

## Grepid

**M R F<sub>f</sub>****Orifarm Generics AB**

Filmdragerad tablett 75 mg

(Rosa, runda, bikonvexa, filmdragerade tabletter)

Antitrombotiskt medel, trombocyttaggregationshämmande medel

**Aktiv substans:**

Klopidogrel

**ATC-kod:**

B01AC04

Läkemedel från Orifarm Generics AB omfattas av  
Läkemedelsförsäkringen.

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

*Texten är baserad på produktresumé: 2014-07-01.*

## Indikationer

*Förebyggande behandling av aterotrombotiska händelser*

Klopidogrel är indicerad hos:

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

### *Förebyggande behandling av aterotrombotiska och tromboemboliska händelser vid förmaksflimmer*

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

För ytterligare information hänvisas till Farmakodynamik.

## **Kontraindikationer**

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

## **Dosering**

- Vuxna och äldre

Klopidogrel skall ges en gång dagligen i dosen 75 mg.

Hos patienter med akuta koronara syndrom:

- Akuta koronara syndrom utan ST-höjning (instabil angina eller icke-Q-vågsinfarkt): behandlingen med klopidogrel skall inledas med en 300 mg laddningsdos och sedan 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 Farmakodynamik).
- Akut hjärtinfarkt med ST-höjning: klopidogrel skall ges som en 75 mg daglig engångsdos inledd med en 300 mg laddningsdos i kombination med ASA, med eller utan trombolytika. För patienter över 75 år skall klopidogrelbehandling inledas utan en laddningsdos. Kombinerad behandling skall påbörjas så snart symtomen uppträder och fortsätta i minst fyra veckor. Fördelen med kombinationen klopidogrel och ASA längre än fyra veckor har inte studerats för denna typ av patienter (se Farmakodynamik)

Hos patienter med förmaksflimmer skall klopidogrel ges som en 75 mg daglig engångsdos. ASA (75-100 mg dagligen) skall initieras och fortsättas ges i kombination med klopidogrel (se 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 Farmakodynamik).
- **Nedsatt njurfunktion**  
Behandlingserfarenheten är begränsad för patienter med nedsatt njurfunktion (se Varningar och försiktighet).
- **Nedsatt leverfunktion**  
Behandlingserfarenheten är begränsad för patienter med måttlig leversjukdom som kan ha ökad blödningsbenägenhet (se Varningar och försiktighet).

## **Administreringsätt**

Oral användning.

Grepid 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 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). Patienterna bör noggrant följas med avseende på tecken på blödning inkluderat ockult blödning, särskilt under de första behandlingsveckorna. På grund av risken för ökad blödning, rekommenderas inte samtidig behandling med klopidogrel och orala trombocythämmande läkemedel (se Interaktioner).

Hos patienter som ska 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).

### *Trombotisk Trombocytopen Purpura (TTP)*

I mycket sällsynta fall har Trombotisk Trombocytopen Purpura (TTP) rapporterats vid behandling med klopidogrel, ibland kort efter läkemedlets insättande. TTP karakteriseras av trombocytopeni och mikroangiopatisk hemolytisk anemi associerad antingen med

neurologiska fynd, njursvikt eller feber. TTP är ett potentiellt dödligt tillstånd som kräver snabbt insättande av behandling inklusive plasmaferes.

### *Förvärvad hemofili*

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

### *Nyligen genomgången ischemisk stroke*

Med hänsyn till avsaknaden av data, kan klopidogrel inte rekommenderas under de första 7 dagarna efter akut ischemisk stroke.

### *Cytokrom P450 2C19 (CYP2C19)*

Farmakogenetik: Hos långsamma CYP2C19-metaboliserare bildas 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 Interaktioner för en lista på CYP2C19-hämmare, se även Farmakokinetik).

### *Korsreaktion hos tienopyridiner*

Patienter bör utredas angående tidigare överkänslighet mot tienopyridiner (såsom klopidogrel, tiklopidin, prasugrel) eftersom korsreaktion hos tienopyridiner har rapporterats (se Biverkningar). Tienopyridiner kan orsaka milda till allvarliga allergiska reaktioner såsom utslag, angioödem eller hematologiska korsreaktioner såsom trombocytopeni och neutropeni. Patienter som tidigare haft 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 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 Dosering).

### *Hjälpämnen*

Grepid innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel:

galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

## **Interaktioner**

*Oraltrombocythämmande läkemedel:* På grund av risken för ökad blödning, rekommenderas inte samtidig behandling med klopidogrel och orala trombocythämmande läkemedel (se 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 homeostasen.

*Glykoprotein IIb/IIIa-hämmare:* Klopidogrel bör användas med försiktighet hos patienter som samtidigt behandlas med glykoprotein IIb/IIIa-hämmare (se Varningar och Försiktighet).

*Acetylsalicylsyra (ASA):* ASA påverkade inte på klopidogrelmedierad hämning av ADP-inducerad trombocyttaggregation, men klopidogrel förstärkte effekten av ASA på kollageninducerad trombocyttaggregation. 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 Varningar och Försiktighet). Klopidogrel och ASA har dock administrerats samtidigt i upp till ett år (se 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 Varningar och Försiktighet).

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

Läkemedel som hämmar CYP2C19 innefattar omeprazol och esomeprazol, fluvoxamin, fluoxetin, moklobemid, vorikonazol, flukonazol, ticlopidin, ciprofloxacin, cimetidin, karbamazepin, oxkarbazepin och kloramfenikol.

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

Motsägelsefulla data angående den kliniska relevansen av denna farmakodynamiska och farmakokinetiska interaktion när det gäller större kardiovaskulära händelser har rapporterats både från observations och kliniska studier. Som en försiktighetsåtgärd bör man avråda från samtidig användning av omeprazol eller esomeprazol (se 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 trombocyttaggregationshämningen med 15% respektive 11%. Dessa resultat tyder på att klopidogrel kan administreras med pantoprazol.

Det finns ingen evidens för att andra läkemedel som minskar magsyra såsom H<sub>2</sub>-blockerare (förutom cimetidin som är en CYP2C19-hämmare) eller antacida skulle interferera med klopidogrels trombocyttaggregationshämmande aktivitet.

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.

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

prövningar 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.

## **Graviditet**

Kategori B:1.

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 Prekliniska uppgifter).

## **Amning**

Grupp IVa.

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 Grepid.

## **Fertilitet**

Klopidogrel påverkade inte fertiliteten i djurstudier.

## **Trafik**

Klopidogrel har inga eller obetydliga effekter 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 biverkningarna som observerats i CAPRIE-, CURE-, CLARITY-, COMMIT- och ACTIVE-A-studierna presenteras nedan. Utöver erfarenhet från kliniska studier så har biverkningar även spontanrapporterats.

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

Hos patienter som behandlades med antingen klopidogrel eller ASA i CAPRIE var den totala incidensen av blödning 9,3%. Incidensen av allvarliga fall var liknande för klopidogrel och för 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 mestadels av extrakraniellt ursprung i båda grupperna (5,3% i gruppen klopidogrel + ASA, 3,5% i gruppen placebo + ASA), mestadels från magtarmkanalen (3,5% mot 1,8%). Det förekom mer intrakraniella blödningar i gruppen klopidogrel + ASA jämfört med gruppen placebo + ASA (1,4% mot 0,8%). Det var ingen statistiskt signifikant skillnad i frekvens av dödlig blödning (1,1% i gruppen klopidogrel + ASA och 0,7% i gruppen placebo + ASA) och blödande stroke (0,8% mot 0,6%) mellan grupperna.

#### *Lista med biverkningar i tabellform*

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

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

Organsystem	Vanlig	Mindre vanlig	Sällsynt	Mycket sällsynt eller ingen känd frekvens*
Blodet och lymfsystemet		Trombocytopeni, leukopeni, eosinofili	Neutropeni, inklusive allvarlig neutropeni	Trombotisk Trombocytopen Purpura (TTP) (se Varningar och försiktighet), aplastisk anemi, pancytopeni, agranulocytos, allvarlig trombocytopeni, förvärvad hemofili A, granulocytopeni, anemi
				Serumsjuka, anafylaktoida reaktioner, korsreaktiv läkemedelsöverkänslighet hos tienopyridine

<b>Organsystem</b>	<b>Vanlig</b>	<b>Mindre vanlig</b>	<b>Sällsynt</b>	<b>Mycket sällsynt eller ingen känd frekvens*</b>
<b>Immunsystemet</b>				r (såsom tiklopidin, prasugrel) (se Varningar och försiktighet)*
<b>Psykiska störningar</b>				Hallucinationer, konfusion
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>		Intrakraniell blödning (vissa fall rapporterades med dödlig utgång), huvudvärk, parestesier, svindel		Smakförändringar
<b>Ögon</b>		Ögonblödning (konjunktival, okulär, retinal)		
<b>Öron och balansorgan</b>			Vertigo	



<b>Organsystem</b>	<b>Vanlig</b>	<b>Mindre vanlig</b>	<b>Sällsynt</b>	<b>Mycket sällsynt eller ingen känd frekvens*</b>
<b>Blodkärl</b>	Hematom			Allvarig blödning, blödning i operationssår, vaskulit, hypotension
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>	Epistaxis			Blödning i luftvägarna (blodiga upphostningar, blödning i lungan), bronkospasm, interstitiell pneumonit, eosinofil pneumonit
	Gastrointestinal blödning,	Ventrikel- och duodenalsår, gastrit,		Gastrointestinal och retroperitoneal blödning med dödlig utgång, pankreatit, kolit (inklusive

Organsystem	Vanlig	Mindre vanlig	Sällsynt	Mycket sällsynt eller ingen känd frekvens*
<b>Magtarmkanalen</b>	diarré, buksmärta, dyspepsi	kräkning, illamående, förstoppning, flatulens	Retroperitoneal blödning	ulcerös eller lymfocytär kolit), stomatit
<b>Lever och gallvägar</b>				Akut leversvikt, hepatit, onormala leverfunktionssvärden
	Blåmärken	Hudutslag, klåda,		Bullös dermatit (toxisk epidermal nekrolys, Stevens Johnsons syndrom, erythema multiforme), angioödem, läkemedelsinducerat överkänslighetssyndrom, läkemedelsutslag med

<b>Organsystem</b>	<b>Vanlig</b>	<b>Mindre vanlig</b>	<b>Sällsynt</b>	<b>Mycket sällsynt eller ingen känd frekvens*</b>
<b>Hud och subkutan vävnad</b>		hudblödning (purpura)		eosinofili och systemiska symtom (DRESS), erytematösa eller exfoliativa utslag, urtikaria, eksem, lichen planus
<b>Muskuloskeletal systemet och bindväv</b>				Muskuloskeletal blödning (hemartros), artrit, artralgi, myalgi
<b>Njurar och urinvägar</b>		Hematuri		Glomerulonefrit, ökning av blodkreatinin
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>	Blödning vid punktionsstället			Feber

Organsystem	Vanlig	Mindre vanlig	Sällsynt	Mycket sällsynt eller ingen känd frekvens*
Undersökningar		Ökad blödningstid, minskning av neutrofiler, minskning av blodplättar		

\* Information relaterad för klopidogrel med ingen känd frekvens.

### *Rapportering av misstänkta biverkningar*

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se). Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

## **Överdoser**

Överdoser 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 korrigerande av den förlängda blödningstiden krävs, kan trombocyttransfusion motverka effekterna av klopidogrel.

## **Farmakodynamik**

### *Verkningsmekanism*

Klopidogrel är en prodrug, och en av dess metaboliter är en trombocyttaggregationshämmare. Klopidogrel måste metaboliseras av CYP450-enzymerna för att bilda den aktiva metaboliten som hämmar trombocyttaggregation. Klopidogrels aktiva metabolit hämmar selektivt bindningen av adenosindifosfat (ADP) till dess trombocyt-P2Y<sub>12</sub>-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 trombocyttaggregation av frisatt ADP.

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

### *Farmakodynamisk effekt*

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

graden av hämning med en dos om 75 mg per dag mellan 40% och 60% . Trombocyttaggregation och 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 5 studier med över 88 000 patienter: CAPRIE- studien, en jämförelse mellan klopidogrel och ASA, och CURE-, CLARITY, COMMIT 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% (95% CI: 0,2 till 16,4%) p=0,045), vilket motsvarar, för varje 1 000 patienter behandlade i 2 år, 10

ytterligare patienter (CI: 0 till 20), som skyddas från att uppleva en ny ischemisk attack. Analys av total mortalitet som en sekundär «end-point» visade ingen signifikant skillnad mellan klopidogrel (5,8%) och ASA (6,0%).

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

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

### *Akuta koronara syndrom*

I CURE-studien inkluderades 12 562 patienter med akuta koronara syndrom utan ST-höjning (instabil angina eller icke-Q-vågsinfarkt), och som kom in inom 24 timmar efter den allra senaste episoden av bröstsmärta eller symtom förenliga med ischemi. Det krävdes att patienterna antingen hade EKG förändringar förenliga med nyligen uppkommen ischemi eller förhöjda nivåer av hjärtenzymer

eller troponin I eller T som var minst två gånger högre än den övre gränsen för normalt värde. Patienterna randomiserades till klopidogrel (300 mg laddningsdos följt av 75 mg/dag, N=6 259) eller placebo (N=6 303), båda gavs i kombination med ASA (75-325 mg en gång dagligen) och annan standardbehandling. Patienterna behandlades i upp till ett år. I CURE fick 823 (6,6%) patienter samtidig behandling med GPIIb/IIIa receptorhämmare. Heparin administrerades till mer än 90% av patienterna och den relativa frekvensen blödningar mellan klopidogrel och placebo påverkades inte signifikant av samtidig heparinbehandling.

Antalet patienter med primär endpoint [kardiovaskulär död, hjärtinfarkt, eller stroke] var 582 (9,3%) i den klopidogrelbehandlade gruppen och 719 (11,4%) i den placebobehandlade gruppen, en 20%-ig relativ riskreduktion (95% CI av 10%-28%;  $p=0,00009$ ) för den klopidogrelbehandlade gruppen (17% relativ riskreduktion när patienterna behandlades konservativt, 29% när de genomgick perkutan transluminal koronar angioplastik (PTCA) med eller utan stent och 10% när de genomgick koronar bypass kirurgi (CABG)). Nya kardiovaskulära händelser (primär endpoint) förhindrades, med en relativ riskreduktion på 22% (CI: 8,6, 33,4), 32% (CI: 12,8, 46,4), 4% (CI: -26,9, 26,7), 6% (CI: -33,5, 34,3) och 14% (CI: -31,6, 44,2) under studiens intervall på respektive 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 och 9-12 månader. Efter 3 månaders behandling blev den observerade fördelen således inte ytterligare förbättrad i klopidogrel + ASA gruppen, däremot kvarstod risken för blödning (se Varningar och försiktighet).

Användningen av klopidogrel i CURE associerades med en minskning av behovet av trombolytisk behandling (RRR = 43,3%;



CI: 24,3%, 57,5%) och GPIIb/IIIa hämmare (RRR = 18,2%; CI: 6,5%, 28,3%).

Antalet patienter med co-primär endpoint (kardiovaskulär död, hjärtinfarkt, stroke eller refraktär ischemi) var 1 035 (16,5%) i den klopidogrelbehandlade gruppen och 1 187 (18,8%) i den placebobehandlade gruppen, en 14% relativ riskreduktion (95% CI av 6%-21%,  $p=0,00005$ ) för den klopidogrelbehandlade gruppen. Denna fördel kan huvudsakligen tillskrivas den statistiskt signifikanta reduktionen av förekomsten av hjärtinfarkt [287 (4,6%) i den klopidogrelbehandlade gruppen och 363 (5,8%) i den placebobehandlade gruppen]. Den sågs ingen effekt på förekomsten av återinläggning på sjukhus pga instabil angina.

Resultaten från populationer med olika karakteristika (t.ex. instabil angina eller icke-Q-vågsinfarkt, låg- till högrisknivåer, diabetes, revaskulariseringsbehov, ålder, kön, etc.) stämde överens med resultaten från den primära analysen. I en post-hoc analys hos 2 172 patienter (17% av den totala CURE-populationen) som stentbehandlades (Stent-CURE), fann man att klopidogrel jämfört med placebo uppvisade en signifikant relativ riskreduktion på 26,2% till förmån för klopidogrel för co-primär endpoint (kardiovaskulär död, hjärtinfarkt, stroke) och också en signifikant relativ riskreduktion på 23,9% för andra co-primära endpoint (kardiovaskulär död, hjärtinfarkt, stroke eller refraktär ischemi). Dessutom påvisade inte säkerhetsprofilen för klopidogrel i denna subgrupp av patienter några särskilda risker. Resultaten från denna subgruppsanalys är därför i linje med de allmänna studieresultaten.

Observerade fördelar med klopidogrel var oberoende av andra akuta till långvariga kardiovaskulära behandlingar (sådana som

heparin/LMWH, GPIIb/IIIa hämmare, lipidsänkande läkemedel, betablockerare och ACE-hämmare). Effekten av klopidogrel var oberoende av dosen på ASA (75-325 mg en gång dagligen).

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

CLARITY-studien inkluderade 3 491 patienter som kom in inom 12 timmar efter att hjärtinfarkt med ST- höjning började och som planerades att få trombolytisk behandling. Patienterna fick klopidogrel (300 mg laddningsdos, följt av 75 mg/dag, n=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 heparin om nödvändigt. Patienterna följdes i 30 dagar. Primär endpoint var en sammansatt endpoint av förekomst av en ockluderad infarktrelaterad artär på angiogrammet före utskrivning eller död eller förnyad hjärtinfarkt före coronarangiografi. För patienter som inte genomgick angiografi var primär endpoint död eller återkommande hjärtinfarkt före dag 8 eller före utskrivning från sjukhus. Patientpopulationen inkluderade 19,7% kvinnor och 29,2% patienter  $\geq 65$  år. Totalt 99,7% av patienterna fick fibrinolytika (fibrin specifika: 68,7%, icke-fibrin specifika: 31,1%), 89,5% heparin, 78,7% beta-blockerare, 54,7% ACE-hämmare och 63% statiner.

Femton procent (15,0%) av patienterna i klopidogrelgruppen och 21,7% i placebogrupperna nådde primär endpoint, vilket motsvarade en absolut reduktion på 6,7% och 36% relativ reduktion till fördel för klopidogrel (95% CI: 24, 47%,  $p < 0,001$ ), huvudsakligen relaterat till en minskning av ockluderade infarktrelaterade artärer.

Denna fördel var konsekvent mellan alla fördefinierade subgrupper inkluderande patientålder och kön, infarktens läge och typ av fibrinolytika som använts eller om heparin använts.

COMMIT-studien, med 2x2 faktoriell design, inkluderade 45 852 patienter som kom in inom 24 timmar efter att symtom för misstänkt hjärtinfarkt uppträtt med överensstämmande EKG-avvikelser (t.ex. ST- höjning, ST-sänkning eller vänster grenblock). Patienter fick klopidogrel (75 mg/dag, n=22 961) eller placebo (n=22 891) i kombination med ASA (162 mg/dag) i 28 dagar eller tills utskrivning från sjukhus. Primära endpoints var död oavsett orsak och det första uppträdandet av ny hjärtinfarkt, stroke eller död. Populationen inkluderade 27,8% kvinnor, 58,4% patienter  $\geq 60$  år (26%  $\geq 70$  år) och 54,5% patienter som fick fibrinolytika.

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

### *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  $\geq 75$  år eller ålder 55-74 år och antingen diabetes mellitus som kräver läkemedelsbehandling, eller dokumenterad tidigare hjärtinfarkt eller dokumenterad kranskärslsjukdom; behandling för systemisk hypertension; tidigare stroke, transitorisk ischemisk attack (TIA), eller icke-CNS systemisk propp; vänsterkammardysfunktion med vänsterkammarejektionsfraktion  $< 45\%$ ; eller dokumenterad perifer vaskulär sjukdom. Medel CHADS<sub>2</sub> poäng var 2,0 (räckvidd 0-6).

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

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

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

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

### *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 0,15 mg/kg endast hos nyfödda. Dosen på 0,2 mg/kg uppnådde en hämning på i medel 49,3% (5  $\mu$ M ADP-inducerad trombocyttaggregation) vilket var jämförbart med den då vuxna tar Grepid 75 mg/dag.

I en randomiserad, dubbelblind, parallellgrupps-studie (CLARINET), randomiserades 906 pediatrika patienter (nyfödda och spädbarn) med cyanotisk kongenital hjärtsjukdom lindrade med en systemisk-till-pulmonell shunt att få klopidogrel 0,2 mg/kg (n=467) eller placebo (n=439) tillsammans med samtidig bakgrundsbehandling fram till tiden för kirurgi i andra stadiet. Medeltiden mellan shunt-lindring och första administrering av studieläkemedel var 20 dagar. Ungefär 88% av patienterna erhöll samtidigt ASA (från 1 till 23 mg/kg/dag). Det var ingen signifikant skillnad mellan grupperna i den första sammansatta endpointen död, shunt-trombos eller hjärtrelaterad intervention innan 120 dagars ålder efter en händelse ansedd som trombotisk (89 [19.1%] för klopidogrelgruppen och 90 [20.5%] för placebogrupperna) (se 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-prövningarna utfördes med användande av en konstituerad lösning av klopidogrel. I en studie av relativ biotillgänglighet hos vuxna, uppvisade den konstituerade lösningen av klopidogrel en liknande absorptionsomfattning och något högre absorptionshastighet av den cirkulerande (inaktiva) huvudmetaboliten jämfört med den godkända tabletten.

## **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 inaktivakarboxylsyrederivat (85% av cirkulerande metaboliter), och en medierad av multipla cytokrom P450. Klopidogrel metaboliseras först till en 2-oxo-klopidogrel intermediärmetabolit. Efterföljande metabolism av 2-oxo-klopidogrel intermediärmetaboliten resulterar i bildning av den aktiva metaboliten; ett thiol-derivat av klopidogrel. *In vitro* medieras den här vägen av CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 och CYP2B6. Den aktiva thiol-metaboliten som har isolerats *in vitro*, binder snabbt och irreversibelt till trombocytreceptorer, därigenom hämmande trombocyttaggregation.

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

### *Elimination*

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

### *Farmakogenetik*

CYP2C19 är involverat i bildningen av både den aktiva metaboliten och 2-oxo-klopidogrel intermediärmetaboliten. Farmakokinetik och trombocythämmande effekt hos den aktiva metaboliten av klopidogrel, mätt genom *ex vivo* trombocyttaggregationstester, 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 trombocyttaggregationshämning 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 trombocyttaggregationshämning (5  $\mu$ M ADP) på 24% (24 timmar) och 37% (Dag 5) jämfört med medelvärde för trombocyttaggregationshämning 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 trombocyttaggregationshämning 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

trombocyttaggregationshämning (5  $\mu$ M ADP) minskade med skillnader i medelvärde för trombocyttaggregationshämning på 5,9% respektive 21,4% jämfört med extensiva metaboliserare.

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

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

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

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

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

## **Särskilda patientgrupper**

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

### *Nedsatt njurfunktion*

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

### *Nedsatt leverfunktion*

Efter upprepade doser av 75 mg klopidogrel per dag i 10 dagar hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion, var hämningen av ADP-inducerad trombocyttaggregation liknande som den som observerats hos friska individer. Medelförlängningen av blödningstid var också likartad i de två grupperna.

### *Ras*

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

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

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

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

## Innehåll

Varje filmdragerad tablett innehåller: 75 mg klopidogrel (som besilat), 2,6 mg laktos, cellulosa, mikrokristallin, hydroxipropylcellulosa (E463), mannitol (E421), kros повідon, typ A, citronsyramonohydrat, makrogol 6000, stearinsyra, talk, hypromellos (E464), järnoxid, röd (E172), laktosmonohydrat, triacetin (E1518), titandioxid (E171).

## 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:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = \frac{(A \cdot 10^9 \cdot (100 - R))}{(365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100)} = 1.5 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R)$$

$$\text{PEC} = 0.3375 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 2,250 kg (total sold amount API in Sweden year 2016, data from Quintiles IMS)

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

P = number of inhabitants in Sweden =  $9 \cdot 10^6$

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<sub>50</sub> 72 h (biomass) = 4,440 µg/L

NOEC = 850 µg/L

(Protocol: OECD 201)

(Ref II)

EC<sub>50</sub> 72 h (growth inhibition) > 6 900 µg/L

MIC/NOEC = 850 µg/L

(Protocol: OECD 201)

(Ref II)

#### *Crustacean (Daphnia magna):*

EC<sub>50</sub> 48 h (immobilization) = 8,300 µg/L

NOEC 48 h (immobilization) = 6,200 µg/L

(Protocol: OECD 202)

(Ref III)

EC<sub>50</sub> 21 days (growth) > 2,300 µg/L

NOEC 21 days (growth) = 710 µg/L

(Protocol: OECD 211)

(Ref IV)

*Fish (Oncorhynchus mykiss):*

LC<sub>50</sub> 96 h (mortality) = 4,000 µg/L

NOEC 96 h (mortality) = 1,010 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<sub>50</sub>/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 = 0.3375 / 31 = 0.0108, 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  $DT50_{\text{total system}} = 7.5$  (sediment 1) - 13.5 (sediment 2) days;  $DT50_{\text{water}} = 7.2$  (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:*

$\text{Log } P_{\text{ow}} = 3.76$  at pH 7 (US EPA & OECD 107) (Ref VIII)

*Justification of chosen bioaccumulation phrase:* Since  $\text{log } P_{\text{ow}} < 4$  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**

Blisterkartor av PVC/PE/PVDC/aluminium: Förvaras vid högst 25 °C.  
Blisterkartor av enbart aluminium: Inga särskilda förvaringsanvisningar.

## **Förpackningsinformation**

*Filmdragerad tablett 75 mg Rosa, runda, bikonvexa, filmdragerade tabletter*

28 styck kalenderförpackning, 209:28, F

100 styck blister, 85:44, F

28 styck blister (fri prissättning), *tillhandahålls för närvarande ej*

Följande produkter har även paralleldistribuerade förpackningar:  
Filmdragerad tablett 75 mg