

Cloriocard

MR F_f

Sandoz AS

Filmdragerad tablett 75 mg

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

Trombocytageragationshämmande 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: 2024-03-08.

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 patienter som genomgår koronarangioplastik (PCI) (inklusive patienter som genomgår stentbehandling) eller hos medicinskt behandlade patienter för vilka trombolytisk/fibrinolytisk behandling är lämplig.

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

Klopidogrel i kombination med ASA är indicerat till:

- Vuxna patienter med medelhög till högrisk-TIA (ABCD²¹-poäng ≥ 4) eller lindrig ischemisk stroke (NIHSS² ≤ 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 dosen ASA inte överstiger 100 mg. Den optimala behandlingstiden har inte fastställts slutgiltigt. Data från kliniska prövningar stödjer användning upp till 12 månader och den maximala fördelen sågs vid 3 månader (se avsnitt Farmakodynamik).
- Akut hjärtinfarkt med ST-höjning:
För medicinskt behandlade patienter lämpliga för trombolytisk/fibrinolytisk behandling, ska klopidogrel ges som en 75 mg daglig engångsdos inledd med en 300 mg

laddningsdos i kombination med ASA, med eller utan trombolytika. För medicinskt behandlade patienter över 75 år 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).

- När koronarangioplastik (PCI) planeras:
 - Klopido­gre­l ska sättas in med en laddningsdos på 600 mg till patienter som genomgår primär PCI och till patienter som genomgår PCI mer än 24 timmar efter behandling med fibrinolytika. Hos patienter ≥ 75 år ska laddningsdos en på 600 mg administreras med försiktighet (se avsnitt Varningar och försiktighet).
 - Klopido­gre­l 300 mg laddningsdos ska ges till patienter som genomgår PCI inom 24 timmar efter behandling med fibrinolytika.
- Behandlingen med klopido­gre­l ska fortsätta med 75 mg en gång dagligen med ASA 75–100 mg dagligen. Kombinationsbehandlingen ska påbörjas så snart symtomen uppträder och fortsätta upp till 12 månader (se avsnitt 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 klopido­gre­l 300 mg, följt av klopido­gre­l 75 mg en gång dagligen och ASA (75 mg – 100 mg en gång dagligen). Behandling med klopido­gre­l och ASA skall påbörjas inom 24 timmar från att

händelsen inträffat och fortsätta under 21 dagar följt av monoterapi med en trombocyttaggregationshämmare.

Hos patienter med förmaksflimmer ska klopido­gel ges som en 75 mg daglig engångsdos. ASA (75-100 mg dagligen) ska initieras och fortsättas ges i kombination med klopido­gel (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.

Särskilda populationer

- *Äldre patienter*

Akuta koronara syndrom utan ST-höjning (instabil angina eller icke-Q-vågsinfarkt):

- En laddningsdos på 600 mg kan övervägas för patienter < 75 år när koronarangioplastik (PCI) planeras (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Akut hjärtinfarkt med ST-höjning:

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

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

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

- *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). På grund av den ökade blödningsrisken rekommenderas inte trippelbehandling med trombocyttaggregationshämmare (klopidogrel + ASA + dipyridamol) för sekundärprevention av stroke hos patienter med akut icke-kardioembolisk ischemisk stroke eller TIA (se avsnitt Interaktioner och avsnitt Biverkningar). 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 trombocyttaggregation för tillfället inte är önskvärd, bör behandling med klopidogrel sättas ut 7 dagar före operation. Patienter bör informera läkare och tandläkare om att de använder klopidogrel före planering av kirurgiska ingrepp och innan nya läkemedel tas i användning. Klopidogrel förlänger blödningstiden och bör användas med försiktighet till patienter som har tillstånd med blödningsbenägenhet (särskilt gastrointestinala och intraokulära).

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

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

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

Trombotisk Trombocytopen Purpura (TTP)

I mycket sällsynta fall har Trombotisk Trombocytopen Purpura (TTP) rapporterats vid behandling med klopido­gre­l, ibland kort efter läkemedlets insättande. TTP karakteriseras av trombocytopeni och mikroangiopatisk hemolytisk anemi associerad 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 trombocyttaggregationshämmare (klopidogrel och ASA) sättas in senast 24 timmar från att händelsen inträffat.
- Data saknas angående nytta-risk vid korttids-dubbelbehandling med trombocyttaggregationshämmare 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 trombocyttaggregationshämmare (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 trombocyttaggregationshämmare hos patienter där behandling med karotis-endarterektomi eller intravaskulär trombektomi är indicerat, eller hos patienter som planeras för trombolys- eller antikoagulantabehandling. Dubbelbehandling med trombocyttaggregationshämmare 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).

Hjälpämnen

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

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 iakttas 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 iakttas 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 klopido­gel 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 klopido­gel 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 klopido­gel.

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 upprepade 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.

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

Lista med biverkningar i tabellform

Biverkningar som inträffade antingen under kliniska prövningar eller som rapporterades spontant redovisas i tabell nedan.

Frekvensen definieras enligt följande: vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanlig ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynt ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynt ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje organsystem efter fallande allvarlighetsgrad.

Organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta, ingen känd frekvens*
Blodet och lymfsystemet		Trombocytopeni, leukiopeni, eosinofili	Neutropeni, inklusive allvarlig neutropeni	Trombotisk Trombocytopen Purpura (TTP) (se avsnitt Varningar och försiktighet), aplastisk anemi, pancytopeni, agranul

Organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta, ingen känd frekvens*
				ocytos, 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)*
Psykiska störningar				Hallucinationer, konfusion
Centrala och perifera nervsystemet		Intrakraniell blödning (vissa fall rapporteras med		Smakförändringar, smakförlust (ageusi)

Organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta, ingen känd frekvens*
		dödlig utgång), huvudvärk, parestesi er, svindel		
Ögon		Ögonblödning (konjunktival, okulär, retinal)		
Öron och balansorgan			Vertigo	
Hjärtat				Kounis syndrom (vasoplastisk allergisk angina/allergisk hjärtinfarkt) i samband med överkänslighetsreakti on på grund av klopido grel*
Blodkärl	Hematom			Allvarlig blödning, blödning i operationss år, vaskulit, hypotensi on
Andningsvägar, bröstorg	Epistaxis			Blödning i luftvägarna (blodiga upphostningar,

Organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta, ingen känd frekvens*
och mediastinum				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 generaliserad exantematös pustulos (AGEP), angioödem, läkemedelsinducerat överkänslighetssyndrom, läkemedelsutslag med eosinofili och

Organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta, ingen känd frekvens*
				systemiska symtom (DRESS), erytematösa eller exfoliativa utslag, urtikaria, eksem, lichen planus
Muskuloskeletalsystemet och bindväv				Muskuloskeletala blödning (hemartros), artrit, artralgi, myalgi
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Gynekomasti	
Njurar och urinvägar		Hematuri		Glomerulonefrit, ökning av blodkreatinin
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället	Blödning vid punktionssätet			Feber
Undersökningar		Ökad blödningstid,		

Organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta, ingen känd frekvens*
		minskning av neutrofiler, minskning av blodplättar		

* Information relaterad till klopido­gel 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 klopido­gel kan leda till förlängd blödningstid och efterföljande blödningskomplikationer. Lämplig behandling bör övervägas om blödningar observeras. Ingen antidot till klopido­gel är känd. Om snabb korriger­ing av den förlängda blödningstiden krävs, kan trombocyttransfusion motverka effekterna av klopido­gel.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Klopidogrel är en prodrug, och en av dess metaboliter är en trombocyttaggregationshämmare. Klopidogrel måste metaboliseras av CYP450-enzymen för att bilda den aktiva metaboliten som hämmar trombocyttaggregation. 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 trombocyttaggregation. 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. Trombocyttaggregation som inducerats av andra agonister än ADP hämmas också genom blockering av amplifieringen av trombocyttaggregering av frisatt ADP.

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

Farmakodynamisk effekt

Upprepade doser om 75 mg per dag resulterade i en väsentlig hämning av ADP-inducerad trombocyttaggregation från första dagen: denna ökade progressivt och steady-state uppnåddes mellan dag 3 och dag 7. Vid steady-state var den observerade graden av hämning med en dos om 75 mg per dag mellan 40 % och 60 %. Trombocyttaggregation och 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 följt 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).

Hjärtinfarkt med ST-höjning

Säkerheten och effekten av klopido­grel hos patienter med akut hjärtinfarkt med ST-höjning (STEMI) har utvärderats i två randomiserade, placebokontrollerade, dubbelblinda studier, CLARITY, en prospektiv subgruppsanalys av CLARITY (CLARITY PCI), 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 $\geq$ 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.

Subgruppsanalysen av **CLARITY PCI** omfattade 1 863

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

COMMIT-studien, med 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-avvikelse (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.

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

CURRENT-OASIS-7 (*Clopidogrel and Aspirin Optimal Dose Usage to Reduce Recurrent Events*)

Seventh Organization to Assess Strategies in Ischemic Syndromes

Denna randomiserade faktoriella prövning omfattade 25 086 personer med akuta koronara syndrom som planeras för tidig PCI. Patienterna tilldelades slumpmässigt antingen dubbeldos (600 mg dag 1, därefter 150 mg dag 2–7, därefter 75 mg dagligen) eller

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

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

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

Ingen ökning av blödningar eller komplikationer vid ingångsstället observerades (sekundära endpoints dag 30).

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

Denna post-hoc-analysprövning genomfördes för att utvärdera om en laddningsdos på 600 mg klopido­grel ger snabbare och större hämning av trombocytaktivering. I analysen undersöktes effekterna av laddningsdosen 600 mg jämfört med 300 mg på de kliniska resultaten under 30 dagar hos 3 311 patienter från huvudprövningen (n = 1 153 för gruppen med laddningsdosen 300 mg;

n = 2 158 för gruppen med laddningsdosen 600 mg) före hjärtkateterisering följt av 75 mg/dag i ≥ 6 månader efter utskrivning. Resultaten visade signifikant lägre ojusterad frekvens under 30 dagar för mortalitet (1,9 % jämfört med 3,1 %, $p = 0,03$), återinsjuknande i hjärtinfarkt (1,3 % jämfört med 2,3 %, $p = 0,02$) samt definitiv eller sannolik stenttrombos (1,7 % jämfört med 2,8 %, $p = 0,04$) med laddningsdosen 600 mg utan högre blödningsfrekvens. Den multivariantanalysen visade att laddningsdosen 600 mg var en oberoende prediktor för lägre frekvens av allvarliga hjärthändelser under 30 dagar (HR: 0,72 [95 % KI: 0,53–0,98], $p = 0,04$). Frekvensen av (icke-CABG-relaterade) större blödningar var 6,1 % i gruppen med laddningsdosen 600 mg och 9,4 % i gruppen med laddningsdosen 300 mg ($p = 0,0005$). Frekvensen av mindre blödningar var 11,3 % i gruppen med laddningsdosen 600 mg och 13,8 % i gruppen med laddningsdosen 300 mg ($p = 0,03$).

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

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

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

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

Denna prospektiva, öppna, randomiserade prövning genomfördes i Korea för att utvärdera om 6 månaders dubbel trombocythämning (DAPT) skulle vara "non-inferior" jämfört med 12 månaders DAPT

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

Nedtrappning av P2Y12 -hämmare vid akuta koronara syndrom

Byte från en mer potent P2Y12 -receptorhämmare till klopido­grel i kombination med 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 statistiskt signifikant ökning av blödningsrisken med den mer potenta P2Y₁₂ -hämmaren, detta inträffade främst under underhållsfasen, efter den första månaden efter akuta koronara syndrom. TOPIC och TROPICAL-ACS var utformade för att studera hur man mildrar blödningshändelserna samtidigt som effekten upprätthålls.

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

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

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

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

Denna randomiserade, öppna studie inkluderade 2610 biomarkörpositiva patienter med akuta koronara syndrom efter framgångsrik PCI. Patienterna randomiserades att erhålla antingen prasugrel 5 eller 10 mg/dag (dag 0-14) ($n = 1309$) 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 $HPR \geq 46$ 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 vänsterkammarejektionsfraktion $<45\%$; eller dokumenterad perifer vaskulär sjukdom. Medel CHADS₂ poäng var 2,0 (intervall 0–6).

De viktigaste exklusionskriterierna för patienter var dokumenterat peptiskt ulcus inom de senaste 6 månaderna, tidigare intracerebral blödning, signifikant trombocytopeni (antal blodplättar $< 50 \times 10^9$ /l), behov av klopido­grel eller orala antikoaguler 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 läkares beslut baserat på patientens ovilja att ta vitamin K-antagonister.

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

Antalet patienter som nådde det primära resultatmålet (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 %, $p=0,00001$).

Pediatrik population

I en dosupptrappingsstudie 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 μ M ADP-inducerad trombocyttaggregation) vilket var jämförbart med den då vuxna tar klopido­grel 75 mg/dag.

I en randomiserad, dubbelblind, studie i parallella grupper (CLARINET), randomiserades 906 pediatrika patienter (nyfödda och spädbarn) med cyanotisk kongenital hjärtsjukdom lindrade med en systemisk till pulmonell shunt att få klopido­gre­l 0,2 mg/kg (n=467) eller placebo (n=439) tillsammans med samtidig bakgrundsbehandling fram till tiden för kirurgi i andra stadiet. Medeltiden mellan shuntlindring och första administrering av studieläkemedel var 20 dagar. Ungefär 88 % av patienterna erhö­ll samtidigt ASA (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 placebogrupperna) (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. Absorptionen är minst 50 %, baserad på i urinen utsöndrade klopido­grelmetaboliter.

Distribution

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

Metabolism

Klopido­grel metaboliseras extensivt i levern. *In vivo* och *in vitro* metaboliseras klopido­grel enligt två metabola huvudvägar: en medierad av esteraser vilken leder till hydrolys till dess 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 upprepade tillförelser.

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 μ M 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-regimen. En lämplig dosregim för denna patientpopulation har inte fastställts i kliniska studier.

I linje med ovan resultat har metaanalyser av 6 studier med 335 klopido­grelbehandlade individer vid steady-state visat att exponering för aktiv metabolit minskade med 28 % för intermediära metaboliserare och 72 % för långsamma metaboliserare medan 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 stentrombos 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 dosen 75 mg/dag).

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

Klopido­grel hade inte någon inverkan på fertiliteten hos han- eller honråttor och var inte teratogent i råttor eller kaniner. En viss fördröjning i utvecklingen av avkomman sågs i studier där klopido­grel administrerats till lakterande råttor. Specifika farmakokinetiska studier som utförts med radioaktivt märkt klopido­grel har visat att modersubstansen eller dess metaboliter

utsöndras i modersmjölk. Som en följd av detta, kan en direkt effekt (viss toxicitet), eller en indirekt effekt (mindre välsmakande) inte uteslutas.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

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

Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Mikrokristallin cellulosa

Hydroxipropylcellulosa, lågs­substituerad

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:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R)$$

$$\text{PEC} = 0.415 \mu\text{g/L}$$

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 = $10 \cdot 10^6$

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 EC₅₀/10 = 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 $DT50_{\text{total system}} < 32$ 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, clopidogrel 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 Publishing 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, 176:49, F

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

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