FASS

Cloriocard

Sandoz AS

Filmdragerad tablett 75 mg

(Rosa, filmdragerad, rund tablett som är slät på båda sidor.)

Trombocytaggregationshämmande medel exklusive heparin.

Aktiv substans:

Klopidogrel

ATC-kod:

B01AC04

Läkemedel från Sandoz AS omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2022-11-02.

Indikationer

Sekundärprevention av aterotrombotiska händelser

Klopidogrel är indicerat 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 (PAD).

- 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 medicinskt behandlade patienter för vilka trombolytisk behandling är lämplig.

Hos patienter med medelhög till högrisk transitorisk ischemisk attack (TIA) eller lindrig ischemisk stroke
Klopidrogrel i kombination med ASA är indicerat till:

- Vuxna patienter med medelhög till högrisk-TIA (ABCD2[1]-poäng ≥ 4) eller lindrig ischemisk stroke (NIHSS[2] ≤ 3) inom 24 timmar efter inträffad TIA eller ischemisk stroke.

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 indicerat i kombination med ASA för prevention av aterotrombotiska och tromboemboliska händelser, inklusive stroke.

För ytterligare information, se avsnitt Farmakodynamik.

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.

Dosering

Dosering

- Vuxna och äldre

Klopidogrel skall ges en gång dagligen i dosen 75 mg.

Hos patienter med akut koronarsyndrom:

- 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 Varningar och försiktighet). 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 dos en 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 Farmakodynamik).
- Akut hjärtinfarkt med ST-höjning: klopidogrel ska 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 ska klopidogrelbehandling inledas utan en laddningsdos. Kombinerad behandling ska påbörjas så snart symtomen

uppträder och fortsätta i minst fyra veckor. Fördelen med kombinationen av klopidogrel och ASA längre än fyra veckor har inte studerats för denna typ av patienter (se avsnitt Farmakodynamik).

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 klopidrogrel 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 ska klopidogrel ges som en 75 mg daglig engångsdos. ASA (75-100 mg dagligen) ska initieras och fortsättas ges i kombination med klopidogrel (se avsnitt Farmakodynamik).

- 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.

- *Pediatrisk population*
  Klopidogrel ska inte användas av barn på grund av effektmässiga skäl (se avsnitt Farmakodynamik).

- Nedsatt njurfunktion

Behandlingserfarenheten är begränsad för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt Varningar och försiktighet).

- Nedsatt leverfunktion
  Behandlingserfarenheten är begränsad för patienter med måttlig leversjukdom som kan ha ökad blödningsbenägenhet (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Administreringssätt

Oral användning.
Kan ges med eller utan föda.

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 Biverkningar). 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 Interaktioner). Patienterna bör noggrant följas med avseende på tecken på blödning inkluderat ockult blödning, särskilt under de första behandlingsveckorna och/eller efter invasiva hjärtingrepp eller

kirurgiska ingrepp. På grund av risken för ökad blödning, rekommenderas inte samtidig behandling med klopidogrel och orala trombocythämmande läkemedel (se avsnitt Interaktioner).

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 (lokalisation 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.

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 med antingen

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, ska förvärvad hemofili övervägas. Patienter med en bekräftad diagnos av förvärvad hemofili ska behandlas av specialister och klopidogrelbehandlingen ska 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 Indikationer).

- *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 tromolys- eller antikoagulantiabehandling. 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 Interaktioner för en lista på CYP2C19-hämmare, se även avsnitt Farmakokinetik).

Användning av läkemedel som inducerar aktiviteten av CYP2C19 förväntas leda till ökade läkemedelsnivåer av den aktiva metabolit

en av klopidogrel och kan förstärka blödningsrisken. Som en försiktighetsåtgärd bör samtidig användning av kraftiga inducerare av CYP2C19 avrådas (se avsnitt Interaktioner).

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

Korsreaktion hos tienopyridiner
Patienter bör utredas angående tidigare överkänslighet mot tienopyridiner (såsom klopidogrel, tiklopidin, prasugrel) eftersom korsreaktion hos tienopyridiner har rapporterats (se avsnitt Biverkningar). 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 Dosering).

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 Dosering).

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 Varningar och försiktighet).

Orala trombocythämmande läkemedel: På grund av risken för ökad blödning, rekommenderas inte samtidig behandling med klopidogrel och orala trombocythämmande läkemedel (se avsnitt Varningar och försiktighet). 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 Varningar och försiktighet).

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 iakttagas vid samtidig behandling (se avsnitt Varningar och försiktighet). Klopidogrel och ASA har dock administrerats samtidigt i upp till ett år (se avsnitt Farmakodynamik).

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 iakttagas vid samtidig behandling (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Trombolytika: Säkerheten vid samtidig administrering av klopidogrel, fibrin eller icke-fibrinspecifika 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 Biverkningar).

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 Varningar och försiktighet).

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 Varningar och försiktighet).

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 Varningar och försiktighet och Farmakokinetik).

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 trombocytaggregationshämning. 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 Varningar och försiktighet).

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 trombocytaggregationshämningen 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 trombocytaggregationshämmande 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 Varningar och försiktighet).

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.

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 Prekliniska uppgifter).

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.

Trafik

Klopidogrel har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen
Klopidogrel har utvärderats säkerhetsmässigt på över 44 000 patienter som deltagit i kliniska studier, inklusive över 12 000 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 biverkningar som observerats i CAPRIE-, CURE-, CLARITY-, COMMIT- och ACTIVE-A-studierna diskuteras 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. Ökningen 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 främst av extrakraniellt ursprung i båda grupperna (5,3 % i gruppen klopidogrel + ASA, 3,5 % i gruppen placebo + ASA), främst 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.

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 (≥ 1/100, < 1/10), mindre vanlig (≥ 1/1 000, < 1/100), sällsynt (≥ 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	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta, ingen känd frekvens*
Blodet och lymfsystemet		Trombocytopeni, leukopeni, eosinofili	Neutropeni, inklusive allvarlig neutropeni	Trombotisk Trombocytopen Purpura (TTP) (se avsnitt Varningar och försiktighet), aplastisk anemi, pancytopeni, agranulocytos, allvarlig trombocytopeni, förvärvad hemofili A, granulocytopeni, anemi
Immunsystemet				Serumsjuka, anafylaktoida reaktioner, korsreaktiv läkemedelsöverkänslighet hos tienopyridiner (såsom tiklopidin, prasugrel) (se avsnitt Varningar och försiktighet)*, insulin autoimmunt syndrom, vilket kan leda till svår hypoglykemi, särskilt hos patienter med HLA DRA4-subtyp (vanligare i den japanske befolkningen)*

Organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta, ingen känd frekvens*
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	
Hjärtat				Kounis syndrom (vasoplastisk allergisk angina/allergisk hjärtinfarkt) i samband med överkänslighetsreaktion på grund av klopidogrel*

Organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta, ingen känd frekvens*
Blodkärl	Hematom			Allvarlig blödning, blödning i operationssår, vaskulit, hypotension
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Epistaxis			Blödning i luftvägarna (blodiga upphostningar, blödning i lungan), bronkospasm, interstitiell pneumonit, eosinofil pneumonit
Magtarmkanalen	Gastrointestinal blödning, diarré, buksmärta, dyspepsi	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 gen

Organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta, ingen känd frekvens*
				eraliserad exantematös pustulos (AGEP), angioödem, läkemedelsinducerat överkänslighetssyndrom, läkemedelsutslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), erytematösa eller exfoliativa utslag, urtikaria, eksem, lichen planus
Muskuloskeletala systemet och bindväv				Muskuloskeletal blödning (hemartros), artrit, artralgi, myalgi
Reproduktions-organ och bröstkörtel			Gynekomasti	
Njurar och urinvägar		Hematuri		Glomerulonefrit, ökning av blodkreatinin
Allmänna symtom och/eller symtom	Blödning vid punktionsstället			Feber

Organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta, ingen känd frekvens*
vid administreringsstället				
Undersökningar		Ökad blödningstid, minskning av neutrofiler, minskning av blodplättar		

* Information relaterad till 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 till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.
Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

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 trombocyttransfusion motverka effekterna av klopidogrel.

Farmakodynamik

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 amplifieringen av trombocytaggregering av frisatt ADP.

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

Farmakodynamisk effekt

Upprepade doser om 75 mg per dag resulterade i en väsentlig hämning av ADP-inducerad trombocytaggregation 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 %. Trombocytaggregation och blödningstid återvände gradvis till utgångsvärdena, vanligtvis inom 5 dagar efter utsättande av behandlingen.

Klinisk effekt och säkerhet

Säkerhet och effekt av klopidogrel har utvärderats i sju 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 19 185 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-to-treat”-analys

observerades 939 fall i klopidogrelgruppen och 1 020 fall med ASA (relativ riskreduktion [RRR] 8,7 procent [95 % CI: 0,2 till 16,4 %], p = 0,045) vilket motsvarar för varje 1 000 patienter behandlade i 2 år, ytterligare 10 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.

Akut koronarsyndrom
I CURE-studien ingick 12 562 patienter med akut koronarsyndrom utan ST-höjning (instabil angina eller icke-Q-vågsinfarkt) som kom in inom 24 timmar efter den senaste episoden av bröstsmärta eller

symtom förenliga med ischemi. Patienterna skulle ha antingen EKG -förändringar förenliga med nyligen uppkommen ischemi eller förhöjda nivåer av hjärtenzymer eller troponin I eller T som var minst dubbelt så höga som den övre gränsen för normalt värde. Patienterna randomiserades till klopidogrel (300 mg laddningsdos följd av 75 mg/dag, n = 6 259) eller placebo (n = 6 303), båda givna i kombination med ASA (75–325 mg en gång dagligen) och annan standardbehandling. Patienterna behandlades i upp till ett år. I CURE fick 823 patienter (6,6 %) samtidig behandling med en GPIIb/IIIa-receptorantagonist. Heparin gavs till mer än 90 procent av patienterna, och samtidig heparinbehandling hade ingen signifikant effekt på den relativa frekvensen av blödningar med avseende på klopidogrel och placebo.

Antalet patienter med primärt resultatmått [kardiovaskulär död, hjärtinfarkt eller stroke] var 582 (9,3 %) i den klopidogrelbehandlade gruppen och 719 (11,4 %) i den placebobehandlade gruppen, en 20 % 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 procent när de genomgick koronar bypassoperation (CABG)). Nya kardiovaskulära händelser (primärt resultatmått) förhindrades med relativa riskreduktioner på 22 procent (CI: 8,6; 33,4), 32 procent (CI: 12,8; 46,4), 4 procent (CI: -26,9; 26,7), 6 procent (CI: -33,5, 34,3) och 14 procent (CI: -31,6; 44,2) under studiens intervaller på respektive 0–1, 1–3, 3–6, 6–9 och 9–12 månader. Efter 3 månaders behandling ökade således inte den observerade nyttan i klopidogrel- + ASA-gruppen, däremot kvarstod risken för blödning (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Användningen av klopidogrel i CURE förknippades 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 sammansatt primärt resultatmått (kardiovaskulär död, hjärtinfarkt, stroke eller refraktär ischemi) var 1 035 (16,5 %) i den klopidogrelbehandlade gruppen och 1 187 (18,8 %) i den placebobehandlade gruppen, en 14 procents relativ riskreduktion (95 % CI av 6 %-21 %, p = 0,00005) för den klopidogrelbehandlade gruppen. Denna nytta kan huvudsakligen tillskrivas den statistiskt signifikanta minskningen av hjärtinfarktincidensen [287 (4,6 %) i den klopidogrelbehandlade gruppen och 363 (5,8 %) i den placebobehandlade gruppen]. Någon effekt på hur ofta patienterna återinläggs på sjukhus pga. Instabil angina kunde inte påvisas.

Resultaten från populationer med olika karakteristika (t ex instabil angina eller icke-Q-vågsinfarkt, låg- till högrisknivåer, diabetes, behov av revaskularisering, ålder, kön, etc.) stämde överens med resultaten från den primära analysen. I en efteranalys hos 2 172 patienter (17 % av den totala CURE-populationen) som stentbehandlades (Stent-CURE), fann man att klopidogrel i jämförelse med placebo uppvisade en signifikant relativ riskreduktion på 26,2 procent till fördel för klopidogrel för det sammansatta primära resultatmåttet (kardiovaskulär död, hjärtinfarkt, stroke) och också en signifikant relativ riskreduktion på 23,9 procent för det andra sammansatta primära resultatmåttet (kardiovaskulär död, hjärtinfarkt, stroke eller refraktär ischemi). Dessutom uppvisade inte säkerhetsprofilen för klopidogrel i denna

undergrupp av patienter några särskilda risker. Resultaten från denna undergruppsanalys är därför i linje med de generella resultaten från studien.

Den nytta som observerades med klopidogrel var oberoende av andra akuta och långvariga kardiovaskulära behandlingar (som heparin/LMWH, GPIIb/IIIA-antagonister, lipidsänkande läkemedel, betablockerare och ACE-hämmare). Effekten av klopidogrel var oberoende av ASA-dosen (75–325 mg en gång dagligen).

Säkerheten och effekten av klopidogrel hos patienter med akut hjärtinfarkt med ST-höjning har utvärderats i två randomiserade, placebokontrollerade, dubbelblinda studier, CLARITY och COMMIT.

CLARITY-studien omfattade 3 491 patienter som kom in inom 12 timmar efter att en hjärtinfarkt med ST-höjning hade börjat och för vilka trombolytisk behandling planerades. Patienterna fick klopidogrel (300 mg laddningsdos, följt av 75 mg/dag, n = 1 752) eller placebo (n = 1 739) båda i kombination med ASA (150–325 mg laddningsdos, följt av 75–162 mg/dag), ett fibrinolytiskt medel och, om det bedömdes som ändamålsenligt, heparin. Patienterna följdes upp i 30 dagar. Det primära resultatmåttet var förekomsten av en förträngd infarktrelaterad artär på angiogrammet före utskrivningen, eller död alternativt förnyad hjärtinfarkt före en koronarangiografi. För patienter som inte genomgick angiografi var det primära resultatmåttet död eller återkommande hjärtinfarkt före dag 8 eller före utskrivningen från sjukhus. I patientpopulationen ingick 19,7 procent kvinnor och 29,2 procent patienter ≥ 65 år. Totalt 99,7 procent av patienterna fick

fibrinolytika (fibrinspecifika: 68,7 %, icke-fibrinspecifika: 31,1 %), 89,5 procent heparin, 78,7 procent betablockerare, 54,7 procent ACE-hämmare och 63 procent statiner.

Av patienterna i klopidogrelgruppen nådde 15 procent (15,0 %) och i placebogruppen 21,7 procent ett primärt resultatmått, vilket motsvarade en absolut reduktion på 6,7 procent och en relativ reduktion på 36 procent till förmån för klopidogrel (95 % CI: 24, 47 %, p < 0,001), huvudsakligen förknippad med en minskning av ockluderade infarktrelaterade artärer. Denna nytta var genomgående för alla fördefinierade undergrupper inklusive patientålder och kön, infarktens lokalisering och typ av fibrinolytika eller eventuell heparinanvändning.

COMMIT-studien, med en 2 x 2 faktoriell design, omfattade 45 852 patienter som kom in inom 24 timmar efter att de första symtomen på misstänkt hjärtinfarkt hade uppträtt och som hade överensstämmande EKG-avvikelser (dvs. ST-höjning, ST-sänkning eller vänster grenblock). Patienterna fick klopidogrel (75 mg/dag, n = 22 961) eller placebo (n = 22 891) i kombination med ASA (162 mg/dag) i 28 dagar eller till utskrivningen från sjukhus. Primära resultatmått var död oavsett orsak och det första uppträdandet av en ny hjärtinfarkt, stroke eller död. I populationen ingick 27,8 procent kvinnor, 58,4 procent patienter ≥ 60 år (26 % ≥ 70 år) och 54,5 procent patienter som fick fibrinolytika.

Klopidogrel minskade signifikant den relativa dödsrisken oavsett orsak med 7 procent (p = 0,029) och den relativa risken för kombinationen förnyad infarkt, stroke eller död med 9 procent (p = 0,002), vilket motsvarar en absolut riskreduktion på 0,5 procent respektive 0,9 procent. Denna nytta var genomgående i alla

grupper oavsett ålder, kön och användning av fibrinolytika, och den observerades redan efter 24 timmar.

Nedtrappning av P2Y12 -hämmare vid akuta koronara syndrom

Byte från en mer potent P2Y12 -receptorhämmare till klopidogrel i kombination med acetylsalicylsyra 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 revaskulisering). 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 statisktisk 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 acetylsalicylsyra och en mer potent P2Y12 –hämmare och var utan

biverkningar efter en månad, tilldelades byte till fast dos av acetylsalicylsyra plus klopidrogrel (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=1309) eller prasugrel 5 eller 10 mg/dag (dag 0-7) sedan nedtrappning till klopidogrel 75 mg/dag (dag 8-14) (n=1309), 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 acetylsalicylsyra 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 trombocytaggregationshämmare (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 placebogruppen fick klopidogrel-placebo 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 ischemiska händelser och allvarliga blödningar från de tilldelade behandlingarna gjordes för att utvärdera effekterna från DAPTs korttidsstudie.

Tabell 1 Tidsfördelning av allvarliga ischemiska 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 ischemiska händelser	ASA (n=5035)	458	330	36	21
	Klopidogrel+ASA (n=5016)	328	217	30	14
	Skillnad	130	113	6	7

Allvarlig blödning	ASA (=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=7 554) var en multicenter, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie som jämförde klopidogrel 75 mg/dag + ASA (n=3 772) med placebo + ASA (n=3 782). 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 kranskärlssjukdom; behandling för systemisk hypertension; tidigare stroke, transitorisk ischemisk attack (TIA) eller icke-CNS systemisk propp; vänsterkammardysfunktion med vänsterkammar-ejektionsfraktion <45 %; eller dokumenterad perifer vaskulär sjukdom. Medel $CHADS_2$ poäng var 2,0 (intervall0–6).

De viktigaste exklusionskriterierna för patienter var dokumenterat peptiskt ulcus inom de senaste 6 månaderna, tidigare intracerebral blödning, signifikant trombocytopeni (antal blodplättar < 50 x 10^9 /l), behov av klopidogrel eller orala antikoagulater eller överkänslighet mot någon av de två kombinationerna.

Sjuttiotre procent (73 %) av patienterna som inkluderades i ACTIVE-A-studien kunde inte ta vitamin K-antagonister baserat på läkares bedömning, oförmåga att hantera INR-monitorering, benägenhet för fall eller huvudtrauma eller specifik risk för blödning. För 26 % av patienterna var läkarens 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 antiarrytmika, 52,1 % betablockerare, 54,6 % ACE-hämmare och 25,4 % statiner.

Antalet patienter som nådde det primära resultatmåttet (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 spädbarn och 0,15 mg/kg endast hos nyfödda. Dosen på 0,2 mg/kg uppnådde en hämning på i medel 49,3 % (5 µM ADP-inducerad trombocytaggregation) vilket var jämförbart med den då vuxna tar klopidogrel 75 mg/dag.

I en randomiserad, dubbelblind, studie i parallella grupper (CLARINET), randomiserades 906 pediatriska 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 (intervall 1–23 mg/kg/dag). Det var ingen signifikant skillnad mellan grupperna i det första sammansatta resultatmåttet död, shunt-trombos eller hjärtrelaterad intervention före 120 dagars ålder efter en händelse ansedd som trombotisk (89 [19,1 %] för klopidogrelgruppen och 90 [20,5 %] för placebogruppen) (se avsnitt Dosering). 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 shunten kvar vid ett års ålder klopidogrel upp till 18 månaders ålder. Inga nya säkerhetsaspekter noterades under den här långtidsuppföljningen.

CLARINET- och PICOLO-studierna utfördes med 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.

Farmakokinetik

Absorption

Efter enkel och upprepad 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. Absorption en 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 inaktiva karboxylsyrederivat (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-enzymer, 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. Cmax inträffar ca 30 till 60 minuter efter dosering.

Eliminering

Efter en oral dos av ^{14}C-märkt klopidogrel till människa utsöndrades ungefär 50 % i urinen och ungefär 46 % i feces 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 trombocytaggregationshämning 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 trombocytaggregationshämning (5 µM ADP) på 24 % (24 timmar) och 37 % (dag 5) jämfört med medelvärde för trombocytaggregationshämning 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 trombocytaggregationshämning 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-regim en. 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 trombocytaggregationshämning (5 µM ADP) minskade med skillnader i medelvärde för trombocytaggregationshämning 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 dessa 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 trombocytaggregation 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 trombocytaggregation 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.

Prekliniska uppgifter

I icke-kliniska studier på råtta 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 råtta och babian.

Inga tecken på karcinogen 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 dos en 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.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Varje filmdragerad tablett innehåller 75 mg klopidogrel (som hydroklorid).

Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Mikrokristallin cellulosa
Hydroxipropylcellulosa, lågsubstituerad
Hydrerad ricinolja

Tablettens filmdragering:

Hypromellos (E464)
Titandioxid (E171)

Makrogol 400
Röd järnoxid (E172)

Blandbarhet

Ej relevant

Miljöpåverkan

Miljöinformationen för klopidogrel är framtagen av företaget Sanofi AB för Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva, DuoPlavin, Iscover, Plavix

Miljörisk: Användning av klopidogrel har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.
Nedbrytning: Klopidogrel bryts ned i miljön.
Bioackumulering: Klopidogrel har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

PEC (µg/L) = $(A*10^{9}*(100-R))/(365*P*V*D*100) = 1.37*10^{-6}$ *A*(100-R)

PEC = 0.415 µg/L

Where:
A = 3030.845 kg (total sold amount API in Sweden year 2022, data from IQVIA)

R = 0% removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation)

P = number of inhabitants in Sweden = $10*10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA, 2008; Ref I).

D = factor of dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA, 2008; Ref I).

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

Algae (Pseudokirchneriella subcapitata):

EC_{50} 72 h (biomass) = 4440 µg/L

NOEC = 850 µg/L

(Protocol: OECD 201)

(Ref II)

EC_{50} 72 h (growth inhibition) > 6900 µg/L

MIC/NOEC = 850 µg/L

(Protocol: OECD 201)

(Ref II)

Crustacean (Daphnia magna):

EC_{50} 48 h (immobilization) = 8300 µg/L

NOEC 48 h (immobilization) = 6200 µg/L

(Protocol: OECD 202)

(Ref III)

EC_{50} 21 days (growth) > 2300 µg/L

NOEC 21 days (growth) = 710 µg/L

(Protocol: OECD 211)

(Ref IV)

Fish (Oncorhynchus mykiss):
LC_{50} 96 h (mortality) = 4000 µg/L
NOEC 96 h (mortality) = 1010 µg/L
(Protocol: OECD 203)
(Ref V)

Fish (Pimephales promelas):
NOEC 21 days (growth & survival) = 310 µg/L
(Protocol: OECD 210)
(Ref VI)

Other ecotoxicity data:
PNEC = lowest EC_{50}/10 = 31 µg/L, using results from the most sensitive chronic toxicity endpoint and an assessment factor of 10 (long-term results from at least three species of the base set), to add a safety margin to the toxicity endpoint. The most sensitive species was *Pimephales promelas* for which the NOEC 21 days was 310 µg/L.

Environmental Risk Classification (PEC/PNEC ratio)
PEC/PNEC= 0.415/31 = 0.013, i.e. PEC/PNEC ≤ 0.1 which justifies the phrase:
“Use of clopidogrel has been considered to result in insignificant environmental risk”.

Degradation

Biotic degradation

Simulation studies:
Test results from $DT50_{total\ system}$ = 7.5 (sediment 1) - 13.5 (sediment 2) days; $DT50_{water}$ = 7.2 (sediment 1) - 8.1 (sediment 2) days. At the end of the study, there was no parent compound remaining in the total system (in 104 days). The extraction method used was the ISO 14240-2:1997. The total amount of radioactivity in the sediment layers was calculated from the amounts measured in the sediment extracts plus the amounts measured in the sediment solids after extraction. Supplementary extractions were performed to evaluate the potential to remove additional radiolabeled materials from the sediment solids. Supplemental extractions of the solids removed the equivalent of < 5 % of dosed radioactivity.
(Protocol: OECD 308)
(Ref VII)

Justification of chosen degradation phrase:
As $DT50_{total\ system}$ < 32 days with no clopidogrel detected by the end of the study, the correct phrase to use is: *"Clopidogrel is degraded in the environment".*

Bioaccumulation
Partition coefficient:
Log P_{ow} = 3.76 at pH 7 (US EPA & OECD 107)
(Ref VIII)

Justification of chosen bioaccumulation phrase:
Since log P_{ow} < 4 at pH 7, clopidgrel has low potential for bioaccumulation.

Excretion (metabolism)

Clopidogrel and its metabolites are excreted in urine and in feces; about 50% of an oral dose is recovered from the urine and about 46% from the feces.
Metabolites identified are R-130964 and SR26334.
(Ref IX)
The pharmacological activity of the metabolites is not known.

References

I. ECHA, European Chemicals Agency, 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment.
II. Sanofi, internal report: Toxicity of Clopidogrel to the unicellular green alga, *Pseudokirchneriella subcapitata.* OECD 201. Report # 48678. July 2004.
III. Sanofi, internal report: Clopidogrel: Acute toxicity to daphnids *(Daphnia magna)* under static conditions. OECD 202. Report # 96-11-6784. January 1999.
IV. Sanofi, internal report: Clopidogrel: A flow-through life-cycle toxicity test with the cladoceran *(Daphnia magna).* OECD 211. Report # 647A-106. January 2009.
V. Sanofi, internal report: Acute toxicity of Clopidogrel to the rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss,* determined under static test conditions. OECD 203 & FDA 4.11. Report # 48677. July 2004.
VI. Sanofi, internal report: Clopidogrel: An early life-stage toxicity test with the fathead minnow *(Pimephales promelas).* OECD 210. Report # 850.1400. January 2009.
VII. Sanofi, internal report: Clopidogrel: aerobic transformation in aquatic sediment systems. OECD 308. Report # 647E-109. February 2009.

VIII. Sanofi, internal report: Determination of n-octanol/water partition coefficient of Clopidogrel.US EPA & OECD 107. Report # 647C-119. July 2010.
IX. Farid NA, Payne CD, Small DS, Winters KJ, Ernest II CS, Brandt JT, Darstein C, Jakubowski JA, Salazar DE. 2007 Cytochrome P450 3A inhibition by Ketoconazole affects Prasugrel and Clopidogrel pharmacokinetics and pharmacodynamics differently. Nature Plublishing group. 81: 735-741.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

21 månader

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Filmdragerad tablett.

Rosa, filmdragerad, rund tablett som är slät på båda sidor.

Förpackningsinformation

Filmdragerad tablett 75 mg Rosa, filmdragerad, rund tablett som är slät på båda sidor.
100 tablett(er) blister, 115:48, F

30 tablett(er) blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

50 tablett(er) blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*