

1 LEGEMIDLETS NAVN

Clopidogrel Accord 75 mg tabletter, filmdrasjerte

2 KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 75 mg klopidogrel (som hydrogensulfat)

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 67,6 mg laktose og 7,5 mg hydrogenert lakserolje

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3 LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjert tablett

Rosa, runde, bikonvekse, filmdrasjerte tabletter, umerkede på begge sider.

4 KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Sekundærprofylakse av aterotrombotiske hendelser

Clopidogrel Accord er indisert hos:

- Voksne pasienter som lider av hjerteinfarkt (fra noen for dager til under 35 dager), hjerneinfarkt (fra 7 dager til under 6 måneder) eller fastslått perifer arteriesykdom.
- Voksne pasienter som lider av akutt koronarsyndrom:
 - Akutt koronarsyndrom uten elevasjon av ST-segment (ustabilt angina eller hjerteinfarkt uten Q-bølge), herunder pasienter som gjennomgår en stentplassering etter perkutan koronar intervensjon, i kombinasjon med acetylsalisylsyre (ASA).
 - Akutt hjerteinfarkt med elevasjon av ST-segment, i kombinasjon med ASA til pasienter med perkutan koronar intervensjon (inkludert pasienter med innlagt stent) eller pasienter med behov for medisinsk trombolytisk behandling/behandling med fibrinolytika.

Hos pasienter med moderat til høy-risiko transitorisk iskemisk anfall (TIA) eller mindre hjerneinfarkt
Klopidogrel i kombinasjon med ASA er indisert hos:

- Voksne pasienter med moderat til høy-risiko TIA (ABCD2¹ score ≥ 4) eller mindre hjerneinfarkt (NIHSS² ≤ 3) innen 24 timer etter enten TIA eller hjerneinfarkt hendelsen.

Forebygging av aterotrombotiske og tromboemboliske hendelser i arteriell fibrillering

Hos voksne pasienter med atrieflimmer som har minst én risikofaktor for vaskulære hendelser, ikke er egnet for behandling med vitamin K-antagonister (VKA) og som har lav blødningsrisiko, er klopidogrel indisert i kombinasjon med ASA til forebygging av aterotrombotiske og tromboemboliske hendelser, herunder slag.

Se pkt. 5.1 for mer informasjon.

¹ Alder, blodtrykk, kliniske funn, varighet og diabetes mellitus diagnose

² National Institutes of Health Stroke Scale

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

- Voksne og eldre

Clopidogrel Accord skal gis som en daglig engangsdose på 75 mg.

Hos pasienter som lider av akutt koronarsyndrom:

- Akutt koronarsyndrom uten elevasjon av ST-segment (ustabilt angina eller hjerteinfarkt uten Q-bølge): klopidogrelbehandling skal innledes med en enkel 300 mg eller 600 mg initialdose. En initialdose på 600 mg kan vurderes hos pasienter < 75 år når perkutan koronar intervensjon er påtenkt (se pkt. 4.4). Behandling med klopidogrel bør fortsettes med 75 mg én gang daglig (med acetylsalicylsyre (ASA) 75–325 mg daglig). Siden høyere doser med ASA er forbundet med høyere blødningsrisiko, anbefales det at dosen med ASA er maksimalt 100 mg. Den optimale behandlingsvarigheten er ikke formelt fastslått. Data fra kliniske studier støtter bruk i opptil 12 måneder, og optimale fordeler ble observert etter 3 måneder (se pkt. 5.1).
- Akutt hjerteinfarkt med elevasjon av ST-segment: hos pasienter med behov for medisinsk trombolytisk behandling/behandling med fibrinolytika bør klopidogrel gis som en daglig enkeltdose på 75 mg innledet med en 300 mg initialdose i kombinasjon med ASA og med eller uten trombolytika. For medisinsk behandlede pasienter over 75 år skal klopidogrel innledes uten en initialdose. Kombinasjonsbehandling skal startes så tidlig som mulig etter forekomst av symptomer, og fortsettes i minst fire uker. Fordelene med kombinert klopidogrel og ASA utover fire uker er ikke undersøkt i denne sammenhengen (se pkt. 5.1).
- Når perkutan koronar intervensjon (PCI) er påtenkt:
 - Klopidogrel bør innledes med en startdose på 600 mg hos pasienter med primær PCI og hos pasienter med PCI mer enn 24 timer etter å ha fått behandling med fibrinolytika. Hos pasienter ≥ 75 år bør startdose på 600 mg administreres med forsiktighet (se pkt. 4.4).
 - En startdose med 300 mg klopidogrel gis til pasienter med PCI innen 24 timer etter at de har fått behandling med fibrinolytika.

Behandling med klopidogrel bør fortsette med 75 mg én gang daglig sammen med ASA 75 mg – 100 mg daglig. Kombinasjonsterapi bør startes så tidlig som mulig etter symptomstart og fortsette i opptil 12 måneder (se pkt. 5.1).

Voksne pasienter med moderat til høy-risiko TIA eller mindre hjerneinfarkt:

Voksne pasienter med moderat til høy-risiko TIA (ABCD2 score ≥ 4) eller mindre hjerneinfarkt (NIHSS ≤ 3) bør få en initialdose med klopidogrel 300 mg etterfulgt av klopidogrel 75 mg en gang daglig og ASA (75 mg-100 mg en gang daglig). Behandling med klopidogrel og ASA bør startes innen 24 timer etter hendelsen og opprettholdes i 21 dager etterfulgt av enkel platehemmende behandling.

Hos pasienter med atrieflimmer skal klopidogrel gis som en daglig enkeltdose på 75 mg. ASA (75-100 mg daglig) skal innledes og fortsettes i kombinasjon med klopidogrel (se pkt. 5.1).

Hvis en dose blir bortglemt:

- Innen maks. 12 timer etter det normale planlagte tidspunktet: pasienter skal ta dosen øyeblikkelig og deretter ta neste dose til normal tid.
- I mer enn 12 timer: pasienter skal ta neste dose til normal tid, og skal ikke ta en dobbel dose.

Spesielle populasjoner

- Eldre pasienter

Akutt koronarsyndrom uten ST-segmentelevasjon (ustabil angina eller hjerteinfarkt uten Q-takk):

- En startdose på 600 mg kan vurderes hos pasienter < 75 år når perkutan koronar intervensjon er påtenkt (se pkt. 4.4).

Akutt hjerteinfarkt med ST-segmentelevasjon:

- Hos pasienter med behov for medisinsk trombolytisk behandling/behandling med fibrinolytika: Hos pasienter eldre enn 75 år bør klopido­grelbehandling innledes uten startdose.

Hos pasienter med primær PCI og hos pasienter med PCI mer enn 24 timer etter å ha fått behandling med fibrinolytika:

- Hos pasienter ≥ 75 år bør en startdose på 600 mg administreres med forsiktighet (se pkt. 4.4).
- Pediatrisk populasjon
Clopidogrel Accord skal ikke brukes til barn på grunn av bekymringer vedrørende effekten (se pkt. 5.1).
- Nedsatt nyrefunksjon
Terapeutisk erfaring er begrenset hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4).
- Nedsatt leverfunksjon
Terapeutisk erfaring er begrenset hos pasienter med moderat leversykdom som kan ha blødningdiatese (se pkt. 4.4).

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

Kan tas med eller uten mat.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Kraftig nedsatt leverfunksjon.
- Aktiv patologisk blødning, for eksempel magesår eller intrakraniell blødning.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Blødning og hematologiske sykdommer

På grunn av risikoen for blødninger og hematologiske bivirkninger, skal blodtelling og/eller annen egnet testing straks vurderes når det oppstår kliniske symptomer som tyder på blødning under behandlingen (se pkt. 4.8). I likhet med andre blodplatehemmende midler skal klopido­grel brukes med forsiktighet hos pasienter som kan ha økt blødningsrisiko grunnet traume, kirurgi og andre patologiske forhold, og hos pasienter som får behandling med ASA, heparin, glykoprotein, IIb/IIIa-hemmere eller andre ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (herunder Cox-2-hemmere), eller selektive serotonin reopptakshemmere (SSRI), eller sterke CYP2C19-induktorer eller andre legemidler som er forbundet med blødningsrisiko som pentoksyfyllin (se pkt. 4.5). På grunn av økt risiko for blødning anbefales ikke trippel platehemming (klopido­grel + ASA + dipyridamol) for sekundær forebygging av slag hos pasienter med akutt ikke-kardioembolisk iskemisk slag eller TIA (se pkt. 4.5 og pkt. 4.8). Pasienter skal observeres nøye for tegn på blødning, herunder okkult blødning, spesielt under de første behandlingsukene og/etter invasive kardiale prosedyrer eller kirurgiske inngrep. Samtidig administrasjon av klopido­grel og orale antikoagulantia er ikke anbefalt, siden det kan øke styrken av blødningene (se pkt. 4.5).

Hvis en pasient skal gjennomgå elektiv kirurgi og blodplatehemmende effekt ikke ønskes for øyeblikket, skal klopido­grel seponeres 7 dager før inngrepet. Pasienter skal fortelle leger og tannleger at de tar klopido­grel før det planlegges kirurgi og før de tar nye legemidler. Klopido­grel forlenger blødningstiden og skal brukes med forsiktighet hos pasienter som har lesjoner med tendens til blødninger (spesielt gastrointestinale og intraokulære).

Pasienter skal underrettes om at det kan ta lengre enn normalt å stanse blødningen når de tar klopido­grel (alene eller i kombinasjon med ASA), og at de skal rapportere unormale blødninger (sted eller varighet) til legen.

Bruk av initialdose på 600 mg klopido­grel er ikke anbefalt til pasienter som er ≥ 75 år med akutt koronarsyndrom uten ST-segmente­le­vasjon på grunn av økt blødningsrisiko.

På grunn av begrensede kliniske data hos pasienter ≥ 75 år med STEMI PCI og økt blødningsrisiko, bør en startdose på 600 mg klopido­grel kun vurderes etter at legen har foretatt en individuell vurdering av pasientens blødningsrisiko.

Trombotisk trombocytopen purpura (TTP)

Trombotisk trombocytopen purpura (TTP) er rapportert svært sjelden etter bruk av klopido­grel, iblant etter kort eksponering. Det karakteriseres av trombocytopeni og mikroangiopatisk hemolytisk anemi, forbundet med enten nevrologiske funn, renal dysfunksjon eller feber. TTP er en potensielt fatal sykdom som krever øyeblikkelig behandling, herunder plasmaferese.

Ervervet hemofili

Ervervet hemofili er rapportert etter bruk av klopido­grel. I tilfeller med isolert, aktivert partiell tromboplastintid (aPTT), skal forlengelse med eller uten blødning overveies. Pasienter som har fått bekreftet diagnosen ervervet hemofili skal håndteres og behandles av spesialister, og klopido­grel skal seponeres.

Nylig gjennomgått hjerneinfarkt

- *Oppstart av behandling*
 - Hos pasienter med akutte mindre hjerneinfarkt eller moderat til høy-risiko TIA bør dobbel platehemmende behandling (klopido­grel og ASA) startes innen 24 timer etter hendelsens start.
 - Det finnes ingen data for nytte-risiko vurdering av kortvarig dobbel platehemmende behandling hos pasienter med akutte mindre hjerneinfarkt eller moderat til høy-risiko TIA, som tidligere har hatt intrakraniell blødning (ikke-traumatisk).
 - Hos pasienter med mer alvorlige hjerneinfarkt bør klopido­grel som monoterapi startes først etter at det har gått 7 dager fra hendelsen.
- *Pasienter med mer alvorlige hjerneinfarkt (NIHSS > 4)*

På grunn av manglende data, anbefales ikke bruk av dobbel platehemmende behandling (se pkt. 4.1).
- *Pasienter med nylige mindre hjerneinfarkt eller moderat til høy-risiko TIA der inngrep er indisert eller planlagt*

Det finnes ingen data til å støtte bruken av dobbel platehemmende behandling hos pasienter der behandling med carotis endarterektomi eller intravaskulær trombektomi er indisert, eller hos pasienter med planlagt trombolyse eller antikoagulerende behandling. Dobbelt platehemmende behandling anbefales ikke i disse tilfellene.

Cytokrom P450 2C19 (CYP2C19)

Farmakogenetikk: Hos pasienter som metaboliserer CYP2C19 dårlig, danner klopido­grel ved anbefalte doser mindre av den aktive klopido­grelmetabolitten, og har mindre effekt på blodplatefunksjonen. Det finnes tester for å identifisere en pasients CYP2C19-genotype.

Siden klopido­grel metaboliseres til dens aktive metabolitt delvis av CYP2C19, forventes det at bruk av legemidler som hemmer aktiviteten til dette enzymet fører til reduserte legemiddelnivåer av den aktive klopido­grelmetabolitten. Den kliniske relevansen av denne interaksjonen er ukjent. Som et forebyggende tiltak bør samtidig bruk av sterke eller moderate CYP2C19-hemmere frarådes (se pkt. 4.5) (for en liste over CYP2C19-hemmere, se også pkt. 5.2).

Bruk av legemidler som induserer aktiviteten til CYP2C19 forventes å gi økt nivå av den aktive metabolitten av klopido­grel og kan gi økt risiko for blødning. Som forsiktighetsregel skal samtidig bruk av sterke CYP2C19-induktorer frarådes (se pkt. 4.5).

CYP2C8-substrater

Det må utvises forsiktighet hos pasienter som behandles samtidig med klopido­grel og CYP2C8

substrater (se pkt. 4.5).

Kryssreaksjoner blant tienopyridiner

Pasientene bør evalueres for anamnese for overfølsomhet overfor tienopyridiner (for eksempel klopido­grel, tiklopidin, prasugrel) ettersom det er meldt om allergiske kryssreaksjoner mellom tienopyridiner (se pkt. 4.8). Tienopyridiner kan forårsake milde til alvorlige allergiske reaksjoner, for eksempel utslett, angioødem eller hematologiske kryssreaksjoner, for eksempel trombocytopeni og nøytropeni. Pasienter som har utviklet en tidligere allergisk reaksjon og/eller hematologisk reaksjon overfor ett tienopyrinid, kan ha økt risiko for å utvikle den samme eller en annen reaksjon overfor et annet tienopyridin. Det anbefales å overvåke pasienter med en kjent allergi mot tienopyridiner for tegn på overfølsomhet.

Nedsatt nyrefunksjon

Terapeutisk erfaring med klopido­grel er begrenset hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Klopido­grel skal derfor brukes med forsiktighet hos disse pasientene (se pkt. 4.2).

Nedsatt leverfunksjon

Terapeutisk erfaring er begrenset hos pasienter med moderat leversykdom som kan ha blødningdiatese (se pkt. 4.4). Klopido­grel skal derfor brukes med forsiktighet i denne populasjonen (se pkt. 4.2).

Hjelpestoffer

Clopidogrel Accord inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose-malabsorpsjon, bør ikke bruke dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder hydrogenert lakserolje som kan føre til mageproblemer og diaré.

4.5 Interaksjoner med andre legemidler og andre former for interaksjon

Legemidler som kan øke risikoen for blødninger: Det er økt risiko for blødning på grunn av potensiell additiv effekt. Samtidig bruk av legemidler som er forbundet med blødningsrisiko bør gjøres med forsiktighet (se pkt. 4.4).

Orale antikoagulantia: Samtidig administrasjon av klopido­grel og orale antikoagulantia er ikke anbefalt, siden det kan øke styrken av blødningene (se pkt. 4.4). Selv om administrasjon av klopido­grel 75 mg/døgn ikke modifiserte farmakokinetikken til S-warfarin eller internasjonal normalisert ratio (INR) hos pasienter som fikk langvarig warfarinbehandling, øker samtidig administrasjon av klopido­grel og warfarin risikoen for blødninger grunnet uavhengige effekter på hemostase.

Glykoprotein IIb/IIIa-hemmere: Klopido­grel skal brukes med forsiktighet hos pasienter som får samtidig glykoprotein IIb/IIIa-hemmere (se pkt. 4.4).

Acetylsalisylsyre (ASA): ASA modifiserte ikke den klopido­grelmedierte hemmingen av ADP-indusert blodplateaggregasjon, men klopido­grel forsterket effekten av ASA på kollagenindusert blodplateaggregasjon. Samtidig administrasjon av 500 mg ASA to ganger daglig i én dag økte imidlertid ikke forlengelsen av blødningstiden induert av klopido­grelinntak. En farmakodynamisk interaksjon mellom klopido­grel og acetylsalisylsyre er mulig, hvilket kan føre til økt risiko for blødning. Samtidig bruk skal derfor utføres med forsiktighet (se pkt. 4.4). Klopido­grel og ASA er imidlertid administrert sammen i opptil ett år (se pkt. 5.1).

Heparin: I en klinisk studie utført på friske forsøkspersoner gjorde ikke bruk av klopido­grel det nødvendig å modifisere heparindosen, og det endret heller ikke heparinets effekt på koagulasjon. Samtidig administrasjon av heparin hadde ingen effekt på hemmingen av blodplateaggregasjon induert av klopido­grel. En farmakodynamisk interaksjon mellom klopido­grel og heparin er mulig, hvilket kan føre til økt risiko for blødning. Samtidig bruk skal derfor utføres med forsiktighet (se pkt. 4.4).

Trombolytisk middel: Sikkerheten ved samtidig administrasjon av klopido­grel, fibrin- eller ikke-fibrin-spesifikke trombolytika og hepariner ble vurdert hos pasienter med akutt hjerteinfarkt. Forekomsten av klinisk signifikant blødning var lik den observert når trombolytika og heparin am­dministreres samtidig med ASA (se pkt. 4.8)

NSAIDer: I en klinisk studie utført på friske forsøkspersoner, økte samtidig administrasjon av klopido­grel og naproxen okkult gastrointestinalt blodtap. Grunnet mangelen på interaksjonsstudier med andre NSAIDer er det for øyeblikket uklart om risikoen for gastrointestinale blødning er høyere med NSAIDer. NSAIDer, herunder Cox-2-hemmere og klopido­grel skal derfor administreres samtidig med forsiktighet (se pkt. 4.4).

SSRIer: Siden SSRIer påvirker trombocyt­ta­ktiv­ering og øker risikoen for blødning, bør samtidig administrasjon av SSRIer med klopido­grel skje med forsiktighet.

Annen samtidig behandling:

CYP2C19-induktorer

Da klopido­grel blir omdannet til sin aktive metabo­litt delvis av CYP2C19, kan det forventes at bruk av legemidler som inducerer aktiviteten til dette enzy­met resulterer i økt nivå av den aktive metabo­litten av klopido­grel.

Rifampicin er en sterk CYP2C19-induktor, noe som resulterer i både økt nivå av den aktive metabo­litten av klopido­grel og blodplatehemming, som kan gi økt risiko for blødning. Som forsiktighetsregel skal samtidig bruk av sterke CYP2C19-induktorer frarådes (se pkt. 4.4).

CYP2C19-inhibitorer

Siden klopido­grel metabo­liseres til dens aktive metabo­litt delvis av CYP2C19, forventes det at bruk av legemidler som hemmer aktiviteten til dette enzy­met fører til reduserte legemiddel­nivåer av den aktive klopido­grelmetabo­litten. Den kliniske relevansen av denne interaksjonen er ukjent. Som et forebyggende tiltak bør samtidig bruk av sterke eller moderate CYP2C19-hemmere frarådes (se pkt. 4.4 og 5.2).

Legemidler som er sterke eller moderate CYP2C19-hemmere inkluderer for eksempel omeprazol og esomeprazol, fluvoksamin, fluoksetin, moklobemid, vorikonazol, flukonazol, tiklopidin, karbamazepin, og lefavirenz.

Protonpumpehemmere (PPI):

Omeprazol 80 mg administ­rert én gang daglig enten samtidig med klopido­grel eller med 12 timers mellom administrasjonene av de to legemidlene reduserte eksponeringen av den aktive metabo­litten med 45 % (initialdose) og 40 % (vedlikeholdsdose). Reduksjonen ble forbundet med en 39 % (initialdose) og 21 % (vedlikeholdsdose) reduksjon av hemmingen av blodplateaggregasjon. Esomeprazol forventes å gi en lignende interaksjon med klopido­grel.

Inkonsekvente data om kliniske effekter av denne farmakokinetiske (PK)/farmakodynamiske (PD) interaksjonen når det gjelder viktige kardiovaskulære hendelser er rapportert fra både observasjonsstudier og kliniske studier. Som en forsiktighetsregel skal samtidig bruk av omeprazol eller esomeprazol frarådes (se pkt. 4.4).

Mindre markerte reduksjoner av metabo­litt­eksponering er observert med pantoprazol eller lanoprazol.

Plasmakonsentrasjonene av den aktive metabo­litten ble 20 % redusert (initialdose) og 14 % redusert (vedlikeholdsdose) under samtidig behandling med pantoprazol 80 mg én gang daglig. Dette ble forbundet med en reduksjon av gjennomsnittlig hemming av blodplateaggregasjon på henholdsvis 15 % og 11 %. Disse resultatene indikerer at klopido­grel kan administreres med pantoprazol.

Det finnes ingen holdepunkter for at andre legemidler som reduserer magesyre, for eksempel H2-blokkere eller antacider forstyrrer den blodplatehemmende effekten til klopido­grel.

Boostret antiretroviral terapi (ART): hiv-pasienter behandlet med boostret antiretroviral terapi (ART) har høy-risiko for vaskulære hendelser.

En signifikant redusert blodplatehemming er observert hos hiv-pasienter behandlet med ritonavir- eller kobicistat-boostret ART. Selv om den kliniske relevansen til disse funnene er usikre, har det vært spontane rapporter om hiv-infiserte pasienter behandlet med ritonavir-boostet ART, som har opplevd nye okklusive hendelser etter re-vaskularisering eller som har fått trombotiske hendelser under et behandlingsforløp der klopido­grel igangsettes med høyere dose i starten. Gjennomsnittlig platehemming kan reduseres ved samtidig bruk av klopido­grel og ritonavir. Samtidig bruk av klopido­grel og boostret ART bør derfor frarådes.

Andre legemidler: En rekke andre kliniske studier er utført med klopido­grel og andre samtidige legemidler for å undersøke potensialet for farmakodynamiske og farmakokinetiske interaksjoner. Ingen klinisk signifikante farmakodynamiske interaksjoner ble observert når klopido­grel ble administrert samtidig med atenolol, nifedipin eller både atenolol og nifedipin. I tillegg ble den farmakodynamiske aktiviteten til klopido­grel ikke signifikant påvirket av den samtidige administrasjonen av fenobarbital eller østrogen.

Farmakokinetikken til digoksin eller teofyllin ble ikke modifisert av den samtidige administrasjonen av klopido­grel. Antacider modifiserte ikke utstrekningen av klopido­grelabsorpsjon.

Data fra CAPRIE-studien indikerer at fenytoin og tolbutamid som metaboliseres av CYP2C9 kan trygt administreres samtidig med klopido­grel.

Legemidler som er CYP2C8 substrater: Klopido­grel har vist seg å øke eksponeringen for repaglinid hos friske frivillige. *In vitro* studier har vist at økningen i repaglinid-eksponering skyldes at klopido­grels glukuroniderte metabolitt hemmer CYP2C8. På grunn av risikoen for økte plasmakonsentrasjoner, bør samtidig behandling med klopido­grel og legemidler som primært metaboliseres av CYP2C8 (f.eks. repaglinid, paklitaksel) gjøres med forsiktighet (se pkt. 4.4).

Med unntak av den spesifikke informasjonen om legemiddelinteraksjon beskrevet ovenfor, er det ikke utført interaksjonsstudier med klopido­grel og noen legemidler som ofte administreres til pasienter med aterotrombotisk sykdom. Pasienter som innlemmes i kliniske studier med klopido­grel fikk imidlertid en rekke samtidige legemidler, herunder diuretika, betablokkere, ACEI, kalsiumantagonister, kolesterolsenkende legemidler, koronare vasodilatatorer, antidiabetika (herunder insulin), antiepileptika og GPIIb/IIIa-antagonister.

Som med andre orale P2Y₁₂-hemmere, kan administrering samtidig med opioide agonister forsinke og redusere absorpsjonen av klopido­grel, muligens pga. forsinket gastrisk tømming. Den kliniske relevansen er ukjent. Vurder bruk av parenterale platehemmere hos pasienter med akutt koronarsykdom som har behov for samtidig bruk av morfin eller andre opioide agonister.

Rosuvastatin: Det er vist at klopido­grel øker rosuvastatineksponering hos pasienter to ganger (AUC) og 1,3 ganger (C_{maks}) etter administrering av en 300 mg dose med klopido­grel, og 1,4 ganger (AUC) uten effekt på C_{maks} etter gjentagende administrering av en 75 mg dose med klopido­grel.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Siden det ikke foreligger kliniske data om eksponering for klopido­grel under graviditet, bør man som en forholdsregel unngå å bruke klopido­grel under graviditet.

Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på svangerskapsforløp, embryo-/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se pkt. 5.3).

Amming

Det er ikke kjent om klopido­grel skilles ut i brystmelk. Studier av dyr har vist utskillelse av klopido­grel i brystmelk. Som en forholdsregel bør man ikke fortsette å amme under behandling med Clopidogrel Accord.

Fertilitet

Clopidogrel Accord er ikke påvist å endre fertilitet i dyrestudier.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Clopidogrel Accord har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Clopidogrel Accord er evaluert for sikkerhet hos over 44 000 pasienter som har deltatt i kliniske studier, herunder over 12 000 pasienter som er behandlet i ett år eller mer. Totalt ble klopido­grel 75 mg/døgn sammenlignet med ASA 325 mg/døgn i CAPRIE uavhengig av alder, kjønn og rase. De klinisk relevante bivirkningene observert i studiene CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT og ACTIVE-A er diskutert nedenfor. I tillegg til erfaring fra kliniske studier, er bivirkninger spontant rapportert.

Blødning er den vanligste bivirkningen, rapportert både i kliniske studier og i erfaring etter markedsføring, der det oftest ble rapportert i den første måneden av behandlingen.

I CAPRIE, hos pasienter behandlet med enten klopido­grel eller ASA, var den totale forekomsten av blødninger 9,3 %. Forekomsten av alvorlige tilfeller var lik for klopido­grel og ASA.

I CURE var det ingen høy grad av store blødninger med klopido­grel og ASA innen 7 dager etter koronar bypasskirurgi hos pasienter som seponerte behandlingen i over fem dager før kirurgi. Hos pasienter som holdt behandlingen gående frem til innen fem dager før bypasskirurgi, var hendelsesfrekvensen 9,6 % for klopido­grel pluss ASA, og 6,3 % for placebo pluss ASA.

I CLARITY var det en total økning av blødning i gruppen med klopido­grel pluss ASA kontra gruppen med placebo pluss ASA. Forekomsten av store blødninger var lik i begge grupper. Dette var konsekvent på tvers av undergrupper med pasienter definert av egenskaper ved baseline og typen fibrinolytisk behandling eller heparinbehandling.

I COMMIT var den totale frekvensen av ikke-cerebral stor blødning eller cerebral blødning lav, og lik i begge grupper.

I ACTIVE-A var frekvensen av stor blødning høyere i gruppen med klopido­grel + ASA enn i gruppen med placebo + ASA (6,7 % kontra 4,3 %). Stor blødning hadde hovedsakelig ekstrakranielt opphav i begge grupper (5,3 % i gruppen med klopido­grel + ASA ; 3,5 % i gruppen med placebo +ASA), hovedsakelig fra den gastrointestinale kanalen (3,5 % kontra 1,8 %). Det var en høy grad av intrakraniell blødning i gruppen med klopido­grel + ASA-behandling sammenlignet med gruppen med placebo + ASA (henholdsvis 1,4 % kontra 0,8 %). Det var ingen statistisk signifikant forskjell i frekvensene av fatal blødning (1,1 % i gruppen med klopido­grel + ASA og 0,7 % i gruppen med placebo +ASA) og hjerneblødning (henholdsvis 0,8 % og 0,6 %) mellom gruppene.

I TARDIS hadde pasienter med nylig iskemisk slag som fikk intensiv blodplatehemmende behandling med tre legemidler (ASA + klopido­grel + dipyridamol), flere blødninger og blødninger av større alvorlighetsgrad sammenlignet med enten klopido­grel alene eller med kombinert ASA og dipyridamol (justert vanlig OR 2,54; 95 % KI 2,05-3,16; $p < 0,0001$).

Tabell over bivirkninger

Bivirkninger som oppsto under kliniske studier eller ble spontant rapportert, presenteres i tabellen

nedenfor. Frekvensene defineres ved bruk av følgende konvensjon: Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver organklasse er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Organklasse	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne, ikke kjent*
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Trombocytopeni, leukopeni, eosinofili	Neutropeni, herunder alvorlig nøytropeni	Trombotisk trombocytopen purpura (TTP) (se pkt. 4.4), aplastisk anemi, pancytopeni, agranulocytose, alvorlig trombocytopeni, ervervet hemofili A, granulocytopeni, anemi
Hjertesykdommer				Kounis syndrom (vasospastisk allergisk angina/allergisk hjerteinfarkt) i sammenheng med hypersensitivitet mot klopido-rel*
Forstyrrelser i immunsystemet				Serumsykdom, anafylaktoide reaksjoner, kryssreaktivt overfølsomhet overfor legemidlet blant tienopyridiner (for eksempel tiklopidin, prasugrel) (se pkt. 4.4)*, autoimmunt insulinsyndrom, som kan føre til alvorlig hypoglykemi, spesielt hos pasienter med HLA DRA4-subtype (hyppigere i den japanske befolkningen)*
Psykiatriske lidelser				Hallusinasjoner, forvirring
Nevrologiske sykdommer		Intrakraniell blødning (enkelte tilfeller rapportert med fatalt utfall), hodepine, parestesi, svimmelhet		Smaksforstyrrelser, ageusi

Organklasse	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne, ikke kjent*
Øyesykdommer		Øyeblikning (konjunktival, okulær, retinal)		
Sykdommer i øre og labyrint			Vertigo	
Karsykdommer	Hematom			Alvorlig blødning, blødning i operasjonssår, vaskulitt, hypotensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Epistakse			Blødning i luftveiene (hemoptyse, blødning i lungene), bronkospasme, interstitiell pneumonitt, eosinofil pneumoni
Gastrointestinale sykdommer	Gastrointestinal blødning, diaré, magesmerter, dyspepsi	Magesår og duodenalsår, gastritt, oppkast, kvalme, forstoppelse, flatulens	Retroperitoneal blødning	Fatale tilfeller av gastrointestinal og retroperitoneal blødning, pankreatitt, kolitt (herunder ulcerøs eller lymfocytisk kolitt), stomatitt
Sykdommer i lever og galleveier				Akutt leversvikt, hepatitt, unormal test av leverfunksjon
Hud- og underhudssykdommer	Blåmerker	Utslett, pruritus, blødning i huden (purpura)		Bulløs dermatitt (toksisk epidermisk nekrolyse, Stevens Johnsons syndrom, erythema multiforme, akutt generalisert eksantem pustulose (AGEP)), angioødem, legemiddelindusert overfølsomhetssyndrom, legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), erytematøst eller eksfoliativt utslett, urticaria, eksem, lichen planus
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer			Gynekomasti	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett				Blødning i muskler og skjelett (hemartrose), artritt, artralgi, myalgi
Sykdommer i nyre og urinveier		Hematuri		Glomerulonefritt, forhøyet blodkreatinin
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Blødning på punksjonsstedet			Feber
Undersøkelser		Forlenget blødningstid, redusert telling, blodplatetelling		

* Informasjon knyttet til klopido­grel med frekvens "ikke kjent".

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldepasientskjema.

4.9 Overdosering

Overdose etter administrasjon av klopido­grel kan føre til lengre blødningstid og påfølgende blødningskomplikasjoner. Egnet behandling skal overveies ved observerte blødninger.

Det finnes ingen antidot mot den farmakologiske aktiviteten til klopido­grel. Hvis umiddelbar korrigering av forlenget blødningstid er påkrevd, kan blodplate­transfusjon reservere effektene av klopido­grel.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Hemmere av blodplateaggregasjon unntatt heparin, ACT-kode: B01AC-04.

Virkningsmekanisme

Clopidogrel Accord er et "prodrug", der metabolittene hemmer blodplateaggregasjon. Klopido­grel må metaboliseres av CYP450-enzym­er for å produsere den aktive metabolitten som hemmer blodplateaggregasjon. Den aktive metabolitten til klopido­grel hemmer selektivt bindingen av adenosindifosfat (ADP) til dens blodplate P2Y₁₂ -reseptor og den påfølgende ADP-medierte aktiveringen av glykoprotein GPIIb/IIIa-komplekset, og hemmer dermed blodplateaggregasjon. Den irreversible bindingen gjør at eksponerte blodplater påvirkes resten av levetiden deres (ca. 7–10 dager), og gjenoppretting av normal blodplatefunksjon skjer med en hastighet som er konsekvent med blodplatenes "turnover". Blodplateaggregasjon indu­sert av andre agonister enn ADP hemmes også ved å blokkere forsterkningen av blodplateaktivering fra frigjort ADP.

Siden den aktive metabolitten dannes av CYP450-enzym­er, hvorav noen er polymorfe eller kan hemmes av andre legemidler, vil ikke alle pasienter ha tilstrekkelig blodplatehemming.

Farmakodynamiske effekter

Gjentatte doser på 75 mg pr. døgn førte til omfattende hemming av ADP-indusert blodplateaggregasjon fra første dag. Dette økte progressivt og nådde steady state mellom dag 3 og dag 7. Ved steady state var det observerte gjennomsnittsnivået av hemming med en dose på 75 mg pr. døgn mellom 40 % og 60 %. Blodplateaggregasjon og blødningstid returnerte gradvis til baselineverdiene, som regel innen 5 dager etter seponert behandling.

Klinisk effekt og sikkerhet

Sikkerheten og effekten til klopido­grel er evaluert i 7 dobbeltblindede studier som inkluderer over 100 000 pasienter: CAPRIE-studien, en sammenligning av klopido­grel og ASA, og studiene CURE, CLARITY, COMMIT, CHANCE, POINT og ACTIVE-A som sammenligner klopido­grel med placebo, begge legemidler gitt i kombinasjon med ASA og annen standardbehandling.

Nylig hjerteinfarkt (MI), nylig slag eller konstatert perifer arteriell sykdom

CAPRIE-studien inkluderte 19 185 pasienter med aterosklerose, som manifestert av nylig hjerteinfarkt (<35 dager), nylig hjerneinfarkt (mellom 7 dager og 6 måneder) eller fastslått perifer arteriesykdom (Peripheral Arterial Disease – PAD). Pasienter ble randomisert til klopido­grel 75 mg/døgn eller ASA 325 mg/døgn, og ble fulgt i 1 til 3 år. I undergruppen med hjerteinfarkt, fikk de fleste pasientene ASA de første dagene etter akutt hjerteinfarkt.

Klopido­grel Accord reduserte forekomsten av nye iskemiske hendelser betydelig (kombinert endepunkt hjerteinfarkt, hjerneinfarkt og vaskulær død) sammenlignet med ASA. I "intention to treat"-analysen ble 939 hendelser observert i klopido­grelgruppen, og 1020 hendelser med ASA (relativ risikoreduksjon (RRR) 8,7 %, [95 % CI: 0,2 til 16,4]; $p=0,045$), som tilsvarer, for hver 1000. pasient behandlet for 2 år, til 10 [CI: 0 til 20] ytterligere pasienter forhindres fra å oppleve en ny iskemisk hendelse. Analyse av total mortalitet som et sekundært endepunkt viste ikke en signifikant forskjell mellom klopido­grel (5,8 %) og ASA (6,0 %).

I en undergruppeanalyse som kvalifiserte tilstanden (hjerteinfarkt, hjerneinfarkt og PAD), viste fordelene seg å være sterkest (med en statistisk signifikans på $p=0,003$) hos pasienter meldt inn grunnet PAD (spesielt de som også hadde en anamnese med hjerteinfarkt) (RRR = 23,7 %; CI: 8,9 til 36,2) og svakere (ikke signifikant forskjellig fra ASA) hos slagpasienter (RRR = 7,3 %; CI: -5,7 til 18,7 [$p=0,258$]). Hos pasienter som ble meldt inn i studien utelukkende på grunnlag av et nylig hjerteinfarkt, var klopido­grel numerisk underlegent, men ikke statistisk forskjellig fra ASA (RRR = -4,0 %; CI: -22,5 til 11,7 [$p=0,639$]). I tillegg antydte en undergruppeanalyse etter alder at fordelene med klopido­grel hos pasienter over 75 år var mindre enn de observert hos pasienter ≤ 75 år.

Siden CAPRIE-studien ikke ble utformet for å evaluere effekten for individuelle undergrupper, er det ikke klart om forskjellene i relativ risikoreduksjon på tvers av kvalifiserende tilstander er ekte eller en følge av tilfeldigheter.

Akutt koronarsyndrom

CURE-studien inkluderte 12 562 pasienter med akutt koronarsyndrom uten elevasjon av ST-segment (ustabil angina eller hjerteinfarkt uten Q-bølge), og kom til lege innen 24 timer etter start av den nyligste episoden med brystmerter eller symptomer som tydet på iskemi. Pasienter var nødt til å enten ha EKG-enderinger som var kompatible med ny iskemi eller forhøyede hjerte­enzym­er eller troponin I eller T til minst ti ganger den øvre normalgrensen. Pasienter ble randomisert til klopido­grel (300 mg initialdose etterfulgt av 75 mg/døgn, $N=6259$) eller placebo ($N=6,303$), begge gitt i kombinasjon med ASA (75–325 mg én gang daglig) og andre standardbehandlinger. Pasienter ble behandlet i opptil ett år. I CURE fikk 823 (6,6 %) pasienter samtidig behandling med GPIIb/IIIa-reseptorantagonister. Hepariner ble administret hos over 90 % av pasientene, og den relative frekvensen av blødning mellom klopido­grel og placebo ble ikke signifikant påvirket av den samtidige heparinbehandlingen.

Antallet pasienter som opplevde det primære endepunktet [kardiovaskulær (CV) død, hjerteinfarkt eller slag] var 582 (9,3 %) i den klopido­grelbehandlede gruppen og 719 (11,4 %) i den placebobehandlede gruppen, en 20 % relativ risikoreduksjon (95 % CI for 10–28 %; $p=0,00009$) for den klopido­grelbehandlede gruppen (17 % relativ risikoreduksjon når pasienter ble behandlet konservativt, 29 % når de gjennomgikk perkutan transluminal koronar angioplastikk (PTCA) med eller uten stent, og 10 % når de gjennomgikk koronar arteriebypasskirurgi (CABG)). Nye kardiovaskulære hendelser (primært endepunkt) ble forhindret, med relative risikoreduksjoner på 22 % (CI: 8,6, 33,4), 32 % (CI: 12,8, 46,4), 4 % (CI: -26,9, 26,7), 6 % (CI: -33,5, 34,3) og 14 % (CI: -31,6, 44,2), under studieintervallene på henholdsvis 0–1, 1–3, 3–6, 6–9 og 9–12 måneder. Etter 3 måneders behandling ble fordelene observert i gruppen med klopido­grel + ASA derfor ikke økt ytterligere, mens risikoen for blødning vedvarte (se pkt. 4.4).

Bruken av klopido­grel i CURE ble forbundet med en reduksjon av behovet for trombolytisk behandling (RRR = 43,3 %; CI: 24,3 %, 57,5 %) og GPIIb/IIIa-hemmere (RRR = 18,2 %; CI: 6,5 %, 28,3 %).

Antallet pasienter som opplevde det co-primære endepunktet (kardiovaskulært dødsfall, MI, slag eller refraktær iskemi) var 1035 (16,5 %) i den klopido­grelbehandlede gruppen og 1187 (18,8 %) i den

placebobehandlede gruppen, en 14 % relativ risikoreduksjon (95 % CI på 6–21 %, $p=0,0005$) for den klopido­grelbehandlede gruppen). Denne fordel­en ble hovedsakelig drevet av den statistisk signifikante reduksjonen av forekomst av hjerteinfarkt [287 (4,6 %) i den klopido­grelbehandlede gruppen og 363 (5,8 %) i den placebobehandlede gruppen]. Det fantes ingen observert effekt på frekvensen av rehospitalisering for ustabil angina.

Resultatene oppnådd i populasjoner med ulike karakteristikk­er (f.eks. ustabil angina eller hjerteinfarkt uten Q-bølge, lave til høye risikonivåer, diabetes, behov for revaskularisering, alder, kjønn osv.) var konsekvente med resultatene fra hovedanalysene. Spesielt, i en post-hoc-analyse av 2172 pasienter (17 % av den totale CURE-populasjonen) som gjennomgikk stentplassering (Stent-CURE), viste dataene at klopido­grel sammenlignet med placebo utviste en signifikant RRR på 26,2 % i favør av klopido­grel for det co-primære endepunktet (kardiovaskulær død, MI, slag), samt en signifikant RRR på 23,9 % for det andre co-primære endepunktet (kardiovaskulær død, MI, slag eller refraktær iskemi). I tillegg førte ikke sikkerhetsprofilen til klopido­grel i denne undergruppen av pasienter til bestemte bekymringer. Resultatene fra denne undergruppen er derfor i tråd med de totale studieresultatene.

Fordelene observert med klopido­grel var uavhengige av andre akutte og langvarige kardiovaskulære behandlinger (for eksempel heparin/LMWH, GPIIb/IIIa-antagonister, lipidsenkende legemidler, betablokkere og ACE-hemmere). Effekten til klopido­grel ble observert uavhengig av ASA-dosen (75–325 mg én gang daglig).

Akutt hjerteinfarkt med ST-segmente­e­le­vasjon

Sikkerhet og effekt av klopido­grel til pasienter med akutt hjerteinfarkt med ST-segment elevasjon (STEMI) er undersøkt i 2 randomiserte, placebokontrollerte, dobbeltblindede studier, CLARITY, en prospektiv subgruppeanalyse av CLARITY (CLARITY PCI) og COMMIT.

CLARITY-studien inkluderte 3491 pasienter som kom til lege innen 12 timer av et påbegynt hjerteinfarkt med ST-elevasjon og som var påtenkt trombolytisk behandling. Pasienter fikk klopido­grel (300 mg initialdose, etterfulgt av 75 mg/døgn, $n=1752$) eller placebo ($n=1739$), både i kombinasjon med ASA (150 til 325 mg som en initialdose, etterfulgt av 75 til 162 mg/døgn), et fibrinolytisk legemiddel og, ved behov, heparin. Pasientene ble fulgt i 30 dager. Det primære endepunktet var forekomst av en okkludert infarktrelatert arterie på angiogrammet før utskrivning, eller død eller tilbakevendende hjerteinfarkt før koronar angioplastikk. For pasienter som ikke gjennomgikk angiografi, var det primære endepunktet død eller tilbakevendende hjerteinfarkt ved dag 8 eller ved utskrivning fra sykehuset. Pasientpopulasjonen inkluderte 19,7 % kvinner og 29,2 % pasienter ≥ 65 år. Totalt 99,7 % av pasienter fikk fibrinolytika (fibrinspesifikk: 68,7 %, ikke-fibrinspesifikk: 31,1 %), 89,5 % heparin, 78,7 % betablokkere, 54,7% ACE-hemmere og 63 % statiner.

Femten prosent (15,0 %) av pasienter i klopido­grelgruppen og 21,7 % i placebogruppen nådde det primære endepunktet, hvilket representerer en absolutt reduksjon på 6,7 % og en 36 % oddsreduksjon i favør av klopido­grel (95 % CI: 24, 47 %; $p < 0,001$), hovedsakelig relatert til en reduksjon av okkluderte infarktrelaterte arterier. Denne fordel­en var konsekvent på tvers av alle forhåndsspesifiserte undergrupper, herunder pasientenes alder og kjønn, infarktets plassering og typen fibrinolytika eller heparin som ble anvendt.

CLARITY PCI-subgruppeanalysen involverte 1863 pasienter med STEMI som gjennomgikk PCI. Pasienter som fikk 300 mg startdose med klopido­grel ($n=933$) hadde en signifikant reduksjon i forekomst av kardiovaskulær død, hjerteinfarkt eller slag etter PCI, sammenlignet med de som fikk placebo ($n=930$) (3,6 % med klopido­grel som forbehandling sammenlignet med 6,2 % med placebo, OR: 0,54; 95 % KI: 0,35–0,85; $p=0,008$). Pasientene som fikk 300 mg startdose med klopido­grel hadde en signifikant reduksjon i forekomst av kardiovaskulær død, hjerteinfarkt eller slag i løpet av 30 dager etter PCI sammenlignet med de som fikk placebo (7,5 % med klopido­grel som forbehandling sammenlignet med 12,0 % med placebo, OR: 0,59; 95 % KI: 0,43–0,81; $p=0,001$). Imidlertid var dette sammensatte endepunktet, når det ble vurdert i den totale populasjonen i CLARITY-studien, ikke statistisk signifikant som sekundært endepunkt. Det ble ikke observert noen signifikant forskjell i hyppigheten av større eller mindre blødninger mellom begge behandlingene (2,0 % med klopido­grel

som forbehandling sammenlignet med 1,9 % med placebo, $p>0,99$). Funnene i denne analysen støtter tidlig bruk av klopido­grel startdose ved STEMI og strategien for rutinemessig forbehandling med klopido­grel hos pasienter som gjennomgår PCI.

COMMIT-studien med 2x2 faktorielt design inkluderte 45 852 pasienter som kom til lege innen 24 timer etter begynnende symptomer på mistenkt hjerteinfarkt med unormal EKG (f.eks. ST-elevasjon, ST-depresjon eller venstre grenblokkade). Pasienter fikk klopido­grel (75 mg/døgn, $n=22\,961$) eller placebo ($n=22\,891$), i kombinasjon med ASA (162 mg/døgn) i 28 dager eller frem til utskrivning fra sykehus. De co-primære endepunktene var død fra enhver årsak og første forekomst av nytt infarkt, slag eller død. Populasjonen inkluderte 27,8 % kvinner, 58,4 % pasienter ≥ 60 år (26 % ≥ 70 år) og 54,5 % pasienter som fikk fibrinolytika.

Clopidogrel Accord reduserte den relative risikoen fra død fra enhver årsak signifikant med 7 % ($p=0,029$), og den relative risikoen for kombinasjonen av nytt infarkt, slag eller død med 9 % ($p=0,002$), hvilket representerer en absolutt reduksjon på henholdsvis 0,5 % og 0,9 %. Denne fordelingen var konsekvent på tvers av alder, kjønn og med eller uten fibrinolytika, og ble observert allerede etter 24 timer.

Klopido­grel 600 mg startdose hos pasienter med akutt koronarsyndrom som gjennomgår PCI

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

Denne randomiserte faktorielle studien inkluderte 25 086 individer med akutt koronarsyndrom (ACS) ment til å motta tidlig PCI. Pasientene ble tilfeldig gitt enten dobbeltdose (600 mg på dag 1, deretter 150 mg på dag 2–7, deretter 75 mg daglig) sammenlignet med standarddose (300 mg på dag 1 og deretter 75 mg daglig) klopido­grel, og høydose (300–325 mg daglig) sammenlignet med lavdose (75–100 mg daglig) ASA. De 24 835 inkluderte ACS-pasientene gjennomgikk koronar angiografi, og 17 263 fikk behandling med PCI. Blant de 17 263 pasientene som fikk behandling med PCI, reduserte dobbeltdose klopido­grel frekvensen av primærendepunktet (3,9 % sammenlignet med 4,5 % justert HR=0,86; 95 % KI: 0,74–0,99; $p=0,039$) og reduserte signifikant stenttrombose (1,6 % sammenlignet med 2,3 %; HR: 0,68; 95 % KI: 0,55–0,85; $p=0,001$), sammenlignet med standarddose. Større blødninger var mer vanlig med dobbeltdose enn med standarddose klopido­grel (1,6 % sammenlignet med 1,1 %; HR=1,41; 95 % KI 1,09–1,83; $p=0,009$). I denne studien har klopido­grel 600 mg startdose vist konsistent effekt hos pasienter ≥ 75 år og hos pasienter < 75 år.

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

Denne randomiserte, prospektive, internasjonale multisenterstudien evaluerte forbehandling med 600 mg sammenlignet med 300 mg klopido­grel som startdose i settingen med presserende PCI ved STEMI. Pasientene fikk klopido­grel 600 mg startdose ($n=103$) eller klopido­grel 300 mg startdose ($n=98$) før PCI, og ble deretter forskrevet 75 mg/dag fra dagen etter PCI opptil 1 år. Pasienter som fikk 600 mg startdose klopido­grel hadde en signifikant redusert infarktstørrelse sammenlignet med de som fikk 300 mg startdose. Det var sjeldnere trombolyse ved hjerteinfarkt med blodstrøm < 3 etter PCI ved 600 mg startdose (5,8 % sammenlignet med 16,3 %, $p=0,031$), forbedret LVEF ved utskrivning ($52,1\pm 9,5$ % sammenlignet med $48,8\pm 11,3$ %, $p=0,026$), og 30-dagers alvorlige kardiovaskulære hendelser var færre (5,8 % sammenlignet med 15 %, $p=0,049$). Ingen økning i blødninger eller komplikasjoner ved tilgangsstedet ble observert (sekundære endepunkter på dag 30).

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

Denne post-hoc-analysestudien ble utført for å evaluere om en startdose med 600 mg klopido­grel gir raskere og økt hemming av blodplateaktivering. Analysen undersøkte virkningen av en startdose med 600 mg sammenlignet med 300 mg på 30-dagers kliniske utfall hos 3311 pasienter fra hovedstudien ($n=1153$; gruppe med startdose 300 mg; $n=2158$; gruppe med startdose 600 mg) før hjertekateterisering etterfulgt av en dose på 75 mg/dag i ≥ 6 måneder etter utskrivning. Resultatene viste signifikant lavere 30-dagers ikke-justert dødelighetsfrekvens (1,9 % sammenlignet med 3,1 %; $p=0,03$), reinfarkt (1,3 % sammenlignet med 2,3 %; $p=0,02$) og definitiv eller sannsynlig

stenttrombose (1,7 % sammenlignet med 2,8 %; $p=0,04$) med 600 mg startdose uten høyere blødningsfrekvens. Ved multivariabel analyse var en startdose på 600 mg en uavhengig prediktor for lavere frekvens av 30-dagers alvorlige uønskede hjerterhendelser (HR: 0,72 [95 % KI: 0,53–0,98], $p=0,04$). Større blødningsfrekvens (ikke-CABG-relatert) var 6,1 % i gruppen med startdose 600 mg og 9,4 % i gruppen med startdose 300 mg ($p=0,0005$). Mindre blødningsfrekvens var 11,3 % i gruppen med startdose 600 mg og 13,8 % i gruppen med startdose 300 mg ($p=0,03$).

Langtidsbehandling (12 måneder) med klopido­grel hos pasienter med STEMI etter PCI

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

Denne randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte studien ble utført i USA og Canada for å evaluere fordelene med langtidsbehandling (12 måneder) med klopido­grel etter PCI. 2116 pasienter var randomisert til å få en startdose med 300 mg klopido­grel ($n=1053$) eller placebo ($n=1063$), 3 til 24 timer før PCI. Alle pasientene fikk også 325 mg acetylsalisylsyre. Deretter fikk alle pasientene klopido­grel 75 mg/dag til og med dag 28 i begge gruppene. Fra dag 29 og gjennom 12 måneder fikk pasienter i klopido­grel-gruppen 75 mg klopido­grel per dag og kontrollgruppen fikk placebo. Begge gruppene fikk ASA gjennom hele studien (81 til 325 mg/dag). Ved 1 år ble det observert signifikant reduksjon i den kombinerte risikoen for død, hjerteinfarkt eller slag med klopido­grel (26,9 % relativ reduksjon, 95 % KI: 3,9 %–44,4 %; $p=0,02$; absolutt reduksjon 3 %) sammenlignet med placebo. Det ble ikke observert noen signifikant økning i frekvensen av større blødninger (8,8 % med klopido­grel sammenlignet med 6,7 % med placebo, $p=0,07$) eller mindre blødninger (5,3 % med klopido­grel sammenlignet med 5,6 % med placebo, $p=0,84$) etter 1 år. Hovedfunnet i denne studien er at å fortsette med klopido­grel og ASA i minst 1 år fører til en statistisk og klinisk signifikant reduksjon av alvorlige trombotiske hendelser.

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

Denne prospektive, åpne, randomiserte studien ble utført i Korea for å evaluere om dobbel blodplatehemming (dual antiplatelet therapy, DAPT) i 6 måneder ikke ville være dårligere (non-inferior) enn DAPT i 12 måneder etter implantasjon av medikamentavgivende stent. Studien inkluderte 1443 pasienter som gjennomgikk implantasjon. Disse ble randomisert til å få DAPT i 6 måneder (ASA 100–200 mg/dag pluss klopido­grel 75 mg/dag i 6 måneder og deretter kun ASA i opptil 12 måneder), eller DAPT i 12 måneder (ASA 100–200 mg/dag pluss klopido­grel 75 mg/dag i 12 måneder). Det ble ikke observert noen signifikant forskjell i forekomsten av målkarsvikt (sammensatt av hjertedød, hjerteinfarkt eller målkarrevaskularisering), som var primært endepunkt mellom gruppene som fikk DAPT i 6 og 12 måneder (HR: 1,14; 95 % KI: 0,70–1,86 $p=0,60$). Studien viste heller ingen signifikant forskjell i sikkerhetsendepunktet (sammensatt av død, hjerteinfarkt, slag, stenttrombose eller TIMI større blødning) mellom gruppene som fikk DAPT i 6 og 12 måneder (HR: 1,15; 95 % KI: 0,64–2,06; $p=0,64$). Hovedfunnet i denne studien var at DAPT i 6 måneder ikke var dårligere enn DAPT i 12 måneder når det gjaldt risikoen for målkarsvikt.

Nedtrapping av P2Y₁₂-hemmende midler ved akutt koronarsyndrom

To randomiserte, utprøversponsede studier (ISS), TOPIC og TROPICAL-ACS, undersøkte byttet fra en mer potent P2Y₁₂-reseptorhemmer til klopido­grel i kombinasjon med ASA etter akutfase ved akutt koronarsyndrom (ACS), med kliniske utfallsdata.

I pivotale studier er den kliniske nytten av de mer potente P2Y₁₂-hemmerne, tikagrelor og prasugrel, relatert til en signifikant reduksjon i tilbakevendende iskemiske tilfeller (inkludert akutt og subakutt stenttrombose, hjerteinfarkt og akutt revaskularisering). Selv om den iskemiske fordelene var konsekvent gjennom det første året, ble det observert en høyere reduksjon i tilbakevendende iskemiske tilfeller etter ACS i løpet av de første dagene etter behandlingsstart. *Post-hoc*-analyser viser derimot en statistisk signifikant økning i blødningsrisiko med de mer potente P2Y₁₂-hemmerne, hovedsakelig forekommende i løpet av vedlikeholdsfasen, etter den første måneden etter ACS. TOPIC og TROPICAL-ACS var designet for å undersøke hvordan blødningshendelser kan forhindres samtidig som effekten opprettholdes.

TOPIC (Timing Of Platelet Inhibition after acute Coronary syndrome)

Denne utprøversponsede, randomiserte, åpne studien inkluderte ACS-pasienter som krevde perkutan koronar intervensjon (PCI). Pasienter som fikk ASA og en mer potent P2Y₁₂-hemmer og som ikke opplevde bivirkninger etter den første måneden, ble enten overført til fastdose ASA og klopido­grel (nedtrapping av dobbel blodplatehemmende behandling (DAPT)) eller fortsatte legemiddelregimet deres (uforandret DAPT).

Totalt ble 645 av 646 pasienter med akutt hjerteinfarkt med ST-elevasjon (STEMI) eller akutt hjerteinfarkt uten ST-elevasjon (NSTEMI) eller ustabil angina analysert (nedtrapping av DAPT (n = 322), uforandret DAPT (n = 323)). Oppfølging etter 1 år ble gjennomført hos 316 pasienter (98,1 %) i nedtrapping av DAPT-gruppen og hos 318 pasienter (98,5 %) i uforandret DAPT-gruppen. Median oppfølgingstidspunkt for begge gruppene var 359 dager. Karakteristikkene i den studerte kohorten var liknende for begge gruppene.

Det primære utfallet, en kombinasjon av kardiovaskulær død, hjerneslag, akutt revaskularisering, og BARC (Bleeding Academic Research Consortium)-blødning ≥ 2 ved 1 år etter ACS, forekom hos 43 pasienter (13,4 %) i nedtrapping av DAPT-gruppen og hos 85 pasienter (26,3 %) i uforandret DAPT-gruppen ($p < 0,01$). Denne statistisk signifikante forskjellen er hovedsakelig forårsaket av færre blødningstilfeller, med ingen rapportert forskjell i iskemiske endepunkter ($p = 0,36$), mens BARC-blødning ≥ 2 forekom sjeldnere i nedtrapping av DAPT-gruppen (4,0 %) versus 14,9 % i uforandret DAPT-gruppen ($p < 0,01$). Blødningstilfeller, alle angitt som BARC, forekom hos 30 pasienter (9,3 %) i nedtrapping av DAPT-gruppen og hos 76 pasienter (23,5 %) i uforandret DAPT-gruppen ($p < 0,01$).

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

Denne randomiserte, åpne studien inkluderte 2610 biomarkørpositive ACS-pasienter etter fullført PCI. Pasientene ble randomisert til enten prasugrel 5 eller 10 mg/dag (dag 0-14) (n = 1306), eller prasugrel 5 eller 10 mg/dag (dag 0-7) for deretter å nedtrappe til klopido­grel 75 mg/dag (dag 8-14) (n = 1304) i kombinasjon med ASA (< 100 mg/dag). Ved dag 14 ble platefunksjonstesting (PFT) utført. Pasientene som kun fikk prasugrel fortsatte på prasugrel i 11,5 måneder.

Nedtrappingspasientene gjennomgikk testing for høy blodplateraktivisering (HPR). Dersom HPR var ≥ 46 enheter, ble pasientene trappet opp tilbake til prasugrel 5 eller 10 mg/dag i 11,5 måneder, og dersom HPR var < 46 enheter fortsatte pasientene med klopido­grel 75 mg/dag i 11,5 måneder. Den kontrollerte nedtrappingsgruppen hadde derfor enten pasienter med prasugrel (40 %) eller klopido­grel (60 %). Alle pasientene fortsatte med ASA og ble fulgt opp i ett år.

Det primære endepunktet (den kombinerte forekomsten av kardiovaskulær død, hjerteinfarkt, hjerneslag og BARC-blødning grad ≥ 2 ved 12 måneder) ble oppnådd og viste non-inferiority –. 95 pasienter (7 %) i den kontrollerte nedtrappingsgruppen og 118 pasienter (9 %) i kontrollgruppen (p non-inferiority = 0,0004) opplevde et blødningstilfelle. Den kontrollerte nedtrappingen førte ikke til en økt kombinert risiko for iskemiske tilfeller (2,5 % i nedtrappingsgruppen versus 3,2 % i kontrollgruppen, p non-inferiority = 0,0115), heller ikke i det sekundære hovedendepunktet med BARC-blødning ≥ 2 (5 % i nedtrappingsgruppen versus 6 % i kontrollgruppen ($p = 0,23$)). Den kumulative forekomsten av alle blødningstilfeller (BARC-klasse 1 til 5) var 9 % (114 hendelser) i den kontrollerte nedtrappingsgruppen versus. 11 % (137 hendelser) i kontrollgruppen ($p = 0,14$).

Dobbel platehemmende behandling (DAPT) ved akutte mindre hjerneinfarkt eller moderat til høy-risiko TIA

DAPT med kombinasjonen klopido­grel og ASA som behandling for å forhindre infarkt etter et akutt mindre hjerneinfarkt eller et moderat til høy-risiko TIA ble evaluert i to randomiserte, utprøversponsede studier (ISS) – CHANCE og POINT – med kliniske utfallsdata på sikkerhet og effekt.

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

Denne randomiserte, dobbeltblindede, multisenter, placebo-kontrollerte kliniske studien inkluderte 5170 kinesiske pasienter med akutt TIA (ABCD2 score ≥ 4) eller akutte mindre infarkt (NIHSS ≤ 3).

Pasienter i begge gruppene fikk ASA på dag 1 (med dosering som varierte fra 75 til 300 mg, etter vurdering av behandlende lege). Pasientene som ble randomisert til klopido­grel-ASA-gruppen fikk en initialdose på 300 mg klopido­grel på dag 1, etterfulgt av 75 mg klopido­grel daglig på dag 2 til dag 90, og ASA dose på 75 mg daglig på dag 2 til dag 21. Pasienter som ble randomisert til ASA-gruppen fikk placebo av klopido­grel på dag 1 til dag 90 og ASA dose på 75 mg daglig på dag 2 til dag 90.

Det primære effektutfallet var nye tilfeller av hjerneslag (iskemisk eller blødning) i løpet av de første 90 dagene etter det akutte mindre hjerneinfarkt eller høy-risiko TIA. Dette oppsto hos 212 pasienter (8,2 %) i klopido­grel-ASA-gruppen sammenlignet med 303 pasienter (11,7 %) i ASA-gruppen (hazard ratio [HR], 0,68; 95 % konfidensintervall [KI], 0,57 til 0,81; $p < 0,001$). Hjerneinfarkt oppsto hos 204 pasienter (7,9 %) i klopido­grel-ASA-gruppen sammenlignet med 295 pasienter (11,4 %) i ASA-gruppen (HR, 0,67; 95 % KI, 0,56 til 0,81; $p < 0,001$). Blødning oppsto hos åtte pasienter i hver av de to gruppene (0,3 % i hver gruppe). Moderat eller alvorlig blødning oppsto hos syv pasienter (0,3 %) i klopido­grel-ASA-gruppen og hos åtte pasienter (0,3 %) i ASA-gruppen ($p = 0,73$). Blødningsraten (alle typer blødning) var på 2,3 % i klopido­grel-ASA-gruppen sammenlignet med 1,6 % i ASA-gruppen (HR, 1,41; 95 % KI, 0,95 til 2,10; $p = 0,09$).

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

Denne randomiserte, dobbelblindede, multisenter, placebo-kontrollerte kliniske studien inkluderte 4881 internasjonale pasienter med akutt TIA (ABCD2 score ≥ 4) eller mindre slag (NIHSS ≤ 3). Alle pasientene i begge gruppene fikk ASA på dag 1 til dag 90 (50-325 mg, etter vurdering av behandlende lege). Pasientene som ble randomisert til klopido­grel-gruppen fikk en startdose på 600 mg klopido­grel på dag 1, etterfulgt av 75 mg klopido­grel daglig på dag 2 frem til dag 90. Pasienter som ble randomisert til placebo-gruppen fikk placebo av klopido­grel på dag 1 frem til dag 90.

Det primære effektutfallet var en sammensetning av flere alvorlige iskemiske hendelser (hjerneinfarkt, hjerteinfarkt eller død som følge av en iskemisk vaskulær hendelse) på dag 90. Dette oppsto hos 121 pasienter (5,0 %) som fikk klopido­grel og ASA sammenlignet med 160 pasienter (6,5 %) som fikk ASA som monoterapi. (HR, 0,75; 95 % KI, 0,59 til 0,95; $p = 0,02$). Det andre utfallet av hjerneinfarkt oppsto hos 112 pasienter (4,6 %) som fikk klopido­grel og ASA sammenlignet med 155 pasienter (6,3 %) som fikk ASA som monoterapi (HR, 0,72; 95 % KI, 0,56 til 0,92; $p = 0,01$). Det primære sikkerhetsutfallet av alvorlig blødning oppsto hos 23 av 2432 pasienter (0,9 %) som fikk klopido­grel og ASA og hos 10 av 2449 pasienter (0,4 %) som fikk ASA som monoterapi. (HR, 2,32; 95 % KI, 1,10 til 4,87; $p = 0,02$). Mindre alvorlige blødninger oppsto hos 40 pasienter (1,6 %) som fikk klopido­grel og ASA og hos 13 pasienter (0,5 %) som fikk ASA som monoterapi (HR, 3,12; 95 % KI, 1,67 til 5,83; $p < 0,001$).

CHANCE- og POINT-tidsforløpsanalyse

Det var ingen fordel på effekten å fortsette DAPT i mer enn 21 dager. En fordeling av alvorlige iskemiske hendelser og alvorlige blødninger i tidsforløpet av behandlingen, ble utført for å analysere påvirkningen av det korte tidsforløpet av DAPT.

Tabell 1 - Fordeling av alvorlige iskemiske hendelser og alvorlige blødninger i tidsforløpet av tildelt behandling i CHANCE og POINT

Utfall i CHANCE og POINT	Antall hendelser				
	Tildelt behandling	Total	1. uke	2. uke	3. uke
Alvorlig iskemisk hendelse	ASA (n=5035)	458	330	36	21
	KLP+ASA (n=5016)	328	217	30	14
	Differanse	130	113	6	7
Alvorlig blødning	ASA (n=5035)	18	4	2	1
	KLP+ASA (n=5016)	30	10	4	2
	Differanse	-12	-6	-2	-1

Arterieflimmer

De aktive ACTIVE-W- og ACTIVE-A-studiene, separate studier i ACTIVE-programmet, inkluderte pasienter med atrieflimmer (AF) som hadde minst én risikofaktor for vaskulære hendelser. Basert på innmeldingskriteriene meldte leger pasienter inn i ACTIVE-W hvis de var kandidater for behandling med vitamin K-antagonister (VKA) (for eksempel warfarin). ACTIVE-A-studien inkluderte pasienter som ikke kunne få VKA-behandling fordi de ikke var i stand til eller ville få behandlingen.

ACTIVE-W-studien demonstrerte at antikoagulantbehandling med vitamin K-antagonister var mer effektivt enn med klopidogetrel og ASA.

ACTIVE-A-studien (n=7554) var en multisenter, randomisert, dobbelblind, placebokontrollert studie som sammenlignet klopidogetrel 75 mg/dag pluss ASA (n=3772) med placebo pluss ASA (n=3782). Anbefalt dose for ASA var 75 til 100 mg/døgn. Pasienter ble behandlet i opptil 5 år.

Pasienter randomisert i ACTIVE-programmet var de som kom til lege med dokumentert AF, dvs. enten permanent AF eller minst 2 episoder med periodisk AF i de siste 6 månedene, og hadde minst én av følgende risikofaktorer: Alder ≥ 75 år eller i alderen 55 til 74 år og enten legemiddelavhengig diabetes mellitus eller dokumentert tidligere hjerteinfarkt eller dokumentert koronararteriesykdom; behandlet for systemisk hypertensjon; tidligere slag, transient iskemisk anfall (TIA) eller ikke-CNS systemisk embolus; dysfunksjon i venstre ventrikkle med venstre ventrikulær ejeksjonsfraksjon $< 45\%$; eller dokumentert perifer vaskulær sykdom.

Gjennomsnittlig CHADS₂-score var 2,0 (område 0–6).

De viktigste eksklusjonskriteriene for pasienter var dokumentert magesårssykdom innen de siste 6 måneder; tidligere intracerebral blødning; signifikant trombocytopeni (blodplattetelling $< 50 \times 10^9/l$); behov for klopidogetrel eller orale antikoagulantia (OAC) eller intoleranse overfor noen av de to sammensetningene.

Syttitre prosent (73 %) av pasienter meldt inn i ACTIVE-A-studien kunne ikke ta VKA grunnet legeevaluering, manglende evne til å samsvare med INR-overvåkning (internasjonal normalisert ratio), disponering for fall eller hodetraume eller spesifikk blødningsrisiko; for 26 % av pasientene var legens beslutning basert på pasientens manglende vilje til å ta VKA.

Pasientpopulasjonen inkluderte 41,8 % kvinner. Gjennomsnittsalderen var 71 år, 41,6 % av pasienter var ≥ 75 år. Totalt 23,0 % av pasienter fikk antiarytmika, 52,1 % betablokkere, 54,6 % ACE-hemmere og 25,4 % statiner.

Antallet pasienter som nådde det primære endepunktet (tid til første forekomst av slag, hjerteinfarkt, ikke-CNS systemisk embolisme eller vaskulær død) var 832 (22,1 %) i gruppen behandlet med klopidogetrel + ASA og 924 (24,4 %) i gruppen med placebo + ASA (relativ risikoreduksjon på 11,1 %; 95 % CI på 2,4 % til 19,1 %; $p=0,013$), primært på grunn av at forekomsten av slag er sterkt redusert. Slag forekom hos 296 (7,8 %) pasienter som fikk klopidogetrel + ASA og 408 (10,8 %) pasienter som fikk placebo + ASA (relativ risikoreduksjon, 28,4 %; 95 CI, 16,8 % til 38,3 %; $p=0,00001$).

Pediatrisk populasjon

I en doseeskaleringsstudie av 86 nyfødte eller spedbarn på opptil 24 måneder med risiko for trombose (PICOLO), ble klopidogetrel evaluert ved etterfølgende doser på 0,01, 0,1 og 0,2 mg/kg hos nyfødte og spedbarn, og 0,15 mg/kg kun hos nyfødte. Dosen på 0,2 mg/kg oppnådde gjennomsnittlig prosentmessig hemming på 49,3 % (5 mikromol ADP-indusert blodplateaggregasjon), som var sammenlignbar med den til voksne som tok klopidogetrel 75 mg/døgn.

I en randomisert, dobbeltblindet parallellgruppestudie (CLARINET) ble 906 pediatriske pasienter (nyfødte og spedbarn) med cyanotisk medfødt hjertesykdom lindret med en systemisk-til-pulmonal arteriell shunt randomisert til å motta klopidogetrel 0,2 mg/kg (n=467) eller placebo (n=439) sammen med samtidig bakgrunnsbehandling frem til tidspunktet for kirurgi av andre stadium.

Gjennomsnittstiden mellom shunt-lindring og første administrasjon av studielegemidlet var 20 dager.

Omtrent 88 % av pasienter fikk samtidig ASA (fra 1 til 23 mg/kg/døgn). Det var ingen signifikant forskjell mellom grupper i det primære sammensatte endepunktet for død, shunt-trombose eller hjerterelatert intervensjon før 120 dagers alder etter en hendelse ansett som trombotisk (89 [19,1 %] for klopido­grelgruppen og 90 [20,5 %] for placebogruppen) (se pkt. 4.2). Blødning var den oftest rapporterte bivirkningen i både klopido­grel- og placebogruppene, men det er ingen signifikant forskjell i blødningsfrekvens mellom gruppene. I den langvarige sikkerhetsoppfølgingen av denne studien fikk 26 pasienter med shunten fremdeles på plass ved ett år klopido­grel frem til 18 måneder. Det ble ikke registrert nye sikkerhetsbekymringer under denne langvarige oppfølgingen.

Studiene CLARINET og PICOLO ble utført ved bruk av en konstituert oppløsning med klopido­grel. I en studie av relativ biotilgjengelighet hos voksne viste den konstituerte oppløsningen med klopido­grel en lignende utstrekning og noe høyere frekvens av absorpsjon av den primære sirkulerende (inaktive) metabolitten sammenlignet med den autoriserte tabletten.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter enkle og gjentatte doser på 75 mg pr. døgn absorberes klopido­grel hurtig. Gjennomsnittlige toppnivåer i plasma av uendret klopido­grel (omtrent 2,2–2,5 ng/ml etter en enkel 75 mg oral dose) som oppsto omtrent 45 minutter etter dosering. Absorpsjon er minst 50 % basert på urinutskillelse av klopido­grelmetabolitter.

Distribusjon

Klopido­grel og den primære sirkulerende (inaktive) metabolitten bindes reversibelt *in vitro* til humane plasmaproteiner (henholdsvis 98 % og 94 %). Bindingen er ikke-mettbar *in vitro* over et bredt konsentrasjonsområde.

Biotransformasjon

Klopido­grel metaboliseres i stor utstrekning i leveren. *In vitro* og *in vivo* metaboliseres klopido­grel i henhold til to primære metabolske baner: én mediert av esteraser som fører til hydrolyse inn i dens inaktive karboksylsyrederivat (85 % sirkulerende metabolitter), og én mediert av flere cytokrom P450. Klopido­grel metaboliseres først til en intermediær 2-okso-klopido­grelmetabolitt. Påfølgende metabolisme av den intermediære 2-okso-klopido­grelmetabolitten fører til dannelsen av den aktive metabolitten, et tiolderivat av klopido­grel. Den aktive metabolitten dannes hovedsakelig av CYP2C19 med bidrag fra flere andre CYP-enzymmer, inkludert CYP1A2, CYP2B6 og CYP3A4. Den aktive tiolmetabolitten som er isolert *in vitro*, bindes hurtig og irreversibelt til blodplate­resptorer, og hemmer dermed blodplateaggregasjon.

C_{max} for den aktive metabolitten er dobbelt så høy etter en enkel 300 mg initialdose av klopido­grel som etter fire dager med 75 mg vedlikeholdsdose. C_{max} inntreffer omtrent 30 til 60 minutter etter dosering.

Eliminasjon

Etter en oral dose med ^{14}C -merket klopido­grel hos mennesker, utskilles ca. 50 % i urin og ca. 46 % i feces i det 120-timers intervallet etter doseringen. Etter en oral enkeltdose på 75 mg har klopido­grel en halveringstid på ca. 6 timer. Halveringstiden til den primære sirkulerende (inaktive) metabolitten var 8 timer etter enkel og gjentatt administrasjon.

Farmakogenetikk

CYP2C19 inngår i dannelsen av både den aktive metabolitten og den intermediære metabolitten 2-okso-klopido­grel. Den aktive klopido­grelmetabolittens farmakokinetikk og blodplatehemmende effekter, som målt av blodplateaggregasjonsanalyser *ex vivo*, varierer i henhold til CYP2C19-genotype.

CYP2C19*1-allelet tilsvarer den fullt funksjonelle metabolismen, mens CYP2C19*2 og CYP2C19*3-allelene er ikke-funksjonelle. CYP2C19*2- og CYP2C19*3-allelene utgjør størsteparten av alleler med redusert funksjon i kaukasiske (85 %) og asiatiske (99 %) langsomme omsettere. Andre alleler forbundet med fraværende

eller redusert metabolisme er mindre vanlig, og inkluderer CYP2C19*4, *5, *6, *7 og *8. En pasient med status som langsom omsetter har to alleler med redusert funksjon, som angitt ovenfor. Publiserte frekvenser for genotypene for dårlige CYP2C19-metaboliserere er omtrent 2 % for kaukasiske, 4 % for svarte og 14 % for kinesiske personer. Det finnes tester for å bestemme en pasients CYP2C19-genotype.

Kryssforsøk av 40 friske forsøkspersoner, 10 hver i av de fire CYP2C19-metaboliserergruppene (ultraske, raske, intermediære og langsomme), evaluerte farmakokinetiske og blodplatehemmende responser ved bruk av 300 mg etterfulgt av 75 mg/døgn og 600 mg etterfulgt av 150 mg/døgn, hver i totalt 5 dager (steady state). Det ble ikke observert signifikante forskjeller i eksponering for aktive metabolitter og gjennomsnittlig hemming av blodplateaggregasjon (IPA) mellom ultraske, raske og intermediære omsettere. Hos langsomme omsettere ble eksponering for aktive metabolitter redusert med 63–71 % sammenlignet med raske omsettere. Etter doseregimet på 300 mg/75 mg, ble blodplatehemmende responser redusert hos langsomme omsettere med gj.sn. IPA (5 mikroM ADP) på 24 % (24 timer) og 37 % (dag 5) sammenlignet med IPA på 39 % (24 timer) og 58 % (dag 5) hos raske omsettere og 37 % (24 timer) og 60 % (dag 5) hos intermediære omsettere. Når langsomme omsettere fikk det 600 mg/150 mg regimet, var eksponeringen for den aktive metabolitten større enn med det 300 mg/75 mg regimet. I tillegg var IPA 32 % (24 timer) og 61 % (dag 5), hvilket var høyere enn hos langsomme omsettere som fikk det 300 mg/75 mg regimet, og lignet på de andre CYP2C19-metaboliserergruppene som fikk det 300 mg/75 mg regimet. Det er ikke fastslått et egnet doseregime for denne pasientpopulasjonen i kliniske utfallsstudier.

Konsekvent med resultatene ovenfor viste en metaanalyse som inkluderte 6 studier med 335 klopido­grelbehandlede forsøkspersoner ved steady state at eksponering for den aktive en ble redusert med 28 % for intermediære omsettere, og 72 % for langsomme omsettere, mens hemming av blodplateaggregasjon (5 mikroM ADP) ble redusert med forskjeller i IPA på henholdsvis 5,9 % og 21,4 % sammenlignet med raske omsettere.

Effekten til CYP2C19-genotype på kliniske utfall hos pasienter behandlet med klopido­grel er ikke evaluert i prospektive, randomiserte, kontrollerte studier. Det er imidlertid utført en rekke retrospektive analyser for å evaluere denne effekten hos pasienter behandlet med klopido­grel der det foreligger resultater fra genotyping: CURE (n=2721), CHARISMA (n=2428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1477), og ACTIVE-A (n=601), samt en rekke publiserte kohortstudier.

I TRITON-TIMI 38 og 3 av av kohortstudiene (Collet, Sibbing, Giusti) hadde den kombinerte gruppen pasienter med status som enten intermediære eller langsomme omsettere høyere frekvens av kardiovaskulære hendelser (død, hjerteinfarkt og slag) eller stenttrombose sammenlignet med raske omsettere.

I CHARISMA og én kohortstudie (Simon) ble det observert økt hendelsesfrekvens kun hos langsomme omsettere sammenlignet med raske omsettere.

I CURE, CLARITY, ACTIVE-A og én av kohortstudiene (Trenk) ble det ikke observert økt hendelsesfrekvens basert på metabolisererstatus.

Ingen av disse analysene var omfattende nok til å registrere forskjeller i utfall hos langsomme omsettere.

Spesielle populasjoner

Farmakokinetikken til den aktive metabolitten til klopido­grel er ikke kjent i disse spesielle populasjonene.

Nedsatt nyrefunksjon

Etter gjentatte doser av 75 mg klopido­grel pr. døgn hos pasienter med alvorlig nyresykdom (kreatininclearance fra 5 til 15 ml/min.) var hemming av ADP-indusert blodplateaggregasjon lavere (25 %) enn den observert hos friske forsøkspersoner, men forlengelsen av blødningstid var lik den observert hos friske forsøkspersoner som fikk 75 mg klopido­grel pr. døgn. I tillegg var klinisk toleranse god hos alle pasienter.

Nedsatt leverfunksjon

Etter gjentatte doser av 75 mg klopido­grel pr. døgn i 10 dager hos pasien­ter med kraftig nedsatt leverfunksjon, var hemming av ADP-indusert blodplateaggregasjon lik den observert hos friske forsøks­per­so­ner. Den gjennomsnittlige forlengelsen av blødningstid var også lik i de to gruppene.

Rase

Forekomsten av CYP2C19-alleler som fører til intermediær og dårlig CYP2C19-metabolisme varierer avhengig av rase/etnisitet (se Farmakogenetikk). I litteraturen er begrensede data fra asiatiske populasjoner tilgjengelige for å vurdere den kliniske innvirkningen av genotyping av denne CYP på kliniske utfallshendelser.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I prekliniske studier av rotte og bavian var leverendringer de oftest observerte bivirkningene. Disse oppsto ved doser som representerte minst 25 ganger eksponeringen observert hos mennesker som fikk den kliniske dosen på 75 mg/døgn, og var en følge av en effekt på levermetaboliserende enzymer. Det ble ikke observert en effekt på levermetaboliserende enzymer hos mennesker som fikk klopido­grel ved den terapeutiske dosen.

Ved svært høye doser ble det også rapportert dårlig gastrisk tolerabilitet (gastritt, gastrisk erosjon og/eller oppkast) av klopido­grel hos rotte og bavian.

Det fantes ingen holdepunkter for karsinogen effekt når klopido­grel ble administrert i 78 uker til mus og 104 uker til rotte med doser på opptil 77 mg/kg pr. døgn (hvilket representerer minst 25 ganger eksponeringen observert hos mennesker som fikk den kliniske dosen på 75 mg/døgn).

Klopido­grel er testet i en rekke *in vitro* og *in vivo* gentoksisitetsstudier, og viste ingen gentoksisk aktivitet.

Klopido­grel ble påvist å ikke ha noen effekt på fertiliteten til hann- og hunnrotter, og var ikke teratogent hos verken rotte eller kanin. Ved administrasjon til diegivende rotter forårsaket klopido­grel en lett forsinkelse i avkommets utvikling. Spesifikke farmakokinetiske studier utført med radiomerket klopido­grel har vist at den opprinnelige sammensetningen eller dens metabolitter utskilles i morsmelk. En direkte effekt (lett toksisitet) eller en indirekte effekt (lav palatabilitet) kan derfor ikke utelukkes.

6 FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Kjerne:

Vannfri laktose
Hydroksypropylcellulose
Cellulose, mikrokrySTALLINSK (PH 112)(E460)
Hydrogenert lakserolje
Kolloidal vannfri silika (E551)

Belegg:

Triacetin (E1518)
Rødt jernoksid (E172)
Hypromellose (E464)
Titandioksid (E171)
Laktosemonohydrat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Clopidogrel Accord er pakket inn i aluminium-aluminium-blisterpakninger og deretter i en eske.

Pakningsstørrelser: 7, 10, 14, 28, 30, 50, 84, 90 og 100 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7 INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSE

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nederland

8 MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(NUMRE)

12-9273

9 DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 16.04.2013

Dato for siste fornyelse: 30.07.2014

10 OPPDATERINGSDATO

26.06.2023