter upprepade doser av 75 mg klopido­grel per dag i 10 dagar hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion, var hämningen av ADP-inducerad trombocyttaggregation liknande som den som

observerats hos friska individer. Medelförlängningen av blödningstid var också likartad i de två grupperna.

Ras

Prevalensen av CYP2C19 alleler som resulterar i intermediär och långsam metabolism skiljer sig beroende på ras/etnicitet (se Farmakogenetik). Från litteraturen finns begränsade data hos asiatiska populationer tillgängliga för att utvärdera den kliniska betydelsen av genotypning av denna CYP för utfall av kliniska händelser.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I icke-kliniska studier på råttor och babian sågs främst leverförändringar. Dessa effekter noterades vid doser motsvarande minst 25 gånger exponeringen hos människa vid den kliniska doseringen 75 mg/dag och var en följd av påverkan på levermetaboliserande enzymer. Klopido­grel i terapeutisk dos gav ingen effekt på levermetaboliserande enzym.

Mycket höga doser av klopido­grel orsakade även en uttalad försämring av gastrointestinal tolerans (gastrit, frätskador och/eller kräkningar) hos råttor och babian.

Inga tecken på carcinogen effekt rapporterades vid administrering av klopido­grel under 78 veckor till möss och 104 veckor till råttor i doser upp till 77 mg/kg per dag (motsvarande åtminstone 25 gånger den exponering som ses hos människa vid den kliniska dosen 75 mg/dag).

Klopido­grel har undersökts i en rad genotoxiska studier in vitro och in vivo, och inte uppvisat någon genotoxisk aktivitet.

Klopido­grel hade inte någon inverkan på fertiliteten hos han- eller honråttor och var inte teratogent i råttor eller kaniner. En viss fördröjning i utvecklingen av avkomman sågs i studier där klopido­grel administrerats till lakterande råttor. Specifika farmakokinetiska studier som utförts med radioaktivt märkt klopido­grel har visat att modersubstansen eller dess metaboliter utsöndras i modersmjölk. Som en följd av detta, kan en direkt effekt (viss toxicitet), eller en indirekt effekt (mindre välsmakande) inte uteslutas.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Mannitol (E421)

Lågsubstituerad hydroxipropylcellulosa

Mikrokristallin cellulosa

Krospovidon

Hydrerad ricinolja

Tablettdragering:

Hypromellos (E464)

Titandioxid (E171)

Etylcellulosa

Triacetin (E1518)

Röd järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

Blisterkartor

3 år

HDPE-burk

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackning med Alu/Alu innehållande 7, 14, 28, 30, 50, 84, 90 och 100 tabletter.

Vit ogenomskinlig HDPE-burk med vit ogenomskinlig polypropenförslutning med silikagelförpackning innehållande 500 och 1000 tabletter endast för sjukhusförpackningar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruction

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Amarox Pharma B.V.
Rouboslaan 32
2252 TR Voorschoten
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

61090

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2023-06-20

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-06-20