

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Clopidogrel Actavis 75 mg filmdrasjerte tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 111,86 mg klopido­grelbesylat, tilsvarende 75 mg klopido­grel.

### Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 73,61 mg laktose og 0,29 mg lecitin (inneholder soyaolje) (E322).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

Rosa, rund, bikonveks filmdrasjert tablett (9 mm i diameter), merket med "II" på ene siden.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

#### *Sekundærprofylakse av aterotrombotiske hendelser:*

Klopido­grel er indisert hos:

- Voksne pasienter med hjer­teinfarkt (fra noen få dager til mindre enn 35 dager), hjer­neinfarkt (fra 7 dager til mindre enn 6 måneder) eller etablert perifer arteriell sykdom.
- Voksne pasienter med akutt koronarsyndrom:
  - Akutt koronarsyndrom uten ST-segment elevasjon (ustabil angina eller hjer­teinfarkt uten Q-takk), inkludert pasienter med innlagt stent etter perkutan koronar intervensjon (PCI), i kombinasjon med acetylsalisylsyre (ASA).
  - Akutt hjer­teinfarkt med ST-segment elevasjon i kombinasjon med ASA hos pasienter med perkutan koronar intervensjon (inkludert pasienter med innlagt stent) eller pasienter med behov for medisinsk trombolytisk behandling/behandling med fibrinolytika.

#### *Hos pasienter med moderat til høy-risiko transitorisk iskemisk anfall (TIA) eller mindre hjer­neinfarkt*

Klopido­grel i kombinasjon med ASA er indisert hos:

- Voksne pasienter med moderat til høy-risiko TIA (ABCD2<sup>1</sup> score  $\geq 4$ ) eller mindre hjer­neinfarkt (NIHSS<sup>2</sup>  $\leq 3$ ) innen 24 timer etter enten TIA eller hjer­neinfarkthendelsen.

#### *Forebyggende behandling av aterotrombotiske og tromboemboliske hendelser ved atrieflimmer:*

Hos voksne pasienter med atrieflimmer og minst en risikofaktor for vaskulære hendelser, som ikke kan behandles med vitamin K-antagonister (VKA) og som har lav blødningsrisiko, er klopido­grel indisert i kombinasjon med ASA for forebyggende behandling av aterotrombotiske og tromboemboliske hendelser, inkludert hjerneslag.

For ytterligere informasjon, se pkt. 5.1.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

---

<sup>1</sup> Alder, blodtrykk, kliniske funn, varighet, diabetes mellitus-diagnose

<sup>2</sup> National Institutes of Health Stroke Scale

## Dosering

### *Voksne og eldre*

75 mg klopido­grel gis én daglig.

Hos pasienter med akutt koronarsyndrom:

- Akutt koronarsyndrom uten ST-segment elevasjon (ustabil angina eller hjerteinfarkt uten Q-takk): klopido­grelbehandling skal innledes med en 300 mg eller 600 mg startdose. En startdose på 600 mg kan vurderes hos pasienter < 75 år når perkutan koronar intervensjon er påtenkt (se pkt. 4.4). Behandling med klopido­grel bør fortsettes med 75 mg en gang daglig (sammen med acetylsalisylsyre (ASA) 75-325 mg daglig). Ettersom høyere doser med ASA er assosiert med større blødningsrisiko, anbefales ikke ASA-doser som overstiger 100 mg. Den optimale behandlingstiden er ikke endelig fastsatt. Data fra kliniske studier støtter bruk opp til 12 måneder, og den maksimale nytten ble sett ved 3 måneder (se pkt. 5.1).
  - Akutt hjerteinfarkt med ST-segment elevasjon:
    - Hos pasienter med behov for medisinsk trombolytisk behandling/behandling med fibrinolytika, bør klopido­grel gis som en daglig enkeltdose på 75 mg og innledes med en 300 mg startdose i kombinasjon med ASA samt med eller uten trombolytika. For medisinsk behandlede pasienter som er eldre enn 75 år bør klopido­grelbehandling innledes uten startdose. Kombinasjonsterapi bør begynne så tidlig som mulig etter symptomstart og fortsette i minst 4 uker. Fordelen med kombinasjonen klopido­grel og ASA utover 4 uker er ikke undersøkt her (se pkt. 5.1).
    - Når perkutan koronar intervensjon (PCI) er påtenkt:
      - Klopido­grel bør innledes med en startdose på 600 mg hos pasienter med primær PCI og hos pasienter med PCI mer enn 24 timer etter å ha fått behandling med fibrinolytika. Hos pasienter ≥ 75 år bør startdose på 600 mg administreres med forsiktighet (se pkt. 4.4).
      - En startdose med 300 mg klopido­grel bør gis til pasienter med PCI innen 24 timer etter at de har fått behandling med fibrinolytika.
- Behandling med klopido­grel bør fortsette med 75 mg én gang daglig sammen med ASA 75 mg-100 mg daglig. Kombinasjonsterapi bør startes så tidlig som mulig etter symptomstart og fortsette i opptil 12 måneder (se pkt. 5.1).

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

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

Hos pasienter med atrieflimmer gis 75 mg klopido­grel en gang daglig. Behandling med ASA (75–100 mg daglig) bør startes og fortsette i kombinasjon med klopido­grel (se pkt. 5.1).

Hvis en dose glemmes:

- Innenfor 12 timer etter normalt doseringstidspunkt: pasienter bør ta dosen straks og så ta neste dose til vanlig tid.
- Mer enn 12 timer etter normalt doseringstidspunkt: pasienten bør ta neste dose til vanlig tid og skal ikke ta dobbel dose.

### Spesielle populasjoner

- *Eldre*

*Akutt koronarsyndrom uten ST-segment elevasjon (ustabil angina eller hjerteinfarkt uten Q-takk):*

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

*Akutt hjerteinfarkt med ST-segment elevasjon:*

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

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

- Hos pasienter  $\geq 75$  år bør en startdose på 600 mg administreres med forsiktighet (se pkt. 4.4).

- *Pediatrisk populasjon*

Klopido­grel bør ikke brukes hos barn pga. usikker effekt (se pkt. 5.1).

- *Nedsatt nyrefunksjon*

Det er begrenset klinisk erfaring fra bruk hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4.).

- *Nedsatt leverfunksjon*

Det er begrenset klinisk erfaring fra bruk hos pasienter med moderat leversykdom. Disse pasientene kan ha blødningsdiatese (se pkt. 4.4.).

#### Administrasjonsmåte

Til oral bruk

Kan tas med eller uten mat.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

- Overfølsomhet overfor virkestoffet, soyaolje, jordnøttolje eller overfor noen av hjelpestoffene oppført i pkt. 6.1.
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon.
- Aktiv patologisk blødning som f.eks. peptisk ulcus eller intrakraniell blødning.

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

#### *Blødning og hematologiske forstyrrelser*

På grunn av risikoen for blødninger og hematologiske bivirkninger, bør bestemmelse av antall blodceller og/eller andre passende tester umiddelbart vurderes hvis kliniske symptomer som tyder på blødning, opptrer under behandlingen (se pkt. 4.8). I likhet med andre platehemmere bør klopido­grel brukes med forsiktighet hos pasienter som kan ha økt blødningsrisiko i forbindelse med traume, kirurgiske inngrep eller andre patologiske tilstander, og hos pasienter som behandles med ASA, heparin, glykoprotein IIb/IIIa-hemmere eller ikke-steroid­e antiinflammatoriske midler (NSAIDs) inkludert COX-2-hemmere, eller selektive serotonin reopptakshemmere (SSRIs), eller sterke CYP2C19-induktorer, eller andre legemidler som medfører økt blødningsrisiko, som pentoksifyllin (se pkt. 4.5). På grunn av økt risiko for blødning anbefales ikke trippel platehemming (klopido­grel + ASA + dipyridamol) for sekundær forebygging av slag hos pasienter med akutt ikke-kardioembolisk iskemisk slag eller TIA (se pkt. 4.5 og 4.8). Pasientene bør følges nøye med hensyn til tegn på blødning, inkludert okkult blødning, spesielt under første behandlingsuke, og/eller etter invasive hjerteprosedyrer eller kirurgi. På grunn av risiko for økt blødningsintensitet, anbefales ikke samtidig behandling med klopido­grel og perorale antikoagulantia (se pkt. 4.5).

Hvis en pasient skal gjennomgå elektiv kirurgi og hemming av blodplateaggregasjonen midlertidig ikke er ønsket, bør klopido­grel seponeres 7 dager før inngrepet. Pasienten bør informere lege og tannlege om at de bruker klopido­grel, før ethvert operativt inngrep planlegges og før ethvert nytt legemiddel tas i bruk. Klopido­grel forlenger blødningstiden og bør brukes med forsiktighet hos pasienter som har lesjoner med blødningstendens (spesielt gastrointestinale og intraokulære).

Pasientene bør informeres om at det kan ta lenger tid enn normalt å stoppe en blødning når man bruker klopido­grel (alene eller i kombinasjon med ASA), og at de skal informere sin lege om enhver uvanlig blødning (lokalisasjon og varighet).

Bruk av startdose på 600 mg klopido­grel er ikke anbefalt til pasienter som er  $\geq 75$  år med akutt koronarsyndrom uten ST-segment elevasjon på grunn av økt blødningsrisiko.

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

#### *Trombotisk trombocytopen purpura (TTP)*

Meget sjeldne tilfeller av trombotisk trombocytopen purpura (TTP) er rapportert i forbindelse med behandling med klopido­grel, i noen tilfeller kort tid etter eksponering. TTP karakteriseres ved trombocytopeni og mikroangiopatisk hemolytisk anemi, assosiert med enten nevrologiske funn, nyresvikt eller feber. TTP er en potensielt dødelig tilstand og krever rask behandling inkludert plasmaferese.

#### *Ervervet hemofili*

Ervervet hemofili har blitt rapportert etter bruk av klopido­grel. I tilfeller der isolert forlengelse av aktivert partiell tromboplastintid (aPTT) med eller uten blødning er bekreftet, bør ervervet hemofili tas i betraktning. Pasienter med bekreftet ervervet hemofilidiagnose bør tas hånd om og følges opp av spesialister og klopido­grel bør seponeres.

#### *Nylig gjennomgått hjerteinfarkt*

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

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

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

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

Farmakogenetikk: Hos pasienter med redusert CYP2C19-metabolisme gir anbefalte doser klopido­grel redusert dannelse av den aktive metabolitten av klopido­grel og mindre effekt på blodplatefunksjonen. Tester for å identifisere en pasients CYP2C19-genotype finnes.

Da klopido­grel metaboliseres til den aktive metabolitten delvis av CYP2C19, kan bruk av legemidler som hemmer dette enzymet ventes å gi lavere nivå av den aktive metabolitten av klopido­grel. Klinisk relevans av dette er usikker. Som forsiktighetsregel skal samtidig bruk av sterke eller moderate CYP2C19-hemmere frarådes. (se punkt 4.5 for liste av CYP2C19-hemmere, se også pkt. 5.2).

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

#### *CYP2C8-substrater*

Det må utvises forsiktighet ved samtidig behandling med klopido­grel og legemidler som er CYP2C8-substrater (se pkt.4.5).

#### *Kryssreaksjoner blant tienopyridiner*

Pasientene bør evalueres for tidligere overfølsomhet overfor tienopyridiner (som for eksempel klopido­grel, tiklopidin, prasugrel) siden kryssreaksjoner mellom tienopyridiner har blitt rapportert (se pkt. 4.8). Pasienter som tidligere har hatt overfølsomhet og/eller hematologiske reaksjoner overfor andre tienopyridiner kan ha økt risiko for å utvikle den samme eller en annen reaksjon overfor en annen tienopyridin. Det anbefales at pasienter med kjente allergier overfor tienopyridiner overvåkes nøye for tegn på overfølsomhet overfor klopido­grel under behandling.

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Det er begrenset klinisk erfaring hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Klopido­grel må derfor brukes med forsiktighet hos disse pasientgruppene (se pkt. 4.2).

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Erfaringene er også begrenset hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon som kan ha blødningsdiatese. Klopido­grel må derfor brukes med forsiktighet i denne pasientgruppen (se pkt. 4.2).

#### Hjelpestoffer:

##### *Laktose*

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose-malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

##### *Lecitin*

Clopido­grel Actavis inneholder lecitin (soyaolje). Pasienter som er overfølsomme for peanøtter eller soya, bør ikke ta dette legemidlet.

Tablettboksen inneholder et tørkemiddel, som ikke må svelges.

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

*Legemidler forbundet med blødningsrisiko:* Det er økt risiko for blødning på grunn av potensiell additiv effekt. Samtidig administrering av legemidler som er forbundet med blødningsrisiko, bør gjennomføres med forsiktighet.

*Perorale antikoagulantia:* På grunn av risiko for økt blødningsintensitet, anbefales ikke samtidig behandling med klopido­grel og perorale antikoagulantia (se pkt. 4.4). Selv om klopido­grel 75 mg daglig ikke endret farmakokinetikken til S-warfarin eller INR (International Normalised Ratio) hos pasienter på langtidsbehandling med warfarin, øker blødningsrisikoen ved samtidig bruk av klopido­grel og warfarin på grunn av uavhengige virkninger på hemostasen.

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

*Acetylsalisylsyre (ASA):* ASA påvirket ikke klopido­grelmediert hemming av ADP-indusert trombocyttaggregasjon, men klopido­grel forsterker virkningen av ASA på kollagenindusert aggregasjon. Samtidig behandling med ASA (2 x 500 mg på en dag) viste imidlertid ikke signifikant økning av den allerede forlengede blødningstiden indusert ved klopido­grelbehandling. En farmakodynamisk interaksjon mellom klopido­grel og ASA er mulig, og kan føre til økt

blødningsrisiko. Forsiktighet skal derfor utvises ved samtidig bruk (se pkt. 4.4). Klopido­grel og ASA har imidlertid blitt administ­rert samtidig i opptil ett år (se pkt. 5.1).

*Heparin:* I en klinisk studie med friske forsøks­personer medførte ikke klopido­grel at heparindosen måtte justeres eller at effekten av heparin på koagulasjonen ble påvirket. Samtidig administ­rering av heparin hadde ingen effekt på klopido­grelindusert hemming av trombocyttag­regasjonen. En farmakodynamisk interaksjon mellom klopido­grel og heparin er mulig, og kan føre til økt blødningsrisiko. Forsiktighet skal derfor utvises ved samtidig bruk (se pkt. 4.4).

*Trombolytika:* Sikkerhet ved samtidig bruk av klopido­grel, fibrin eller ikke-fibrinspesifikke trombo­lytika og hepariner ble undersøkt hos pasienter med akutt hjerteinfarkt. Hyppigheten av klinisk signifikant blødning var sammenlignbar med den som sees når trombo­lytika og heparin gis samtidig med ASA (se pkt. 4.8).

*NSAIDs:* I en klinisk studie på friske forsøks­personer økte okkult gastrointestinalt blodtap ved samtidig tilførsel av klopido­grel og naproksen. På grunn av manglende interaksjonsstudier er det foreløpig uklart om det er økt risiko for gastrointestinale blødninger med alle NSAIDs. Derfor bør samtidig inntak av NSAIDs inkludert COX-2-hemmere og klopido­grel skje med forsiktighet (se pkt. 4.4).

*SSRIer:* siden SSRIer påvirker blodplateaktiveringen og øker risikoen for blødning, bør man være aktsom ved samtidig behandling med klopido­grel og SSRIer.

#### *Annen samtidig behandling:*

Da klopido­grel metaboliseres til den aktive metabolitten delvis av CYP2C19, kan bruk av legemidler som hemmer dette enzymet, ventes å gi lavere nivå av den aktive metabolitten av klopido­grel. Den kliniske relevansen av denne interaksjonen er uvis. Som forsiktighetsregel skal samtidig sterke eller moderate CYP2C19-hemmere frarådes. (se pkt. 4.4 og 5.2).

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

#### *Protonpumpehemmere (PPI):*

Omeprazol 80 mg én gang daglig gitt enten på samme tid som klopido­grel eller med 12 timers intervall mellom de to legemidlene, reduserte eksponeringen for den aktive metabolitten med 45 % (startdose) og 40 % (vedlikeholdsdose). Nedgangen var forbundet med 39 % (startdose) og 21 % (vedlikeholdsdose) reduksjon av blodplateaggregasjonshemming. Esomeprazol forventes å gi en tilsvarende interaksjon med klopido­grel.

Inkonsekvente data vedrørende klinisk betydning, i form av større kardiovaskulære hendelser, av denne farmakokinetiske/farmakodynamiske interaksjonen er blitt rapportert fra både observasjonsstudier og kliniske studier. Som en forsiktighetsregel bør samtidig bruk av omeprazol eller esomeprazol frarådes (se pkt 4.4).

Mindre uttalt reduksjon av metabolitteksponering er observert med pantoprazol eller lansoprazol. Plasmakonsentrasjonen av aktiv metabolitt var redusert med 20 % (startdose) og 14 % (vedlikeholdsdose) ved samtidig behandling med pantoprazol 80 mg én gang daglig. Dette var forbundet med en gjennomsnittlig reduksjon av blodplateaggregasjonshemming på henholdsvis 15 % og 11 %. Disse resultatene indikerer at klopido­grel kan gis sammen med pantoprazol.

Det er ikke bevis for at andre legemidler som nedsetter syresekresjonen, som H<sub>2</sub>-blokkere eller antacida, påvirker klopido­grels hemming av blodplateaggregasjonen.

*Forsterket antiretroviral behandling (ART):* Hiv-pasienter behandlet med forsterket antiretroviral behandling (ART) har høy risiko for vaskulære hendelser.

Det er sett en signifikant redusert platehemming hos hiv-pasienter behandlet med ritonavir eller kobicistatforsterket ART. Selv om den kliniske relevansen av disse funnene er usikker, har det vært spontane rapporter om hiv-infiserte pasienter behandlet med ritonavirforsterket ART som har opplevd re-okklusive hendelser etter re-vaskularisering eller som har opplevd trombotiske hendelser under et behandlingsforløp der klopido­grel igangsettes med høyere dose i starten. Gjennomsnittlig platehemming kan nedsettes ved samtidig bruk av klopido­grel og ritonavir. Samtidig bruk av klopido­grel og forsterket ART behandling bør derfor frarådes.

*Andre legemidler:*

**CYP2C19-induktorer**

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

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

**CYP2C19-inhibitorer**

Flere andre kliniske studier er gjennomført for å undersøke mulighetene for farmakodynamiske og farmakokinetiske interaksjoner mellom klopido­grel og andre legemidler. Ingen klinisk signifikante farmakodynamiske interaksjoner ble observert når klopido­grel ble gitt samtidig med atenolol, nifedipin, eller både atenolol og nifedipin. Den farmakodynamiske aktiviteten av klopido­grel ble heller ikke signifikant påvirket av samtidig tilførsel av fenobarbital eller østrogen.

Digoksins eller teofyllins farmakokinetikk ble ikke endret ved samtidig tilførsel med klopido­grel. Antacida endret ikke absorpsjonen av klopido­grel.

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

**Legemidler som er CYP2C8-substrater:** Det er vist at klopido­grel øker eksponeringen for repaglinid hos friske forsøkspersoner. *In vitro*-undersøkelser har vist at den økte repaglinid-eksponeringen skyldes at klopido­grels glukuroniderte metabolitt hemmer CYP2C8. På grunn av risikoen for økte plasmakonsentrasjoner bør samtidig behandling med klopido­grel og legemidler som hovedsakelig omsettes av CYP2C8 (for eksempel repaglinid, paklitaksel) gjennomføres med forsiktighet (se pkt. 4.4).

Bortsett fra den informasjonen om legemiddelinteraksjoner som er beskrevet over, er det ikke utført interaksjonsstudier med klopido­grel og andre legemidler som pasienter med aterotrombotisk sykdom ofte bruker. Pasientene som var med i kliniske studier med klopido­grel, brukte imidlertid en rekke ulike legemidler samtidig, som diuretika, betablokkere, ACE-hemmere, kalsiumantagonister, kolesterolsenkende midler, kardilaterende midler, antidiabetika (inkludert insulin), antiepileptika og GPIIb/IIIa-hemmere, uten at det ble påvist klinisk signifikante uønskede interaksjoner.

Som med andre orale P2Y<sub>12</sub>-hemmere, kan samtidig administrering med opioidagonister potensielt forsinke og redusere absorpsjonen av klopido­grel antagelig pga. forsinket gastrisk tømming. Den kliniske relevansen er ukjent. Vurder bruk av parenterale platehemmere hos pasienter med akutt koronarsykdom som har behov for samtidig bruk av morfin eller andre opioidagonister.

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

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

### Graviditet

Siden det ikke finnes data for eksponering av klopido­grel under graviditet, er det som et sikkerhetstiltak ikke anbefalt å bruke klopido­grel under graviditet.

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

### Amming

Det er ikke kjent om klopido­grel utskilles i morsmelk hos mennesker. Dyrestudier har vist utskillelse av klopido­grel i morsmelk. Som et sikkerhetstiltak bør man ikke amme under behandling med Clopidogrel Actavis.

### Fertilitet

Dyrestudier har ikke vist at klopido­grel endrer fertiliteten.

## **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Klopido­grel har ingen eller svært liten effekt på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

## **4.8 Bivirkninger**

### *Oppsummering av sikkerhetsprofilen*

Sikkerhet ved klopido­grelbehandling er evaluert hos mer enn 44 000 pasienter som har deltatt i kliniske studier, hvorav over 12 000 er behandlet i ett år eller mer. Generelt var klopido­grel 75 mg/dag sammenlignbar med ASA 325 mg/dag i CAPRIE, uavhengig av alder, kjønn og etnisitet. Klinisk relevante bivirkninger observert i studiene CAPRIE, CURE, CLARITY og COMMIT og ACTIVE-A er beskrevet nedenfor. Generelt var klopido­grel 75 mg/dag sammenlignbar med ASA 325 mg/dag i CAPRIE, uavhengig av alder, kjønn og rase. I tillegg til erfaringer fra kliniske studier har bivirkninger blitt spontanrapportert.

Blødninger er den vanligste bivirkning som ble meldt, både i kliniske studier og i vanlig klinisk praksis, hvor den ble rapportert mest i løpet av den første måneden med behandling.

I CAPRIE-studien var total forekomst av blødninger hos pasienter behandlet med enten klopido­grel eller ASA 9,3 %. Forekomsten av alvorlige tilfeller var lik for klopido­grel og ASA.

I CURE var det ingen økt forekomst av større blødninger med klopido­grel pluss ASA i løpet av 7 dager etter koronar bypassoperasjon hos pasienter som avsluttet behandlingen mer enn fem dager før det kirurgiske inngrepet. Hos pasienter som fortsatte behandlingen innenfor fem dager før bypassoperasjonen, var forekomsten 9,6 % for klopido­grel pluss ASA og 6,3 % for placebo pluss ASA.

I CLARITY var det en generell økning av blødninger i gruppen som fikk klopido­grel pluss ASA mot placebo pluss ASA-gruppen. Insidensen av større blødninger var omtrent den samme mellom gruppene. Dette var konsistent på tvers av undergrupper av pasienter med karakteristika definert ved baseline og type fibrinolytikum- eller heparinbehandling.

I COMMIT var den generelle hyppigheten av større ikke-cerebrale blødninger eller cerebrale blødninger lav og omtrent den samme i begge gruppene.

I ACTIVE-A, var hyppigheten av større blødninger høyere i klopido­grel + ASA-gruppen enn i placebo + ASA-gruppen (6,7 versus 4,3 %). Større blødninger var hovedsaklig av ekstrakranial opprinnelse i begge gruppene (5,3 % i klopido­grel + ASA-gruppen, 3,5 % i placebo + ASA-gruppen), hovedsakelig



fra mage-tarmkanalen (3,5 % vs 1,8 %). Det var økt frekvens av intrakraniell blødning i klopido­grel + ASA-gruppen sammenlignet med placebo + ASA-gruppen (henholdsvis 1,4 % versus 0,8 %). Det var ingen statistisk signifikant forskjell i forekomst av fatale blødninger (1,1 % i klopido­grel + ASA-gruppen og 0,7 % i placebo + ASA-gruppen) og hjerneblødning (henholdsvis 0,8 % og 0,6 %) mellom gruppene.

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

#### Tabell over bivirkninger

Bivirkninger som enten oppstod i kliniske studier eller ble spontanrapportert er angitt i tabellen under. Frekvensen er definert i henhold til følgende konvensjoner:

Vanlige ( $\geq 1 / 100$  til  $< 1/10$ ),

Mindre vanlige ( $\geq 1 / 1\,000$  til  $< 1/100$ ),

Sjeldne ( $\geq 1 / 10\,000$  til  $< 1/1\,000$ ),

Svært sjeldne ( $< 1/10\,000$ ),

Ikke kjent (kan ikke beregnes ut ifra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

| Organklasse-system                     | Vanlige | Mindre vanlige                        | Sjeldne                                   | Svært sjeldne<br>Ikke kjent                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----------------------------------------|---------|---------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sykdommer i blod og lymfatiske organer |         | Trombocytopeni, leukopeni, eosinofili | nøytropeni, inkludert alvorlig nøytropeni | Trombotisk trombocytopen purpura (TTP) (se pkt. 4.4), aplastisk anemi, pancytopeni, agranulocytose, alvorlig trombocytopeni, ervervet hemofili A, granulocytopeni, anemi                                                                                                                                     |
| Hjertesykdommer                        |         |                                       |                                           | Kounis syndrom (vasospastisk allergisk angina/allergisk hjerteinfarkt) i sammenheng med hypersensitivitet mot klopido­grel*                                                                                                                                                                                  |
| Forstyrrelser i immunsystemet          |         |                                       |                                           | Serumsykdom, anafylaktoide reaksjoner, kryssreaktiv legemiddeloverfølsomhet blant tienopyridiner (for eksempel tiklopidin, prasugrel) (se pkt. 4.4)*, autoimmunt insulinsyndrom, som kan føre til alvorlig hypoglykemi, spesielt hos pasienter med HLA DRA4-subtype (hyppigere i den japanske befolkningen)* |
| Psykiatriske lidelser                  |         |                                       |                                           | Hallusinasjoner, Forvirring                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

|                                                        |                                                              |                                                                                                 |                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nevrologiske sykdommer                                 |                                                              | Intrakraniell blødning (noen fatale tilfeller er rapportert), hodepine, parestesier, svimmelhet |                          | Smaksforstyrrelser, ageusi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Øyesykdommer                                           |                                                              | Blødning i øyet (konjunktival, okulær, retinal)                                                 |                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Sykdommer i øre og labyrint                            |                                                              |                                                                                                 | Vertigo                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Karsykdommer                                           | Hematom                                                      |                                                                                                 |                          | Alvorlig blødning, blødning i operasjonssår, vaskulitt, hypotensjon                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum | Epistakse                                                    |                                                                                                 |                          | Blødning i luftveiene (blodige opphostninger, blødning i lungene), bronkospasme, interstitiell pneumoni, esinofilisk pneumoni                                                                                                                                                                                                                            |
| Gastrointestinale sykdommer                            | Gastrointestinal blødning, diaré, abdominal smerte, dyspepsi | Magesår og duodenalsår, gastritt, oppkast, kvalme, forstoppelse, flatulens                      | Retroperitoneal blødning | Fatale tilfeller av gastrointestinal og retroperitoneal blødning, pankreatitt, kolitt (inkludert ulcerøs eller lymfocytisk kolitt), stomatitt                                                                                                                                                                                                            |
| Sykdommer i lever og galleveier                        |                                                              |                                                                                                 |                          | Akutt leversvikt, hepatitt, unormale leverfunksjonsprøver                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Hud- og underhudssykdommer                             | Blåmerker                                                    | Utslett, pruritus, hudblødninger (purpura)                                                      |                          | Bulløs dermatitt (toksisk epidermal nekrolyse, Stevens Johnson syndrom, erythema multiforme, akutt generalisert eksanthematøs pustulose (AGEP)), angioødem, legemiddelindusert overfølsomhetssyndrom, legemiddelindusert utslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), erytematøst eller eksfoliativt utslett, urtikaria, eksem, lichen planus |
| Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer             |                                                              |                                                                                                 | Gynekomasti              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett              |                                                              |                                                                                                 |                          | Muskel- og skjelettblødninger (hemartrose), artritt, artralgi, myalgi                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Sykdommer i nyre og urinveier                          |                                                              | Hematuri                                                                                        |                          | Glomerulonefritt, økt blodkreatinin                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

|                                                           |                          |                                                                                                  |  |       |
|-----------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|--|-------|
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet | Blødning på innstikksted |                                                                                                  |  | Feber |
| Undersøkelser                                             |                          | Forlenget blødningstid, nedgang i antall nøytrofile granulocytter, redusert antall trombocytter. |  |       |

\* Informasjon relatert til klopido­grel med frekvens "ikke kjent".

#### Melding av mistenkte bivirkninger

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

### **4.9 Overdosering**

Overdose som følge av klopido­greladministrering kan føre til forlenget blødningstid og påfølgende blødningskomplikasjoner. Egn­et terapi bør vurderes hvis blødning observeres. Ingen antidot til klopido­grel er kjent. Hvis rask korrigering av den forlengede blødningstiden er påkrevet, kan trombocyttransfusjon motvirke effektene av klopido­grel.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Hemmere av blodplateaggregasjon, eksklusiv heparin, ATC-kode: B01AC 04.

#### Virkningsmekanisme

Klopido­grel er et prodrug, og en av dens metabolitter hemmer blodplateaggregasjonen. Klopido­grel må metaboliseres av CYP450-­enzymer for å omdannes til den aktive metabolitten som hemmer blodplateaggregasjonen. Den aktive metabolitten av klopido­grel hemmer selektivt bindingen av adenosindifosfat (ADP) til dens P2Y<sub>12</sub>-reseptor på blodplatene og den påfølgende ADP-medierte aktivering av glykoprotein GPIIb/IIa-komplekset, og hemmer derfor blodplateaggregasjonen. På grunn av den irreversible bindingen blir blodplatene påvirket i hele sin levetid (omtrent 7-10 dager) og normal blodplatefunksjon gjenopprettes i en hastighet som gjenspeiler blodplatenes "turnover". Blodplateaggregasjon indu­sert av andre agonister enn ADP, hemmes også ved å hindre forsterkningen av plateaktivering av fritt ADP.

Da den aktive metabolitten dannes av CYP450-­enzymer og noen av disse er polymorfe eller kan hemmes av andre legemidler, oppnår ikke alle pasienter tilstrekkelig hemming av blodplateaggregasjonen.

#### Farmakodynamiske effekter

Gjentatt dosering med 75 mg daglig resulterte i en vesentlig hemming av ADP-indusert trombocyttaggregasjon fra første dag: Dette økte progressivt og nådde steady-state mellom dag 3 og dag 7. Ved steady-state var den observerte graden av hemming med en dose på 75 mg/dag mellom 40 % og 60 %. Trombocyttaggregasjon og blødningstid gikk gradvis tilbake til utgangsverdien, vanligvis i løpet av 5 dager etter seponering.

### Klinisk effekt og sikkerhet

Sikkerhet og effekt av klopido­grel er undersøkt i 7 dobbeltblindede studier med over 100 000 pasienter: CAPRIE-studien, hvor klopido­grel sammenlignes med ASA og CURE-, CLARITY-, COMMIT-, CHANCE-, PIONT- og ACTIVE A-studiene hvor klopido­grel sammenlignes med placebo, hvor begge legemidlene ble gitt i kombinasjon med ASA og annen standardbehandling.

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

I CAPRIE-studien ble det inkludert 19 185 pasienter med aterotrombose i anamnesen i form av nylig hjerteinfarkt (<35 dager), nylig hjerneinfarkt (mellom 7 dager og 6 måneder) eller konstatert perifer arteriell sykdom (PAD). Pasientene ble randomisert til klopido­grel 75 mg/dag eller ASA 325 mg/dag og ble fulgt i 1 til 3 år. I undergruppen med hjerteinfarkt fikk de fleste pasientene ASA de første dagene etter det akutte hjerteinfarkt.

Klopido­grel reduserte signifikant hyppigheten av nye iskemiske tilfeller (kombinert endepunkt for hjerteinfarkt, hjerneinfarkt og vaskulær død) sammenlignet med ASA. I «intention to treat»-analysen ble det observert 939 tilfeller i klopido­grelgruppen og 1020 tilfeller i ASA-gruppen (en relativ reduksjon i risiko (RRR) på 8,7 % [95 % KI: 0,2 til 16,4];  $p=0,045$ ), hvilket tilsvarer 10 pasienter [KI: 0 til 20] som beskyttes mot nye iskemiske hendelser når en behandler 1000 pasienter i to år. Analyse av total mortalitet (sekundært endepunkt) viste ingen signifikant forskjell mellom klopido­grel (5,8 %) og ASA (6,0 %).

I en undergruppeanalyse med hensyn til årsaker (hjerteinfarkt, hjerneinfarkt og PAD) syntes fordelene med klopido­grel størst (statistisk signifikans ved  $p=0,003$ ) hos pasienter rekruttert på grunn av PAD (spesielt de som også hadde hatt hjerteinfarkt i anamnesen) (RRR=23,7 %; KI: 8,9 til 36,2) og svakere (ikke signifikant forskjellig fra ASA) hos slagpasienter (RRR=7,3 %; KI: -5,7 til 18,7 [ $p=0,258$ ]). Hos pasienter som ble rekruttert til studien kun pga. nylig hjerteinfarkt var klopido­grel numerisk dårligere, men ikke signifikant forskjellig fra ASA (RRR = -4,0 %; KI: -22,5 til 11,7 [ $p=0,639$ ]). Dessuten antydte en undergruppeanalyse at fordelene av klopido­grel for pasienter over 75 år var mindre enn den som ble observert hos pasienter  $\leq 75$  år.

Ettersom CAPRIE-studien ikke var planlagt for å evaluere effekten i individuelle undergrupper, er det ikke klart om forskjellen i relativ risikoreduksjon i forhold til underliggende årsak er reell eller et resultat av tilfeldigheter.

#### *Akutt koronarsyndrom*

I CURE-studien ble det inkludert 12 562 pasienter med akutt koronarsyndrom uten ST-segment elevasjon (ustabil angina eller hjerteinfarkt uten Q-takk), og som kom innen 24 timer etter den siste episoden med brystmerter eller symptomer forenlig med iskemi. Pasientene skulle enten ha EKG-forandringer kompatible med ny iskemi eller forhøyede nivåer av hjerte­enzym­er eller troponin I eller T som var minst to ganger høyere enn den øvre grensen for normalverdi. Pasientene ble randomisert til klopido­grel (300 mg startdose fulgt av 75 mg/dag,  $N=6259$ ) eller placebo ( $N=6303$ ), begge gitt i kombinasjon med ASA (75–325 mg en gang daglig) og annen standardbehandling. Pasientene ble behandlet i inntil ett år. I CURE fikk 823 (6,6 %) pasienter samtidig behandling med GPIIb/IIIa-hemmer. Heparin ble gitt til mer enn 90 % av pasientene og den relative blødningsforekomsten i klopido­grel- og placebogruppen ble ikke signifikant påvirket av samtidig heparinbehandling.

Antall pasienter med primært endepunkt [kardiovaskulær død, hjerteinfarkt, eller hjerneslag] var 582 (9,3 %) i den klopido­grelbehandlede gruppen og 719 (11,4 %) i placebogruppen, noe som gir en 20 % relativ risiko reduksjon (95 % KI av 10–28 %.  $p=0,00009$ ) for klopido­grelgruppen (17 % relativ risiko reduksjon når pasientene ble konservativt behandlet, 29 % når pasientene gjennomgikk perkutan transluminal koronar angioplastikk (PTCA) med eller uten stent, og 10 % når de gjennomgikk koronar bypasskirurgi (CABG)). Nye kardiovaskulære hendelser (primære endepunkt) ble forhindret, med en relativ risiko reduksjon på 22 % (KI: 8,6 til 33,4), 32 % (KI: 12,8 til 46,4), 4 % (KI: -26,9 til 26,7), 6 % (KI: -33,5 til 34,3) og 14 % (KI: -31,6 til 44,2), under studiens intervaller på henholdsvis 0–1, 1–3, 3–6, 6–9 og 9–12 måneder. Det vil si at etter 3 måneders behandling ble den observerte nytten ikke ytterligere forbedret i klopido­grel+ASA gruppen, mens blødningsrisikoen vedvarte (se pkt. 4.4).

Bruken av klopido­grel i CURE ble assosiert med et minsket behov for trombo­lytisk behandling (RRR = 43,3 %; KI: 24,3 % til 57,5%) og GPIIb/IIIa-hemmere (RRR = 18,2 %, KI: 6,5 % til 28,3 %).

Antall pasienter som opplevde et co-primært endepunkt (kardiovaskulær død, hjerteinfarkt, hjerneslag eller refraktær iskemi) var 1035 (16,5 %) i klopido­grel gruppen og 1187 (18,8 %) i placebo gruppen, noe som gir en relativ risiko reduksjon på 14 % (95 % KI av 6 % til 21 %.  $p=0,00005$ ) for klopido­grel gruppen. Denne fordel­en kan hovedsakelig tilskrives den statistisk signifikante reduksjonen i forekomst av hjerteinfarkt [287 (4,6 %) i den klopido­grelbehandlede gruppen og 365 (5,8 %) i den placebo­behandlede gruppen]. Det var ingen observert effekt på forekomsten av rehospitalisering grunnet ustabil angina.

Resultatene fra populasjoner med ulike karakteristikk­er (ustabil angina eller hjerteinfarkt uten Q-takk, høy eller lavrisikogruppe, diabetes, behov for revaskularisering, alder, kjønn etc.) tilsvarte resultatene i den primære analysen. Spesielt, i en post-hoc-analyse av 2172 pasienter (17 % av den totale CURE-populasjonen) som fikk innlagt stent (Stent-CURE), viste dataene at klopido­grel sammenlignet med placebo, gir en signifikant RRR på 26,2 % til støtte for klopido­grel for det co-primære endepunktet (kardiovaskulær død, hjerteinfarkt, eller hjerneslag) og også en signifikant RRR på 23,9 % for det andre co-primære endepunktet (kardiovaskulær død, hjerteinfarkt, hjerneslag eller refraktær iskemi). Dessuten var det ingenting særskilt ved sikkerhetsprofilen til klopido­grel i denne undergruppen pasienter. Dermed er resultatene fra denne undergruppen i overensstemmelse med de overordnede studieresultatene.

Observerte fordeler med klopido­grel var uavhengig av andre akutte og langvarige kardiovaskulære behandlinger (som heparin/LMWH, GPIIb/IIIa-hemmere, lipidsenkende midler, betablokkere og ACE-hemmere). Effekten av klopido­grel var uavhengig av dosen til ASA (75–325 mg en gang daglig).

#### Akutt hjerteinfarkt med ST-segment elevasjon

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

**CLARITY**-studien inkluderte 3491 pasienter innen 12 timer etter start av et hjerteinfarkt med ST elevasjon og som var påtenkt trombo­lytisk behandling. Pasientene fikk klopido­grel (300 mg startdose og deretter 75 mg/dag,  $n=1752$ ) eller placebo ( $n=1739$ ), begge i kombinasjon med ASA (150 mg til 325 mg som startdose og deretter 75 til 162 mg/dag), et fibrinolytikum og, om nødvendig heparin. Pasientene ble fulgt opp i 30 dager. Det primære endepunktet var forekomst av okkludert infarktrelatert arterie på angiogrammet før utskrivning, eller død eller tilbakevendende hjerteinfarkt før koronarangiografi. For pasienter som ikke gjennomførte angiografi var det primære endepunktet død eller tilbakevendende hjerteinfarkt ved dag 8 eller ved utskrivning fra sykehuset. Pasientpopulasjonen inkluderte 19,7 % kvinner og 29,2 % av pasientene var  $\geq 65$  år. Totalt 99,7 % av pasientene fikk fibrinolytika (fibrinspesifikt: 68,7 %, ikke-fibrinspesifikt: 31,1 %), 89,5 % heparin, 78,7% betablokkere, 54,7 % ACE-hemmere og 63 % statiner.

Femten prosent (15,0 %) av pasientene i klopido­grelgruppen og 21,7 % i placebo­gruppen nådde det primære endepunktet og representerte en absolutt reduksjon på 6,7 % og en 36 % reduksjon i favør av klopido­grel (95 % KI: 24 % til 47 %;  $p < 0,001$ ) hovedsakelig relatert til reduksjon av okkluderte infarktrelaterte arterier. Denne fordel­en var konsistent på tvers av alle forhåndsangitte undergrupper inkludert pasienters alder og kjønn, lokalisering av infarkt­et og type fibrinolytikum eller heparin som var brukt.

**CLARITY PCI**-subgruppeanalysen involverte 1863 pasienter med STEMI som gjennomgikk PCI. Pasienter som fikk 300 mg startdose med klopido­grel ( $n=933$ ) hadde en signifikant reduksjon i forekomst av kardiovaskulær død, hjerteinfarkt eller hjerneslag etter PCI, sammenlignet med de som fikk placebo ( $n=930$ ) (3,6 % med klopido­grel som forbehandling sammenlignet med 6,2 % med placebo, OR: 0,54; 95 % KI: 0,35-0,85;  $p=0,008$ ). Pasientene som fikk 300 mg startdose med

klopidogrel hadde en signifikant reduksjon i forekomst av kardiovaskulær død, hjerteinfarkt eller hjerneslag i løpet av 30 dager etter PCI sammenlignet med de som fikk placebo (7,5 % med klopidogrel som forbehandling sammenlignet med 12,0 % med placebo, OR: 0,59; 95 % KI: 0,43-0,81;  $p=0,001$ ). Imidlertid var dette sammensatte endepunktet ikke statistisk signifikant som sekundært endepunkt når det ble vurdert i den totale populasjonen i CLARITY-studien. Det ble ikke observert noen signifikant forskjell i hyppigheten av større eller mindre blødninger mellom begge behandlingene (2,0 % med klopidogrel som forbehandling sammenlignet med 1,9 % med placebo,  $p>0,99$ ). Funnene i denne analysen støtter tidlig bruk av klopidogrel startdose ved STEMI og strategien for rutinemessig forbehandling med klopidogrel hos pasienter som gjennomgår PCI.

**COMMIT**-studien med 2x2 faktoriell design inkluderte 45 852 pasienter som kom til lege innen 24 timer etter begynnende symptomer på mistenkt hjerteinfarkt med unormal EKG (f.eks. ST-elevasjon, ST-depresjon eller venstre grenblokkade). Pasientene fikk klopidogrel (75 mg/dag,  $n=22961$ ) eller placebo ( $n=22891$ ) i kombinasjon med ASA (162 mg/dag) i 28 dager eller inntil utskrivning fra sykehuset. De co-primære endepunktene var død av enhver årsak og første tilfelle av reinfarkt, slag eller død. Populasjonen inkluderte 27,8 % kvinner, 58,4 % av pasientene var  $\geq 60$  år ( $26\% \geq 70$  år) og 54,5 % av pasientene som fikk fibrinolytika.

Klopidogrel reduserte signifikant den relative risikoen for død av enhver årsak med 7 % ( $p=0,029$ ) og den relative risikoen av kombinasjonen reinfarkt, slag eller død med 9 % ( $p=0,002$ ), noe som representerer en absolutt reduksjon på henholdsvis 0,5 % og 0,9 %. Denne fordelingen var konsistent på tvers av alder, kjønn, og med eller uten fibrinolytika og ble observert så tidlig som 24 timer.

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

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

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

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

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

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

Denne post-hoc-analysestudien ble utført for å evaluere om en startdose med 600 mg klopido­grel gir raskere og økt hemming av blodplateaktivering. Analysen undersøkte virkningen av en startdose med 600 mg sammenlignet med 300 mg på 30-dagers kliniske utfall hos 3311 pasienter fra hovedstudien (n=1153; gruppe med startdose 300 mg; n=2158; gruppe med startdose 600 mg) før hjertekateterisering, etterfulgt av en dose på 75 mg/dag i  $\geq 6$  måneder etter utskrivning. Resultatene viste signifikant lavere 30-dagers ikke-justert dødelighetsfrekvens (1,9 % sammenlignet med 3,1 %,  $p=0,03$ ), reinfarkt (1,3 % sammenlignet med 2,3 %,  $p=0,02$ ) og definitiv eller sannsynlig stenttrombose (1,7 % sammenlignet med 2,8 %,  $p=0,04$ ) med 600 mg startdose uten høyere blødningsfrekvens. Ved multivariabel analyse var en startdose på 600 mg en uavhengig prediktor for lavere frekvens av 30-dagers alvorlige uønskede hjer­tehendelser (HR: 0,72 [95 % KI: 0,53-0,98],  $p=0,04$ ). Større blødningsfrekvens (ikke-CABG-relatert) var 6,1 % i gruppen med startdose 600 mg og 9,4 % i gruppen med startdose 300 mg ( $p=0,0005$ ). Mindre blødningsfrekvens var 11,3 % i gruppen med startdose 600 mg og 13,8 % i gruppen med startdose 300 mg ( $p=0,03$ ).

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

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

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

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

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

#### Nedtrapping av P2Y<sub>12</sub>-hemmende midler ved akutt koronarsyndrom (ACS)

To randomiserte, utprøversponsede studier (ISS), TOPIC og TROPICAL-ACS, undersøkte byttet fra en mer potent P2Y<sub>12</sub>-reseptorhemmer til klopido­grel i kombinasjon med ASA etter akutfase ved akutt koronarsyndrom (ACS), med kliniske utfallsdata.

I pivotale studier er den kliniske nytten av de mer potente P2Y<sub>12</sub>-hemmerne, tikagrelor og prasugrel, relatert til en signifikant reduksjon i tilbakevendende iskemiske tilfeller (inkludert akutt og subakutt stenttrombose, hjerteinfarkt og akutt revaskularisering). Selv om den iskemiske fordelene var konsekvent gjennom det første året, ble det observert en høyere reduksjon i tilbakevendende iskemiske

tilfeller etter ACS i løpet av de første dagene etter behandlingsstart. *Post-hoc*-analyser viser derimot en statistisk signifikant økning i blødningsrisiko med de mer potente P2Y<sub>12</sub>-hemmerne, hovedsakelig forekommende i løpet av vedlikeholdsfasen, etter den første måneden etter ACS. TOPIC og TROPICAL-ACS var designet for å undersøke hvordan blødningshendelser kan forhindres samtidig som effekten opprettholdes.

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

Denne utprøversponsede, randomiserte, åpne studien inkluderte ACS-pasienter som krevde perkutan koronar intervensjon (PCI). Pasienter som fikk ASA og en mer potent P2Y<sub>12</sub>-hemmer og som ikke opplevde bivirkninger etter den første måneden, ble enten overført til fastdose ASA og klopido­grel (nedtrapping av dobbel blodplatehemmende behandling (DAPT)) eller fortsatte legemiddelregimet deres (uforandret DAPT).

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

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

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

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

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

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

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



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

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

Denne randomiserte, dobbeltblindede, multisenter, placebo-kontrollerte kliniske studien inkluderte 5170 kinesiske pasienter med akutt TIA (ABCD2 score  $\geq 4$ ) eller akutte mindre infarkt (NIHSS  $\leq 3$ ). Pasienter i begge gruppene fikk ASA på dag 1 (med dosering som varierte fra 75 til 300 mg, etter vurdering av behandlende lege). Pasientene som ble randomisert til klopido­grel-ASA-gruppen fikk en startdose på 300 mg klopido­grel på dag 1, etterfulgt av 75 mg klopido­grel daglig på dag 2 til dag 90, og ASA dose på 75 mg daglig på dag 2 til dag 21. Pasienter som ble randomisert til ASA-gruppen fikk placebo av klopido­grel på dag 1 til dag 90 og ASA dose på 75 mg daglig på dag 2 til dag 90.

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

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

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

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

**CHANCE og POINT tidsforløp-analyse**

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

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

| Utfall i<br>CHANCE og POINT | Tildelt behandling | Antall<br>hendelser |        |        |        |
|-----------------------------|--------------------|---------------------|--------|--------|--------|
|                             |                    | Total               | 1. uke | 2. uke | 3. uke |

|                            |                  |     |     |    |    |
|----------------------------|------------------|-----|-----|----|----|
| Alvorlig iskemisk hendelse | ASA (n=5035)     | 458 | 330 | 36 | 21 |
|                            | KLP+ASA (n=5016) | 328 | 217 | 30 | 14 |
|                            | Differanse       | 130 | 113 | 6  | 7  |
| Alvorlig blødning          | ASA (n=5035)     | 18  | 4   | 2  | 1  |
|                            | KLP+ASA (n=5016) | 30  | 10  | 4  | 2  |
|                            | Differanse       | -12 | -6  | -2 | -1 |

### *Atrieflimmer*

ACTIVE-W og ACTIVE-A-studiene, separate studier i ACTIVE-programmet, inkluderte pasienter med atrieflimmer (AF) som hadde minst en risikofaktor for vaskulære hendelser. Basert på inklusjonskriteriene inkluderte legene pasienter i ACTIVE-W hvis de var kandidater for vitamin K-antagonistbehandling (VKA-behandling) (som f.eks. warfarin), mens ACTIVE-A-studien inkluderte pasienter som enten ikke kunne eller ville motta VKA-behandling.

ACTIVE-W-studien viste at antikoagulasjonsbehandling med vitamin K-antagonister var mer effektiv enn behandling med klopidoget og ASA.

ACTIVE-A-studien (N=7554) var en multisenter, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie som sammenlignet klopidoget 75 mg/dag pluss ASA (N=3.722) med placebo pluss ASA (N=3.782). Anbefalt ASA-dosering var 75 til 100 mg/dag. Behandlingstiden var opptil 5 år.

Pasienter randomisert til ACTIVE-programmet var pasienter med dokumentert AF, dvs. enten permanent AF eller minst 2 episoder av periodisk tilbakevendende AF de siste 6 måneder, samt minst en av de følgende risikofaktorene: alder  $\geq 75$  år eller alder 55 til 74 år og enten legemiddelavhengig diabetes mellitus eller dokumentert tidligere hjerteinfarkt eller dokumentert koronararteriesykdom; behandlet for systemisk hypertensjon; tidligere hjerneslag, transient iskemisk attack (TIA), eller ikke-CNS systemisk embolus, venstre ventrikel dysfunksjon med venstre ventrikulær ejsjonsfraksjon  $< 45$  %; eller dokumentert perifer vaskulær sykdom. Gjennomsnittlig CHADS<sub>2</sub> score var 2,0 (skala 0-6).

De viktigste eksklusjonskriteriene for pasienter var dokumentert peptisk ulcer-sykdom de siste 6 måneder; tidligere intracerebral blødning; signifikant trombocytopeni (blodplatetall  $< 50 \times 10^9/l$ ); behov for klopidoget eller orale antikoagulantia (OAC); eller intoleranse overfor ett av de to legemidlene.

Syttitre prosent (73 %) av de inkluderte pasientene i ACTIVE-A-studien kunne ikke ta VKA pga. legens vurdering, manglende mulighet for oppfølging av INR-monitorering (international normalised ratio-monitorering), predisposisjon for fall eller hodetraume, eller spesifikk blødningsrisiko; for 26% av pasientene var legens vurdering basert på pasientenes uvillighet til å ta VKA.

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

Antall pasienter som nådde primært endepunkt (tid til første forekomst av hjerneslag, hjerteinfarkt, ikke-CNS systemisk embolisme eller vaskulær død) var 832 (22,1 %) i gruppen som ble behandlet med klopidoget pluss ASA og 924 (24,4 %) i placebo + ASA-gruppen (relativ risikoreduksjon på 11,1 %; 95 % KI av 2,4 % til 19,1 %;  $p=0,013$ ) hovedsakelig på grunn av en stor reduksjon i forekomst av hjerneslag. Hjerneslag forekom hos 296 (7,8 %) pasienter som fikk klopidoget pluss ASA og 408 (10,8 %) pasienter som fikk placebo pluss ASA (relativ risikoreduksjon på 28,4 %; 95 % KI 16,8 % til 38,3 %;  $p=0,00001$ ).

### Pediatrisk populasjon

I en dose-eskaleringsstudie med 86 nyfødte eller spedbarn opptil 24 måneders alder med tromboserisiko (PICOLO), ble klopido­grel evaluert ved påfølgende doser på 0,01, 0,1 og 0,2 mg/kg hos nyfødte og spedbarn og ved bare 0,15 mg/kg hos nyfødte. Dosen på 0,2 mg/kg ga gjennomsnittlig hemmingsprosent på 49,3 % (5  $\mu$ M ADP-indusert plateaggregering), noe som er sammenlignbart med voksne som tar klopido­grel 75 mg/dag.

I en randomisert dobbeltblindet parallellgruppestudie (CLARINET) ble 906 pediatriske pasienter (nyfødte og spedbarn) med medfødt cyanotisk hjertesykdom palliativt behandlet med en systemisk-til-pulmonal arteriell shunt, randomisert til å få klopido­grel 0,2 mg/kg (n=467) eller placebo (n=493) samtidig med bakgrunnsbehandling inntil tiden for andre kirurgitri­nn. Gjennomsnittstid fra palliasjon med shunt til første administrering av studiemedisin var 20 dager. Ca. 88 % av pasientene fikk tilleggshandling med ASA (1 til 23 mg/kg/dag). Det var ingen signifikant forskjell mellom gruppene når det gjaldt det primære endepunktet sammensatt av død, shunt-trombose eller hjerterelatert intervensjon før 120 dagers alder etter en hendelse vurdert som trombotisk av natur (89 [19,1 %] i klopido­grelgruppen og 90 [20,5 %] i placebo­gruppen) (se pkt. 4.2). Blødning var den hyppigst rapporterte bivirkningen i både klopido­grel- og placebo­gruppen, det var imidlertid ingen signifikant forskjell i blødningshyppigheten mellom gruppene. I langtidsoppfølgingen av sikkerhet i studien fikk 26 pasienter som fremdeles hadde shunt ved ett års alder klopido­grel opp til 18 måneders alder. Ingen nye sikkerhetsproblemer ble oppdaget under denne langtidsoppfølgingen.

CLARINET og PICOLO-studiene ble utført med en oppløsning inneholdende klopido­grel. I en relativ biotilgjengelighetsstudie hos voksne ga klopido­grel­oppløsningen lignende omfang og litt høyere absorpsjonsrate av den sirkulerende (inaktive) hovedmetabolitten sammenlignet med den godkjente table­ten.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

### Absorpsjon

Etter enkelte og gjentatte orale doser med 75 mg daglig absorberes klopido­grel raskt. Gjennomsnittlige maksimalnivåer av uforandret klopido­grel i plasma (omtrent 2,2–2,5 ng/ml etter en enkelt 75 mg dose) ble nådd omtrent 45 minutter etter dosering. Minst 50 % absorberes, basert på urinutskillelse av klopido­grels metabolitter.

### Distribusjon

98 % av klopido­grel og 94 % av den sirkulerende hovedmetabolitten (inaktiv) bindes reversibelt til humane plasmaproteiner *in-vitro*. Bindingen er ikke-mettet *in vitro* innenfor et bredt konsentrasjonsområde.

### Biotransformasjon

Klopido­grel gjennomgår omfattende metabolisme i leveren. *In vitro* og *in vivo* blir klopido­grel metabolisert via to hovedveier: én er mediert av esteraser og fører til en hydrolyse til det inaktive karboksylsyrederivatet (85 % av sirkulerende metabolitter), og én er mediert av flere cytokrom P450-enzym­er. Klopido­grel metaboliseres først til en intermediær 2-okso-klopido­grel-metabolitt. Påfølgende metabolisme av denne resulterer i dannels­e av den aktive metabolitten, et tiolderivat av klopido­grel. Den aktive metabolitten dannes hovedsakelig av CYP2C19 med bidrag fra flere andre CYP-enzym­er, inkludert CYP1A2, CYP2B6 og CYP3A4. Den aktive tiolmetabolitten, som er blitt isolert *in vitro*, bindes raskt og irreversibelt til blodplateresep­to­rer, og hindrer dermed blodplateaggregasjonen.

$C_{max}$  for den aktive metabolitten er to ganger så høy etter én startdose med klopido­grel 300 mg som etter fire dager med en vedlikeholdsdose på 75 mg.  $C_{max}$  inntreffer omtrent 30 til 60 minutter etter dosering.

### Eliminasjon

Etter oral dosering av  $^{14}$ C-merket klopido­grel til mennesker, ble ca. 50 % utskilt i urinen og ca. 46% i feces i løpet av 120 timer etter dosering. Etter en enkelt oral dose på 75 mg har klopido­grel en

halveringstid på omtrent 6 timer. Eliminasjonshalveringstiden for hovedmetabolitten (inaktiv) var 8 timer etter både enkel og gjentatt dosering.

### Farmakogenetikk

CYP2C19 er involvert i dannelsen av både den aktive metabolitten og den intermediaære metabolitten 2-okso-klopidogrel. Farmakokinetikken og effekten av den aktive metabolitten og 2-okso-klopidogrel-intermediatet på blodplater, målt ved *ex vivo* blodplateaggregasjon, er forskjellig avhengig av CYP2C19 genotype.

CYP2C19\*1-allelet tilsvarer fullt funksjonell metabolisme, mens CYP2C19\*2- og CYP2C19\*3-allelene er ikke-funksjonelle. CYP2C19\*2- og CYP2C19\*3-allelene står for de fleste alleler med redusert funksjon blant kaukasiske (85 %) og asiatiske (99 %) dårlige metaboliserere. Andre alleler forbundet med fraværende eller redusert metabolisme er mindre hyppig og inkluderer CYP2C19\*4,\*5,\*6,\*7 og \*8. En pasient som er en dårlig metaboliserer vil ha to alleler med manglende funksjon som definert over. Publiserte forekomster for dårlige metaboliserere av CYP2C19-genotyper er cirka 2 % for kaukasiere, 4 % for svarte og 14 % for kinesere. Det finnes tester for å bestemme en pasients CYP2C19-genotype.

En crossover-studie med 40 friske personer, 10 hver i de fire gruppene av CYP2C19-metaboliserere (ultrarask, omfattende, middels og dårlige), evaluerte farmakokinetikken og hemmingen av antiblodplaterespons ved bruk av 300 mg etterfulgt av 75 mg/dag og 600 mg etterfulgt av 150 mg/dag, hver i totalt 5 dager (steady-state). Ingen vesentlige forskjeller i eksponeringen for den aktive metabolitten og gjennomsnittlig hemming av blodplateaggregasjonen (IPA) ble sett mellom ultraske, omfattende og middels metaboliserere. Hos dårlige metaboliserere var eksponeringen for den aktive metabolitten redusert med 63–71 % sammenlignet med omfattende metaboliserere. Etter doseregimet på 300 mg/75 mg var antiblodplateresponsen redusert hos dårlige metaboliserere med en gjennomsnittlig IPA (5  $\mu$ M ADP) på 24 % (24 timer) og 37 % (dag 5) sammenlignet med IPA på 39 % (24 timer) og 58 % (dag 5) hos omfattende metaboliserere og 37 % (24 timer) og 60 % (dag 5) hos middels metaboliserere. Når dårlige metaboliserere fikk doseregimet 600 mg/150 mg, var eksponeringen for den aktive metabolitten høyere enn med doseregimet 300 mg/75 mg. I tillegg var IPA 32 % (24 timer) og 61 % (dag 5), som var høyere enn hos dårlige metaboliserere som fikk doseregimet 300 mg/75 mg, og lik de andre gruppene av CYP2C19-metaboliserere som fikk doseregimet 300 mg/75 mg. Et egnet doseregime for denne pasientpopulasjonen er ikke etablert i kliniske studier.

I samsvar med resultatene over, ble det i en metaanalyse med 6 studier av 335 personer som ble behandlet med klopidogrel, vist at eksponeringen for den aktive metabolitten var redusert med 28 % for middels metaboliserere og 72 % for dårlige metaboliserere mens hemmingen av blodplateaggregasjonen (5  $\mu$ M ADP) var redusert med forskjeller i IPA på henholdsvis 5,9 % og 21,4% sammenlignet med omfattende metaboliserere.

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

I TRITON-TIMI 38 og 3 av kohortstudiene (Collet, Sibbing, Giusti) hadde den kombinerte gruppen av enten middels eller dårlige metaboliserere høyere forekomst av kardiovaskulære hendelser (død, myokardinfarkt og slag) eller stent-trombose sammenlignet med omfattende metaboliserere.

I CHARISMA og 1 kohortstudie (Simon) ble det kun sett økt hendelsesforekomst hos dårlige metaboliserere sammenlignet med omfattende metaboliserere.

I CURE, CLARITY, ACTIVE-A og 1 av kohortstudiene (Trenk) ble det ikke sett økt hendelsesforekomst basert på metaboliseringsstatus.

Ingen av disse analysene hadde tilstrekkelig størrelse for å påvise forskjeller i utfallet hos dårlige metaboliserere.

### Spesielle pasientgrupper

Farmakokinetikken til den aktive metabolitten av klopido­grel i spesielle grupper er ukjent.

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Etter gjentatt dosering med 75 mg klopido­grel daglig hos pasienter med alvorlig nyresykdom (kreatininclearance fra 5 til 15 ml/min) var hemmingen av ADP-indusert trombocyttaggregasjon lavere (25 %) enn den som ble observert hos friske forsøkspersoner. Økningen av blødningstiden var imidlertid lik den som er observert hos friske forsøkspersoner som fikk 75 mg klopido­grel daglig. Dessuten var den kliniske toleransen god hos alle pasientene.

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Etter gjentatte doser av 75 mg klopido­grel daglig i 10 dager hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, var hemming av ADP-indusert blodplateaggregasjon lik den som er sett i friske personer. Gjennomsnittlig forlengelse av blødningstid var også lik i de to gruppene.

#### *Etnisitet*

Prevalens av CYP2C19 alleler som gav ”intermediate” eller ”poor” CYP2C19-metabolisme er forskjellig avhengig av etnisitet (se Farmakogenetikk). I litteraturen finnes begrensede data for asiatiske populasjoner tilgjengelig for å vurdere hvilken klinisk effekt genotyping av dette CYP-enzymet vil ha.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

I ikke-kliniske studier på rotte og ape ble det oftest sett leverforandringer. Dette ble observert ved doser som representerer minst 25 ganger eksponering hos menneske ved klinisk dosering 75 mg daglig og var en konsekvens av påvirkning av leverenzymene. Klopido­grel i terapeutiske doser ga ingen effekt på leverenzymene hos mennesker.

Meget høye doser av klopido­grel viste også dårlig gastrointestinal toleranse (gastritt, erosjonsskader og/eller oppkast) hos rotte og ape.

Ingen tegn til karsinogen effekt ble rapportert ved administrasjon av klopido­grel til mus i 78 uker og til rotter i 104 uker i doser opp til 77 mg/kg pr. dag (tilsvarende minst 25 ganger den eksponering som sees hos menneske ved den kliniske dosen på 75 mg/dag).

Klopido­grel har vært undersøkt i en rekke gentoksiske tester *in vitro* og *in vivo* uten å vise gentoksisk aktivitet.

Klopido­grel viste ikke tegn til påvirkning av fertilitet hos hann- eller hunnrotter og var ikke teratogen i rotter og kaniner. Gitt til diende rotter forårsaket klopido­grel en viss forsinkelse i utviklingen av avkommet. Spesifikke farmakokinetiske studier utført med radioaktivt merket klopido­grel har vist at modersubstansen eller dens metabolitter utskilles i morsmelk. Som en følge av dette kan en direkte effekt (svak toksisitet) eller en indirekte effekt (smaksendring) ikke utelukkes.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpetoffer**

*Tablettkjerne:*

Laktose  
Cellulose, mikrokrySTALLINSK  
Krysspovidon Type A  
Glyseroldibehenat  
Talkum

*Drasjering:*

Polyvinylalkohol  
Talkum  
Makrogol 3350  
Lekitin (inneholder soyaolje) (E322)  
Titandioksid (E171)  
Jernoksid, rødt (E172)

## **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

## **6.3 Holdbarhet**

3 år

## **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

## **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Blisterpakninger i aluminium/aluminium og tablettglass (HDPE) med silikagel, forseglet med hurtiglokk (LDPE).

Pakningsstørrelser:

Blisterpakninger: 10, 20, 28, 30, 50 x 1, 56, 60, 84, 98 og 100 tabletter.  
Tablettglass: 100 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

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

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Actavis Group PTC ehf.  
Dalshraun 1  
220 Hafnarfjörður  
Island

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (-NUMRE)**

08-6179

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 19.05.2010

Dato for siste fornyelse: 22.10.2014

**10. OPPDATERINGSDATO**

17.11.2023