1. LEGEMIDLETS NAVN

Clopidogrel Aristo 75 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 75 mg klopidogrel (som klopidogrelbisulfat).

Hjelpestoffer med kjent effekt
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 2,8 mg laktosemonohydrat og 10 mg hydrogenert lakserolje.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Rosa, runde, bikonvekse, skråkantede, filmdrasjerte tabletter med en "E" inngravert på den ene siden og "34" på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Sekundærprofylakse av aterotrombotiske hendelser
Klopidogrel er indisert hos

- Voksne pasienter som lider av myokardinfarkt (fra noen få dager til mindre enn 35 dager), iskemisk slag (fra 7 dager til mindre enn 6 måneder) eller etablert perifer arteriesykdom.
- Voksne pasienter som lider av akutt koronarsyndrom:
  - Non-ST-segmentelevasjon akutt koronarsyndrom (ustabil angina eller non-Q-bølge myokardinfarkt), inkludert pasienter som gjennomgår en stentplassering etter perkutan koronar intervensjon, i kombinasjon med acetylsalisylsyre (ASA).
  - ST-segmentelevasjon akutt myokardinfarkt, i kombinasjon med ASA hos medisinsk behandlede pasienter som er aktuelle for trombolytisk behandling.

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

Se pkt. 5.1 for ytterligere informasjon.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne og eldre

Klopidogrel skal gis som én enkelt daglig dose på 75 mg.

Hos pasienter som lider av akutt koronarsyndrom
- Non-ST-segmentelevasjon akutt koronarsyndrom (ustabil angina eller non-Q-bølge myokardinfarkt), skal behandling med klopidogrel innledes med en enkelt støtdose på 300 mg, og deretter fortsettes med 75 mg én gang daglig (med acetylsalisylsyre (ASA) 75 mg – 325 mg daglig). Ettersom høyere doser med ASA ble forbundet med høyere blødningsrisiko, anbefales det at ASA-dosen ikke skal være høyere enn 100 mg. Den optimale behandlingsvarigheten er ikke formelt fastslått. Kliniske utprøvingsdata støtter bruk i opptil 12 måneder, og maksimal nytte ble observert ved 3 måneder (se pkt. 5.1).
- ST-segmentelevasjon akutt myokardinfarkt: Klopidogrel skal gis som en enkelt daglig dose på 75 mg, innledet med en 300 mg støtdose i kombinasjon med ASA og med eller uten trombolytika. Hos pasienter over 75 år skal klopidogrel innledes uten støtdose. Kombinert behandling skal startes så tidlig som mulig etter symptomenes start, og fortsettes i minst fire uker. Nytten av kombinasjonen av klopidogrel og ASA utover fire uker er ikke studert i denne sammenhengen (se pkt. 5.1).

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

Hvis en dose glemmes
- Innenfor 12 timer etter vanlig doseringstidspunkt: Pasienten bør ta dosen umiddelbart, og deretter ta den neste dosen til vanlig tid.
- Utover 12 timer: Pasienten skal ta den neste dosen til vanlig tid, og skal ikke ta en dobbel dose.

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

Nedsatt nyrefunksjon
Terapeutisk erfaring er begrenset hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4).

Nedsatt leverfunksjon
Terapeutisk erfaring er begrenset hos pasienter med moderat leversykdom som kan ha blødende diatese (se pkt. 4.4).

Administrasjonsmåte
For oral bruk
Kan gis med eller uten mat.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon.
- Aktiv patologisk blødning som magesår eller intrakraniell blødning.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Blødning og hematologiske sykdommer
På grunn av risikoen for blødning og hematologiske bivirkninger, skal fastsettelse av blodcelletall og/eller annen egnet testing gjennomføres straks det oppstår kliniske symptomer som kan tyde på blødning i løpet av behandlingen (se pkt. 4.8). Som med andre blodplatehemmende midler skal klopidogrel brukes med forsiktighet hos pasienter som kan ha risiko for økt blødning fra traume, kirurgi eller andre patologiske tilstander, samt hos pasienter som får behandling med ASA, heparin, glykoprotein IIb/IIIa-hemmer eller ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs), inkludert cox-2-hemmere eller selektive serotoninopptakshemmere (SSRIer) eller sterke CYP2C19- induktorer eller andre legemidler som

medfører økt risiko for blødning som f.eks. pentoksifyllin (se pkt 4.5). Pasienter skal følges nøye opp for eventuelle tegn på blødning, inkludert okkult blødning, særlig i de første ukene med behandling og/eller etter invasive hjerteprosedyrer eller kirurgi. Samtidig administrasjon av klopidogrel med orale antikoagulanter anbefales ikke, da det kan øke intensiteten av blødninger (se pkt. 4.5).

Hvis pasienter skal gjennomgå elektiv kirurgi og blodplatehemmende virkning midlertidig ikke ønskes, skal klopidogrel seponeres 7 dager før kirurgi. Pasienter skal informere leger og tannleger om at de tar klopidogrel før det planlegges kirurgi og før det tas noen nye legemidler. Klopidogrel forlenger blødningstiden og skal brukes med forsiktighet hos pasienter som har lesjoner med en tilbøyelighet til å blø (særlig gastrointestinalt og intraokulært).

Pasienter skal informeres om at det kan ta lenger tid enn vanlig å stoppe blødninger når de tar klopidogrel (alene eller sammen med ASA), og at de skal rapportere alle uvanlige blødninger (sted eller varighet) til lege.

Trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP)
Trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP) har vært rapportert svært sjeldent etter bruk av klopidogrel, noen ganger etter kort eksponering. Det karakteriseres av trombocytopeni og mikroangiopatisk hemolytisk anemi forbundet med enten nevrologiske funn, nyresvikt eller feber. TTP er en potensielt dødelig tilstand som krever øyeblikkelig behandling inkludert plasmaferese.

Ervervet hemofili
Ervervet hemofili er rapportert etter bruk av klopidogrel. I tilfeller av bekreftet forlenget isolert aktivert tromboplastintid (aPTT), med eller uten blødning, bør ervervet hemofili vurderes. Pasienter med en bekreftet diagnose av ervervet hemofili bør håndteres og behandles av spesialister, og klopidogrel bør seponeres.

Nylig iskemisk slag
I lys av mangelen på data, kan ikke klopidogrel anbefales de første 7 dagene etter akutt iskemisk slag.

Cytokrom P450 2C19 (CYP2C19)
Farmakogenetikk: Hos langsomme omsettere av CYP2C19, danner klopidogrel i anbefalte doser mindre av den aktive metabolitten av klopidogrel og har en mindre virkning på blodplatefunksjonen. Tester er tilgjengelig for å identifisere en pasients CYP2C19-genotype.

Ettersom klopidogrel metaboliseres til sin aktive metabolitt delvis av CYP2C19, kan det forventes at legemidler som hemmer aktiviteten til dette enzymet, fører til reduserte legemiddelnivåer av den aktive metabolitten av klopidogrel. Den kliniske relevansen til denne interaksjonen er usikker. Som en forholdsregel skal bruk av sterke eller moderate CYP2C19-hemmere frarådes (se pkt. 4.5 for en liste over CYP2C19-hemmere. Se også pkt. 5.2).
Bruk av legemidler som induserer aktiviteten til CYP2C19 forventes å gi økt nivå av den aktive metabolitten av klopidogrel og kan gi økt risiko for blødning. Som forsiktighetsregel skal samtidig bruk av sterke CYP2C19-induktorer frarådes.

CYP2C8-substrater
Forsiktighet kreves ved samtidig behandling med klopidogrel og legemidler som er CYP2C8-substrater (se pkt. 4.5).

Kryssreaksjoner mellom tienopyridiner
Pasientene bør vurderes for tidligere hypersensitivitet overfor tienopyridiner (som for eksempel klopidogrel, tiklopidin, prasugrel) fordi det er rapportert kryssreaksjoner mellom tienopyridiner (se pkt. 4.8). Tienopyridiner kan forårsake milde til alvorlige allergiske reaksjoner som for eksempel utslett, angioødem eller hematologiske kryssreaksjoner som for eksempel trombocytopeni og nøytropeni. Pasienter som tidligere har utviklet en allergisk reaksjon og/eller en hematologisk reaksjon på ett tienopyridin, kan ha økt risiko for å utvikle den samme eller en annen reaksjon på et annet tienopyridin.

Det tilrås overvåking etter tegn på hypersensitivitet hos pasienter med kjent allergi overfor tienopyridiner.

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

Nedsatt leverfunksjon
Erfaringen er begrenset hos pasienter med moderat leversykdom, som kan blødende diatese. Klopidogrel skal derfor brukes med forsiktighet i denne populasjonen (se pkt. 4.2).

Klopidogrel Aristo filmdrasjerte tabletter inneholder laktose
Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Klopidogrel Aristo filmdrasjerte tabletter inneholder hydrogenert lakserolje
Kan forårsake urolig mage og diaré.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Legemidler forbundet med blødningsrisiko
Det er en økt risiko for blødninger på grunn av potensiell additiv effekt. Samtidig behandling med legemidler forbundet med blødningsrisiko bør gjennemføres med forsiktighet (se pkt 4.4).

Orale antikoagulanter
Samtidig administrasjon av klopidogrel med andre antikoagulanter anbefales ikke, da det kan øke intensiteten av blødninger (se pkt. 4.4). Selv om administrasjon av klopidogrel 75 mg/dag ikke endret farmakokinetikken til S-warfarin eller Internasjonal normalisert Ratio (INR) hos pasienter som fikk langvarig behandling med wafarin, øker samtidig administrasjon av klopidogrel med wafarin risikoen for blødning på grunn av uavhengig effekt på hemostase.

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

Acetylsalisylsyre (ASA)
ASA endret ikke den klopidogrelmedierte hemmingen av ADP-indusert blodplateaggregering, men klopidogrel potensierte effekten av ASA på kollagenindusert blodplateaggregering. Samtidig administrasjon av 500 mg ASA to ganger daglig i én dag økte likevel ikke signifikant forlengelsen av blødningstiden indusert av klopidogrel-inntak. En farmakodynamisk interaksjon mellom klopidogrel og acetylsalisylsyre er mulig, og kan føre til økt blødningsrisiko. Samtidig bruk skal derfor iverksettes med varsomhet (se pkt. 4.4). Klopidogrel og ASA har likevel vært administrert samtidig i opptil ett år (se pkt. 5.1).

Heparin
I en klinisk studie utført på sunne personer nødvendiggjorde ikke klopidogrel endring av heparindosen eller endret virkningen av heparin på koagulering. Samtidig administrasjon av heparin hadde ingen effekt på hemming av blodplateaggregering indusert av klopidogrel. En farmakodynamisk interaksjon mellom klopidogrel og heparin er mulig, og fører til økt blødningsrisiko. Samtidig bruk skal derfor iverksettes med varsomhet (se pkt. 4.4).

Trombolytika
Sikkerheten til samtidig administrasjon av klopidogrel , fibrin- eller ikke-fibrin-fibrin-spesifikke trombolytiske stoffer og hepariner ble vurdert hos pasienter med akutt myokardinfarkt. Forekomsten av klinisk signifikant blødning var lik den som ble observert når trombolytiske stoffer og heparin blir administrert samtidig med ASA (se pkt. 4.8).

Nonsteroide antiinflammatoriske legemidler (NSAID)
I en klinisk studie utført på friske personer økte samtidig administrasjon av klopidogrel og naproksen okkult gastrointestinalt blodtap. På grunn av mangelen på interaksjonsstudier med andre NSAIDs er det per i dag likevel uklart hvorvidt det er en økt risiko for gastrointestinal blødning med alle NSAIDs. Derfor skal NSAIDs inkludert cox-2-hemmere og klopidogrel administreres samtidig med forsiktighet (se pkt. 4.4).

SSRIer
Siden SSRIer påvirker plateaktiveringen og øker blødningsrisikoen, bør samtidig administrasjon med SSRIer og klopidogrel foretas med forsiktighet.

Annen samtidig behandling

CYP2C19-induktorer
Da klopidogrel blir omdannet til sin aktive metabolitt delvis av CYP2C19, kan det forventes at bruk av legemidler som induserer 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
Ettersom klopidogrel metaboliseres til sin aktive metabolitt delvis av CYP2C19, kan det forventes at legemidler som hemmer aktiviteten til dette enzymet, fører til reduserte legemiddelnivåer av den aktive metabolitten av klopidogrel. Den kliniske relevansen til denne interaksjonen er usikker. Som en forholdsregel skal bruk av sterke eller moderate CYP2C19-hemmere frarådes (se pkt. 4.4 og 5.2).

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

Protonpumpehemmere (PPI)
Omeprazol 80 mg en gang daglig administrert enten til samme tid som klopidogrel eller med 12 timers mellomrom mellom administreringen av de to legemidlene reduserte eksponeringen for den aktive metabolitten med 45 % (støtdose) og 40 % (vedlikeholdsdose). Reduksjonen var forbundet med en 39 % (støtdose) og 21 % (vedlikeholdsdose) reduksjon i hemming av blodplateaggregering. Det er forventet at esomeprazol gir en tilsvarende interaksjon med klopidogrel.

Det har vært rapportert inkonsekvente data om de kliniske implikasjonene av denne farmakokinetikk- (PK) / farmakodynamikk- (PD) interaksjonen når det gjelder alvorlige kardiovaskulære hendelser fra både observasjonsstudier og kliniske studier. Som en forholdsregel skal samtidig bruk av omeprazol eller esomeprozol frarådes (se pkt. 4.4).

Mindre uttalte reduksjoner av metabolitteksponering har vært observert med pantoprazol eller lansoprazol.
Plasmakonsentrasjonen av den aktive metabolitten var 20 % redusert (støtdose) og 14 % redusert (vedlikeholdsdose) under samtidig behandling med pantoprazol 80 mg en gang daglig. Dette var forbundet med en reduksjon i den gjennomsnittlige hemmingen av blodplateaggregering med henholdsvis 15 % og 11 %. Disse resultatene indikerer at klopidogrel kan administreres med pantoprazol.

Det er ikke dokumentert at andre legemidler som reduserer magesyre, som H2-blokkere, eller antacider forstyrrer den blodplatehemmende aktiviteten til klopidogrel.

Boostret anti-retroviral terapi (ART):

Hiv-pasienter som blir behandlet med økt boostret anti-retrovirale (ART) behandlinger er i høy grad utsatt for karsykdom.
Hos hiv-pasienter som behandles med antivirale midler/behandlinger med ritonavir eller kobicistat boostret ART, er det sett en signifikant redusert platehemming. Selv om den kliniske relevansen til disse funnene er usikre, så har det vært spontane rapporter om pasienter med hiv-infeksjon behandlet med ritonavir boostret ART som har opplevd nye okklusive hendelser etter re-vaskularisering eller som har fått trombotiske hendelser under et behandlingsforløp der klopidogrel igangsettes med høyere dose i starten. Gjennomsnittlig platehemming kan reduseres ved samtidig bruk av klopidogrel og ritonavir. Samtidig bruk av klopidogrel og boostret ART bør derfor frarådes.

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

Farmakokinetikken til digoksin eller teofyllin ble ikke endret av samtidig administrasjon av klopidogrel. Antacider endret ikke utstrekningen av klopidogrelabsorpsjon. Data fra CAPRIE-studien indikerer at fenytoin og tolbutamid som metaboliseres av CYP2C19 trygt kan administreres 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 økt plasmakonsentrasjon, 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 informasjon om den spesifikke legemiddelinteraksjonen som er beskrevet ovenfor, er det ikke utført interaksjonsstudier med klopidogrel og noen legemidler som vanligvis administreres til pasienter med aterotrombotisk sykdom. Pasienter som ble med i kliniske studier med klopidogrel fikk likevel en rekke ulike samtidige legemidler, inkludert diuretika, betablokkere, ACEI, kalsiumantagonister, kolesterolsenkende midler, koronare vasodilatatorer, antidiabetiske midler (inkludert insulin), antiepileptiske midler samt GPIIb/IIIa-antagonister uten dokumentasjon på klinisk signifikante bivirkninger.

Som med andre orale $P2Y_{12}$-hemmere, kan administrering samtidig med opioide agonister forsinke og redusere absorpsjonen av klopidogrel muligens pga. forsinket gastrisk tømming. Den kliniske relevansen er ukjent. Vurder bruk av parenterale platehemmere hos pasienter med akutt koronarsykdom som har behov for samtidig bruk av morfin eller andre opioide agonister.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet
Ettersom det ikke er data tilgjengelig om eksponering for klopidogrel under graviditet, er det å foretrekke at klopidogrel ikke brukes under graviditet, som en forholdsregel.

Dyrestudier indikerer ikke direkte eller indirekte skadevirkninger når det gjelder graviditet, embryo-/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se pkt. 5.3).

Amming
Det er ikke kjent hvorvidt klopidogrel utskilles i morsmelk hos mennesker. Dyrestudier har vist utskillelse av klopidogrel i morsmelk. Som en forholdsregel skal ikke amming fortsettes under behandling med Clopidogrel Aristo.

Fertilitet
Klopidogrel har ikke vist seg å endre fertilitet i dyrestudier.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Klopidogrel har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofil
Klopidogrel er evaluert for sikkerhet hos mer enn 44 000 pasienter som har deltatt i kliniske studier, inkludert over 12 000 pasienter som er behandlet i 1 år eller mer. Totalt var klopidogrel 75 mg daglig sammenlignbart med ASA 325 mg/dag i CAPRIE, uavhengig av alder, kjønn og rase. De klinisk relevante bivirkningene som er observert i CAPRIE-, CURE-, CLARITY-, COMMIT- og ACTIVE-A-studiene, er diskutert nedenfor. I tillegg til erfaringer fra kliniske studier, er bivirkninger rapportert spontant.

Blødning er den vanligste bivirkningen som er rapportert både i kliniske studier samt ved erfaring etter markedsføring der det hovedsakelig ble rapportert i den første måneden av behandlingen.

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

I CURE var det ingen overhyppighet av alvorlige blødninger med klopidogrel pluss ASA innen 7 dager etter koronar bypass-graftkirurgi hos pasienter som seponerte behandlingen mer enn fem dager før kirurgi. Hos pasienter som forble på behandling etter fem dager før bypass-graftkirurgi, var hendelseshyppigheten 9,6 % for klopidogrel pluss ASA, og 6,3 % for placebo pluss ASA.

I CLARITY var det en generell økning i blødning i klopidogrel pluss ASA-gruppen kontra placebo pluss ASA-gruppen. Forekomsten av alvorlig blødning var lik for de to gruppene. Dette var konsistent over alle undergrupper av pasienter definert av baselinekarakteristika, og type fibrinolytisk eller heparinbehandling.

I COMMIT var den generelle frekvensen av ikke-cerebral alvorlig blødning eller cerebral blødning lav og lik i de to gruppene.

I ACTIVE-A var frekvensen av alvorlig blødning større i klopidogrel + ASA-gruppen enn i placebo + ASA-gruppen (6,7 % versus 4,3 %). Alvorlig blødning var først og fremst av ekstrakraniell opprinnelse i begge gruppene (5,3 % i klopidogrel + ASA-gruppen; 3,5 % i placebo +ASA-gruppen), hovedsakelig fra den gastrointestinale kanalen (3,5 % versus 1,8 %). Det var en overhyppighet 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 hyppigheten av dødelig blødning (1,1 % i klopidogrel + ASA-gruppen og 0,7 % i placebo +ASA-gruppen) og blødende slag (henholdsvis 0,8 % og 0,6 %) mellom gruppene.

Liste i tabellform over bivirkninger
Bivirkninger som oppsto enten under kliniske studier eller som ble spontant rapportert, er presentert nedenfor. Hyppigheten er definert ved bruk av følgende konvensjoner: Vanlige (≥1/100 til <1/10); mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100); sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000); svært sjeldne (<1/10 000), ikke kjente (kan ikke fastslås ut fra tilgjengelige data). Innenfor hver organsystemklasse er bivirkningene presentert i synkende alvorlighetsgrad.

Organsystemklasse	**Vanlige**	**Mindre vanlige**	**Sjeldne**	**Svært sjeldne, ikke kjente**

Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Trombocyto-peni, leukopeni, eosinofili	Neutropeni, inkludert alvorlig neutropeni	Trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP) (se pkt. 4.4), aplastisk anemi, pancytopeni, agranulocytose, alvorlig trombocytopeni, ervervet hemofili A, granulocytopeni, anemi
Forstyrrelser i immunsystemet				Serumsykdom, anafylaktoide reaksjoner, kryss-reaktiv legemiddelhypersensitivi-tet blant tienopyridiner (som 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 tilfeller ble rapportert med dødelig utfall), hodepine, parestesi, svimmelhet		Smaksforstyrrelser, ageusi
Øyesykdommer		Blødning i øyet (konjunktival, okkulær, retinal)		
Sykdommer i øre og labyrint			Vertigo	
Hjertesykdommer				Kounis syndrom (vasospastisk allergisk angina/allergisk hjerteinfarkt) i sammenheng med hypersensitivitet mot klopidogrel*
Karsykdommer	Hematom			Alvorlig blødning, blødning i operasjonssåret, vaskulitt, hypotensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Epistakse			Blødning i luftrøret (hemoptyse, lungeblødning), bronkospasme, interstitial pneumonitt, eosinofil pneumoni
Gastrointestinale	Gastro-	Gastrisk ulcer	Retroperitoneal	Gastrointestinal og

sykdommer	intestinal blødning, diaré, smerter i abdomen, dyspepsi	eller duodenal ulcer, gastritt, oppkast, kvalme, konstipasjon, flatulens	blødning	retroperitoneal blødning med dødelig utfall, pankreatitt, kolitt (inkludert ulcerøs eller lymfocytisk kolitt), stomatitt
Sykdommer i lever og galleveier				Akutt leversvikt, hepatitt, unormale leverfunksjonstester
Hud- og underhudssykdommer	Blåmerker	Utslett, pruritus, hudblødning (purpura)		Bulløs dermatitt (toksisk epidermal nekrolyse, Stevens Johnson-syndrom, erytema multiforme), akutt generalisert eksantem pustulose (AGEP), angioødem, legemiddel-indusert hypersensitivitetssyndrom, legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), erytematøst eller eksfoliativt utslett, urtikaria, eksem, lichen planus
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett				Blødning i muskler/skjelett (hemartrose), artritt, artralgi, myalgi
Sykdommer i nyre og urinveier		Hematuri		Glomerulonefritt, forhøyet blodkreatinin
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer			Gynekomasti	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Blødning på stikkstedet			Feber
Undersøkelser		Forlenget blødningstid, redusert nøytrofiltall, redusert blodplatetall		

* Informasjon forbundet med klopidogrel med hyppighet "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.

4.9 Overdosering

Overdose etter administrering av klopidogrel kan føre til forlenget blødningstid og etterfølgende blødningskomplikasjoner. Egnet behandling skal vurderes hvis blødning observeres.

Det er ikke funnet noe antistoff mot den farmakologiske aktiviteten til klopidogrel. Hvis umiddelbar korrigering av forlenget blødningstid kreves, kan blodplatetransfusjon reversere effekten av klopidogrel.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakologiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: hemmere av blodplateaggregering ekskl. heparin,
ATC-kode: B01A C04.

Virkningsmekanisme
Klopidogrel er et prodrug, og en av dets metabolitter er en hemmer av blodplateaggregering. Klopidogrel må metaboliseres av CYP450-enzymer for å danne den aktive metabolitten som hemmer blodplateaggregering. Den aktive metabolitten av klopidogrel hemmer selektivt binding av adenosindifosfat (ADP) til dets blodplate $P2Y_{12}$-reseptor, og den påfølgende ADP-medierte aktiveringen av glykoproteinet GPIIb/IIIa-kompleks, og hemmer dermed blodplateaggregering. På grunn av den irreversible bindingen påvirkes eksponerte blodplater resten av sin levetid (ca. 7–10 dager), og gjenoppretting av normal blodplatefunksjon skjer i en hastighet som er konsistent med blodplateutskifting. Blodplateaggregering som er indusert av andre antagonister enn ADP, hemmes også ved at forsterkning av blodplateaktivering av frigjort ADP blokkeres.
Ettersom den aktive metabolitten dannes av CYP450-enzymer, hvorav noen er polymorfe eller kan hemmes av andre legemidler, vil ikke all pasienter få adekvat blodplatehemming.

Farmakodynamiske effekter
Gjentatte doser på 75 mg daglig produserte betydelig hemming av ADP-indusert blodplateaggregering fra første dag. Dette økte progressivt og nådde steady state mellom dag 3 og dag 7. Ved steady state var den gjennomsnittlige hemmingen som ble observert ved en dose på 75 mg daglig, mellom 40 % og 60 %. Blodplateaggregering og blødningstid gikk gradvis tilbake til baseline-verdier, generelt innen 5 dager etter at behandlingen ble seponert.

Klinisk effekt og sikkerhet
Sikkerheten og effektiviteten til klopidogrel er evaluert i 5 dobbeltblinde studier som involverte over 88 000 pasienter: CAPRIE-studien, en sammenligning av klopidogrel med ASA, og CURE-, CLARITY-, COMMIT- og ACTIVE-A-studiene som sammenlignet klopidogrel med placebo, begge legemidler gitt i kombinasjon med ASA og annen standardbehandling.

Nylig myokardinfarkt (MI), nylig slag eller etablert perifer arteriesykdom
CAPRIE-studien inkluderte 19 185 pasienter med aterotrombose som manifestert ved nylig myokardinfarkt (<35 dager), nylig iskemisk slag (mellom 7 dager og 6 måneder) eller etablert perifer arteriesykdom (PAD). Pasientene ble randomisert til klopidogrel 75 mg/dag eller ASA 325 mg/dag og ble fulgt i 1 til 3 år. I myokardinfarkt-undergruppen fikk de fleste pasientene ASA de første dagene etter det akutte myokardinfarktet.

Klopidogrel reduserte signifikant forekomsten av nye iskemiske hendelser (kombinert endepunkt for myokardinfarkt, iskemisk slag og vaskulær død) sammenlignet med ASA. For å behandle analysen ble 939 hendelser observert i klopidogrel-gruppen og 1020 hendelser med ASA (relativ risikoevaluering (RRR) 8,7 %, [95 % CI: 0,2 til 16,4]; p = 0,045), som tilsvarer, for hver 1000. pasient behandlet i 2 år, til 10 [CI: 0 til 20] ytterligere pasienter som ble hindret fra å oppleve en ny iskemisk hendelse. Analyse av dødelighet som et sekundært endepunkt viste ingen signifikant forskjell mellom clopidogrel (5,8 %) og ASA (6,0 %).

I en undergruppeanalyse av kvalifiserende tilstand (myokardinfarkt, iskemisk slag og PAD), synes nytten å være sterkest (oppnår statistisk signifikans ved p = 0,003) hos pasienter innmeldt på grunn av PAD

(særlig de som også hadde historikk med myokardinfarkt) (RRR = 23,7 %; CI: 8,9 til 36,2) og svakere (ikke signifikant forskjellig fra ASA) hos slagpasienter (RRR = 7,3 %; CI: -5,7 til 18,7 [p=0,258]). Hos pasienter som ble innmeldt i studien bare på bakgrunn av et nylig myokardinfarkt, var klopidogrel tallmessig underlegen, men ikke statistisk forskjellig fra ASA (RRR = 4,0 %, Cl: -22,5 til 11,7 [p=0,639]). I tillegg antydet en undergruppeanalyse etter alder at nytten av klopidogrel hos pasienter over 75 år, var mindre enn den som ble observert hos pasienter ≤75 år.

Ettersom CAPRIE-studien ikke ble drevet for å evaluere effektivitet i individuelle undergrupper, er det ikke klart hvorvidt forskjellene i relativ risikoreduksjon på tvers av kvalifikasjonsforhold er reelle og ikke et resultat av tilfeldigheter.

Akutt koronarsyndrom
CURE-studien inkluderte 12 562 pasienter med non-ST-segmentelevasjon akutt koronarsyndrom (ustabil angina eller non-Q-bølge myokardinfarkt) og presenterte innen 24 timer etter starten av den siste episoden med brystsmerter eller symptomer konsistente med iskemi. Det ble krevet at pasientene hadde enten EKG-endringer som var kompatible med ny iskemi eller eleverte hjerteenzymer eller troponin I eller T minst to ganger den øvre normalgrensen. Pasientene ble randomisert til klopidogrel (300 mg støtdose etterfulgt av 75 mg/dag, N=6259) r placebo (N=6303), begge gitt i kombinasjon med ASA (75–325 mg en gang daglig) og andre standardbehandlinger. Pasientene ble behandlet i opptil ett år. I CURE fikk 823 (6,6 %) pasienter samtidig behandling med GPIIb/IIIa-reseptorantagonist. Hepariner ble administrert hos over 90 % av pasientene, og den relative hyppigheten av blødning mellom klopidogrel og placebo ble ikke signifikant påvirket av den samtidige heparinbehandlingen.

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

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

Antall pasienter som opplevde det ko-primære endepunktet (CV-død, MI, slag eller refraktær iskemi) var 1035 (16,5 %) i den klopidogrel-behandlede gruppen og 1187 (18,8 %) i den placebo-behandlede gruppen, en 14 % relativ risikoreduksjon (95 % CI av 6 % – 21 %, p=0,0005) for den klopidogrel-behandlede gruppen. Denne nytten ble primært drevet av den statistisk signifikante reduksjonen i forekomsten av MI [287 (4,6 %) i den klopidogrel-behandlede gruppen og 363 (5,8 %) i den placebo-behandlede gruppen]. Det var ingen observert effekt på hyppigheten av nyinnleggelse for ustabil angina.

Resultatene som ble oppnådd i populasjoner med forskjellige karakteristika (f.eks. ustabil angina eller non-Q-bølge MI, lave til middels risikonivåer, diabetes, behov for revaskularisering, alder, kjønn osv.) var konsistente med resultatene fra den primære analysen. Spesielt viste data i en post-hoc-analyse av 2172 pasienter (17 % av den totale CURE-populasjonen) som gjennomgikk stentplassering (Stent-CURE), at klopidogrel sammenlignet med placebo viste en signifikant RRR på 26,2 % i favør av klopidogrel for det ko-primære endepunktet (CV-død, MI, slag) og også en signifikant RRR på 23,9 % for det andre ko-primære endepunktet (CV-død, MI, slag eller refraktær iskemi). Dessuten var det ingen spesielle problemer forbundet med sikkerhetsprofilen for klopidogrel i denne undergruppen av pasienter. Resultatene fra dette undersettet er dermed på linje med de totale studieresultatene.

Nytten som ble observert med klopidogrel, var uavhengig av andre akutte og langvarige kardiovaskulære behandlinger (som heparin/LMWH, GPIIb/IIIa-antagonister, lipidsenkende legemidler, betablokkere og ACE-hemmere). Effektiviteten til klopidogrel ble observert uavhengig av ASA-dosen (75–325 mg en gang daglig).

Hos pasienter med akutt ST-segmentelevasjon MI, er sikkerheten og effektiviteten til klopidogrel evaluert i 2 randomiserte, placebokontrollerte, dobbeltblinde studier, CLARITY og COMMIT.

CLARITY-studien inkluderte 3491 pasienter som presenterte innen 12 timer etter begynnelsen av en ST-elevasjon MI og planlagt for trombolytisk behandling. Pasienter mottok klopidogrel (300 mg støtdose, etterfulgt av 75 mg/dag, n=1752) eller placebo (n=1739), både i kombinasjon med ASA (150 til 325 mg som støtdose, etterfulgt av 75 til 162 mg/dag), et fibrinolytisk middel og, når egnet, heparin. Pasientene ble fulgt i 30 dager. Det primære endepunktet var forekomsten av kompositten av en okkludert infarktrelatert arterie på angiogrammet før utskriving, eller død eller tilbakevendende MI før koronar angiografi. For pasienter som ikke gjennomgikk angiografi, var det primære endepunktet død eller tilbakevendende myokardinfarkt innen dag 8 eller innen utskriving fra sykehuset. Pasientpopulasjonen inkluderte 19,7 % kvinner og 29,2 % pasienter ≥ 65 år. Totalt 99,7 % av pasientene fikk fibrinolytika (fibrinspesifikk: 68,7 %, ikke-fibrinspesifikk: 31,1 %), 89,5 % heparin, 78,7 % betablokkere, 54,7 % ACE-hemmere og 63 % statiner.

Femten prosent (15,0 %) av pasientene i klopidogrel-gruppen og 21,7 % i placebogruppen nådde det primære endepunktet, og representerte en absolutt reduksjon på 6,7 % og en 36 % reduksjon i odds i favør av klopidogrel (95 %, Cl: 24, 47 %; p < 0,001), hovedsakelig forbundet med en reduksjon i okkluderte infarktrelaterte arterier. Nytten var konsistent over alle forhåndsspesifiserte undergrupper, inkludert pasientens alder og kjønn, infarktsted og type fibrinolytikum eller heparin som ble brukt.

COMMIT-studien med 2x2-faktoriske design inkluderte 45 852 pasienter som presenterte innen 24 timer etter start av symptomene på mistenkt MI med støttende EKG-unormalheter (dvs. ST-elevasjon, ST-depresjon eller venstre grenblokk). Pasienter fikk klopidogrel (75 mg/dag, n=22 961) eller placebo (n=22 891), i kombinasjon med ASA (162 mg/dag), i 28 dager eller til utskriving fra sykehuset. De ko-primære endepunktene var død, uansett årsak, og det første forekomsten av re-infarkt, slag eller død. Populasjonen inkluderte 27,8 % kvinner, 58,4 % pasienter ≥60 år (26 % ≥70 år) og 54,5 % pasienter som fikk fibrinolytika.

Klopidogrel reduserte signifikant den relative risikoen for død, uansett årsak, med 7 % (p = 0,029), og den relative risikoen for kombinasjonen av infarkt, slag eller død med 9 % (p = 0,002), noe som representerer en absolutt reduksjon på henholdsvis 0,5 % og 0,9 %. Nytten var konsistent for alle aldre, begge kjønn og med eller ruten fibrinolytika, og ble observert så tidlig som 24 timer.

Nedtrapping av $P2Y_{12}$-hemmende legemidler ved akutt koronarsyndrom

To randomiserte, utprøversponsede studier (ISS), TOPIC og TROPICAL-ACS, undersøkte byttet fra en mer potent $P2Y_{12}$-reseptorhemmer til klopidogrel i kombinasjon med ASA etter akuttfase ved akutt koronarsykdom (ACS), med kliniske utfallsdata.

I pivotale studier er den kliniske nytten av de mer potente $P2Y_{12}$-hemmerne, tikagrelor og prasugrel, relatert til en signifikant reduksjon i tilbakevendende iskemiske tilfeller (inkludert akutt og subakutt stenttrombose (ST), hjerteinfarkt og akutt revaskularisering). Selv om den iskemiske fordelen 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 $P2Y_{12}$-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 randomiserte, åpne studien inkluderte ACS-pasienter som krevde perkutan koronar intervensjon (PCI). Pasienter som fikk ASA og en mer potent $P2Y_{12}$-hemmer og som ikke opplevde bivirkninger etter den første måneden, ble enten overført til fastdose ASA plus klopidogrel (nedtrapping av dobbel blodplatehemmende behandling (DAPT)) eller fortsatte legemiddelregimet deres (uforandret DAPT).

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

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

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

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

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

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

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

ACTIVE-A-studien (N=7554) var en multisenter, randomisert, dobbelt-blind, placebo-kontrollert studie som sammenlignet klopidogrel 75 mg/dag + ASA (N=3772) med placebo + ASA (N=3782). Den anbefalte dosen for ASA var 75 til 100 mg/dag. Pasientene ble behandlet i opptil 5 år.

Pasienter som ble randomisert i ACTIVE-programmet var de som presenterte med dokumentert AF, dvs. enten permanent AF eller minst 2 episoder med uregelmessig AF de siste 6 måneder, og hadde minst én av følgende risikofaktorer: alder ≥75 år eller alder 55 til 74 år og enten diabetes mellitus som krevde legemiddelbehandling, eller dokumentert tidligere MI eller dokumentert koronar arteriesykdom, behandlet for systemisk hypertensjon, tidligere slag, transitorisk iskemisk anfall (TIA) eller non-CNS systemisk emboli, dysfunksjon i venstre ventrikkel med ejeksjonsfraksjon i venstre ventrikkel på <45 %, eller dokumentert perifer vaskulær sykdom. Gjennomsnittlig $CHADS_2$-score var 2,0 (område 0–6).
De viktigste utelukkelseskriteriene for pasienter var dokumentert peptisk ulcer-sykdom i løpet av de foregående 6 månedene, tidligere cerebral blødning, alvorlig trombocytopeni (blodplatetall $<50 \times 10^9$/L); krav for klopidogrel eller orale antikoagulanter (OAC); eller intoleranse overfor noen av de to stoffene. Syttitre prosent (73 %) av pasientene innmeldt i ACTIVE-A-studien kunne ikke ta VKA på grunn av legens vurdering, manglende evne til å samsvare med INR (internasjonal normalisert ratio), predisposisjon for fall- eller hodetraume, eller spesifikk blødningsrisiko, for 26 % av pasientene var legens avgjørelse basert på pasientens uvillighet til å ta VKA.
Pasientpopulasjonen inkluderte 41,8 % kvinner. Gjennomsnittsalderen 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.
Antallet pasienter som nådde det primære endepunktet (tid til første forekomst av slag, MI, non-CNS systemisk emboli eller vaskulær død) var 832 (22,1 %) i gruppen behandlet med klopidogrel + ASA og 924 (24,4 %) i placebo + ASA-gruppen (relativ risikoreduksjon på 11,1 %; 95 % CI på 2,4 % til 19,1 %; p=0,013), primært grunnet en stor reduksjon i forekomsten av slag. Slag forekom hos 296 (7,8 %) av pasientene som fikk klopidogrel + ASA og 408 (10,8 %) av pasientene som fikk placebo + ASA (relativ risikoreduksjon, 28,4 %; 95 % CI, 16,8 % til 38,3 %; p=0,00001).

Pediatrisk populasjon
I en doseeskaleringsstudie av 86 nyfødte eller barn opptil 24 måneders alder med risiko for trombose (PICOLO) ble klopidogrel evaluert i etterfølgende doser på 0,01, 0,1 og 0,2 mg/kg hos nyfødte og småbarn og 0,15 mg/kg bare hos nyfødte. Dosen på 0,2 mg/kg oppnådde en gjennomsnittlig prosentvis reduksjon på 49,3 % (5 µM ADP-indusert blodplateaggregering), noe som var sammenlignbart med det hos voksne som tar klopidogrel 75 mg/dag.
I en randomisert, dobbeltblind, parallellgruppe-studie (CLARINET), ble 906 pediatriske pasienter (nyfødte og småbarn) med cyanotisk medfødt hjertesykdom smertelindret med en systemisk-til-pulmonær arterieshunt, randomisert til å motta klopidogrel 0,2 mg/kg (n=467) eller placebo (n=439) sammen med samtidig bakgrunnsbehandling frem til tiden for kirurgi på andre stadium. Gjennomsnittstiden mellom shunt-smertelindring og første administrering av studielegemidlet var 20 dager. Omtrent 88 % av pasientene fikk samtidig ASA (område fra 1 til 23 mg/k/dag). Det var ingen signifikant forskjell mellom gruppene i det primære sammensatte endepunktet med død, shunttrombose eller hjerterelatert intervensjon før 120 dagers alder etter en hendelse ansett av trombotisk natur (89 [19,1 %] for klopidogrel-gruppen og 90 [20,5 %] for placebo-gruppen) (se pkt. 4.2). Blødning var den hyppigst rapporterte bivirkningen i både klopidogrel- og placebo-gruppen. Det var imidlertid ingen signifikant forskjell i blødningshyppigheten i de to gruppene. I den langsiktige sikkerhetsoppfølgingen av denne studien mottok 26 pasienter med shunten fremdeles på plass ved ett års alder, klopidogrel frem til 18 måneders alder. Det ble ikke notert noen nye sikkerhetsproblemer i løpet av denne langtids-oppfølgingen.

CLARINET- og PICOLO-studien ble utført ved bruk av en konstituert oppløsning av klopidogrel. I en studie av relativ biotilgjengelighet hos voksne viste den konstituerte oppløsningen av klopidogrel en lignende utstrekning og en litt høyere grad av absorpsjon av den viktigste sirkulerende (inaktive) metabolitten, sammenlignet med den autoriserte tabletten.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon
Etter enkelt og gjentatte orale doser på 75 mg per dag absorberes klopidogrel raskt. Gjennomsnittlig høyeste plasmanivåer av uendret klopidogrel (ca. 2,2–2,5 ng/ml etter en enkelt oral dose på 75 mg) oppsto omtrent 45 minutter etter dosering. Absorpsjon er minst 50 %, basert på utskillelse av klopidogrel-metabolitter i urin.

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

Biotransformasjon
Klopidogrel metaboliseres i utstrakt grad av leveren. *In vitro* og *in vivo* metaboliseres klopidogrel i henhold til to hoved-metabolske baner: Én som medieres av esteraser og fører til hydrolyse inn i dens karboksylsyrederivat (85 % av sirkulerende metabolitter) og én som medieres av flere cytokromer P450. Klopidogrel metaboliseres først til en 2-oxo-klopidogrel midlertidig metabolitt. Etterfølgende metabolisme av den 2-oxo-klopidogrel foreløpige metabolitten fører til dannelse av den aktive metabolitten, et tiolderivat av klopidogrel. Den aktive metabolitten dannes primært av CYP2C19 med bidrag fra flere andre CYP-enzymer, inkludert CYP1A2, CYP2B6 og CYP3A4. Den aktive tiolmetabolitten som er blitt isolert in vitro, binder raskt og irreversibelt til blodplatereseptorer og hemmer dermed blodplateaggregering.

C_{max} for den aktive metabolitten er dobbelt så høy etter en enkelt støtdose på 300 mg klopidogrel som den er etter fire dager med vedlikeholdsdose på 75 mg. C_{max} oppstår ca. 30 til 60 minutter etter dosering.

Eliminasjon
Etter en oral dose med ^{14}C-merket klopidogrel hos mann, ble omtrent 50 % utskilt i urinen og ca. 46 % i avføring i 120-timers intervallet etter dosering. Etter en enkelt dose på 75 mg har klopidogrel en halveringstid på ca. 6 timer. Halveringstiden for eliminering av den viktigste sirkulerende (inaktive) metabolitten var 8 timer etter enkel og gjentatt administrasjon.

Farmakogenetikk
CYP2C19 er involvert i dannelsen av både den aktive metabolitten og den 2-oxo-klopidogrel foreløpige metabolitten. Farmakokinetikk og blodplatehemmende effekt av klopidogrel aktiv metabolitt, som målt av *ex vivo* analyser av blodplateaggregering, er ulik i henhold til CYP2C19-genotype.

CYP2C19*1-allelen tilsvarer fullt funksjonell metabolisme, mens CYP2C19*2 og CYP2C19*3-allelen er ikke-funksjonell. CYP2C19*2- og CYP2C19*3-allelene utgjør størstedelen av redusert funksjon i alleler hos kaukasiere (85 %) og asiater (99 %) som er langsomme omsettere. Andre alleler forbundet med fraværende eller redusert metabolisme er mindre hyppige og inkluderer CYP2C19*4, *5, *6, *7 og *8. En langsom omsetter vil ha to alleler med tap av funksjon som definert over. Publiserte frekvenser for genotyper som omsettere CYP2C19 langsomt, er ca 2 % for kaukasiere, 4 % for svarte og 14 % for kinesere. Tester er tilgjengelige for å fastslå en pasients CYP2C19-genotype.

En crossover-studie av 40 friske personer, 10 i hver av de fire gruppene av CYP2C19-omsettere (ultrarask, rask, intermediær og langsom) evaluerte farmakokinetikk og blodplatehemmende respons ved bruk av 300 mg etterfulgt av 75 mg/dag og 600 mg/dag etterfulgt av 150 mg/dag, hver i totalt 5 dager (steady state). Ingen betydelig forskjell i aktiv metabolitteksponering og gjennomsnittlig hemming av blodplateaggregering (IPA) ble observert mellom ultraraske, raske og intermediære omsettere. Hos langsomme omsettere ble aktiv metabolitteksponering redusert med 63–71 % sammenlignet med raske omsettere. Etter 300 mg/75 mg doseregimet ble blodplatehemmende responser redusert hos de langsomme omsetterne med gjennomsnittlig IPA (5 µM ADP) på 24 % (24 timer) og 37 % (dag 5)

sammenlignet med IPA på 39 % (24 timer) og 58 % (dag 5) hos de utstrakte metaboliserne og 37 % (24 timer) og 60 % (dag 5) hos de intermediære omsetterne. Når langsomme omsettere fikk regimet med 600 mg/150 mg, var aktiv metabolitteksponering større enn med regimet med 300 mg/75 mg. Dessuten var IPA 32 % (24 timer) og 61 % (dag 5), noe som var høyere enn hos de langsomme omsetterne som fikk regimet med 300 mg/75 mg, og var lik de andre gruppene med CYP2C19-omsettere som fikk regimet med 300 mg/75 mg. Et egnet doseregime for denne pasientpopulasjonen er ikke fastslått i studier av klinisk utfall.

Konsistent med resultatene over, ble det vist i en metaanalyse som inkluderte 6 studier av 335 klopidogrel-behandlede pasienter ved steady state, at den aktive metabolitteksponeringen ble redusert med 28 % for intermediære omsettere og 72 % for langsomme omsettere, mens hemming av blodplateaggregering (5 µM ADP) ble redusert med forskjeller i IPA på henholdsvis 5,9 % og 21,4 %, sammenlignet med raske omsettere.

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

TRITON-TIMI 38 og 3 i kohortstudiene (Collet, Sibbing, Giusti) hadde den kombinerte gruppen av pasienter med enten intermediære eller langsom omsetterstatus, en høyere frekvens av kardiovaskulære hendelser (død, myokardinfarkt og slag) eller stenttrombose, sammenlignet med raske omsettere.

CHARISMA og én kohortstudie (Simon) ble det observert en økt hendelseshyppighet bare hos langsomme omsettere sammenlignet med raske omsettere.

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

Ingen av disse analysene var store nok til å detektere forskjeller i utfall hos langsomme omsettere.

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

Nedsatt nyrefunksjon
Etter gjentatte doser med 75 mg klopidogrel per dag hos personer med alvorlig nyresykdom (kreatinin clearance fra 5 til 15 ml/min), var hemming av ADP-indusert blodplateaggregering lavere (25 %) enn det som ble observert hos friske personer. Forlengelsen av blødningstiden var imidlertid lik den som ble sett hos friske personer som fikk 75 mg klopidogrel per dag. Klinisk toleranse var i tillegg god hos alle pasientene.

Nedsatt leverfunksjon
Etter gjentatte doser med 75 mg klopidogrel per dag i 10 dager hos personer med alvorlig nedsatt leverfunksjon, var hemming av ADP-indusert blodplateaggregering lik den som ble observert hos friske personer. Forlengelsen av gjennomsnittlig blødningstid var også lik i de to gruppene.

Rase
Utbredelsen av CYP2C19-alleler som fører til intermediær og langsom CYP2C19-metabolisme er ulik i henhold til rase/etnisitet (se Farmakogenetikk). Fra litteraturen er begrensede data om asiatiske populasjoner tilgjengelig for å vurdere den kliniske betydningen av genotyping av denne CYP på hendelser med klinisk utfall.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Under ikke-kliniske studier på rotter og bavian var de hyppigst observerte bivirkningene leverendringer. Disse oppsto ved doser som representerte minst 25 ganger den eksponeringen som ses hos mennesker som får den kliniske dosen på 75 mg/dag og var en konsekvens av en effekt på hepatisk metaboliserende enzymer. Ingen effekt på hepatisk metaboliserende enzymer ble observert hos mennesker som fikk klopidogrel i den terapeutiske dosen.

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

Det var ingen bevis på karsinogen effekt når klopidogrel ble administrert i 78 uker til mus og 104 uker til rotter, når det ble gitt i doser på opptil 77 mg/kg per dag (noe som representerer minst 25 ganger den eksponeringen som ses hos mennesker som får den kliniske dosen på 75 mg/dag).

Klopidogrel er blitt testet i et område på *in vitro* og *in vivo* genotoksisitetsstudier, og viste ingen genotoksisk aktivitet.

Klopidogrel ble funnet å ikke ha noen effekt på fertilitet hos hann- og hunnrotter og var ikke-teratogen i hverken rotter eller kaniner. Når klopidogrel ble gitt til diende rotter, forårsaket det en liten forsinkelse i avkommets utvikling. Spesifikke farmakokinetikkstudier utført med radiomerket klopidogrel har vist at modersubstans eller dets metabolitter skilles ut i melken. En direkte effekt (lett toksisk) eller en indirekte effekt (lav palatabilitet) kan derfor ikke utelukkes.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Kjerne
Cellulose, mikrokrystallinsk
Mannitol
Lav-substituert hydroksypropylcellulose
Krysspovidon
Makrogol 6000
Lakserolje, hydrogenert

Drasjering
Laktosemonohydrat
Hypromellose
Titandioksid (E171)
Triacetin
Jernoksid, rød (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant

6.3 Holdbarhet

Blisterpakning: 24 måneder
HDPE-boks: 36 måneder

Holdbarhet for HDPE 1000 tabletter: 12 måneder

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C

6.5 Emballasje (type og innhold)

Klopidogrel 75 mg filmdrasjerte tabletter er tilgjengelige i PVC/Aclar/Aluminium-blisterpakninger med 14, 28, 30, 50, 84, 90 eller 100 filmdrasjerte tabletter og HDPE-bokser som inneholder 30, 100 eller 1000 filmdrasjerte 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 MARKEDSFØRINGSTILLATELSE

Aristo Pharma GmbH
Wallenroder Straße 8-10
13435 Berlin
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

08-6247

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

13.04.2011 / 31.07.2014

10. OPPDATERINGSDATO

24.02.2021