

 9. oktober 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

 **for**

**Clopidogrel "Stada", filmovertrukne tabletter**

**0. D.SP.NR.**

29908

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Clopidogrel "Stada"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 75 mg clopidogrel (som hydrogensulfat).

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:
Hver filmovertrukket tablet indeholder 5,2 mg ricinusolie, hydrogeneret og 2,8 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

Clopidogrel "Stada" er lyserøde, runde, bikonvekse, skråkantet, filmovertrukne tabletter med 9 mm i diameter.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

*Sekundær forebyggelse af aterotrombotiske hændelser*

Clopidogrel er indiceret til:

* Voksne patienter med myokardieinfarkt (fra få dage, men ikke over 35 dage), iskæmisk slagtilfælde (fra 7 dage, men ikke over 6 måneder) eller påviste perifere kredsløbsforstyrrelser.
* Voksne patienter med akut koronarsyndrom
* akut koronarsyndrom uden elevation af ST-segmentet (ustabil angina eller myokardieinfarkt uden forekomst af Q-takker) inklusive patienter, som får indsat stent efter perkutant koronarindgreb, i kombination med acetylsalicylsyre (ASA).
* akut myokardieinfarkt med elevation af ST-segmentet i kombination med ASA hos patienter, der skal have foretaget perkutant koronarindgreb (inklusive patienter, som får indsat en stent) eller medicinsk behandlede patienter, der er egnede til trombolytisk/fibrinolytisk behandling.

*Patienter med moderat til høj risiko for transitorisk cerebral iskæmi (TCI) eller mini-iskæmisk apopleksi*

Clopidogrel i kombination med ASA er indiceret hos:

- Voksne patienter med moderat til høj risiko for TCI (ABCD2[[1]](#footnote-1) score ≥4) eller miniiskæmisk apopleksi (NIHSS[[2]](#footnote-2) ≤3) inden for 24 timer efter enten TCI eller iskæmisk apopleksi.

*Forebyggelse af aterotrombotiske og tromboemboliske hændelser ved atrieflimren*Hos voksne patienter med atrieflimren, der har mindst én risikofaktor for vaskulære hændelser, ikke er egnede til behandling med vitamin K-antagonister (VKA) og har en lav blødningsrisiko, er clopidogrel indiceret i kombination med ASA til forebyggelse af aterotrombotiske og tromboemboliske hændelser inklusive slagtilfælde.

For yderligere oplysninger henvises til pkt. 5.1.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

* Voksne og ældre personer

 Clopidogrel bør gives som en enkelt daglig dosis på 75 mg.

Hos patienter med akut koronarsyndrom

* akut koronarsyndrom uden elevation af ST-segmentet (ustabil angina pectoris eller myokardieinfarkt uden forekomst af Q-takker): Behandling med clopidogrel bør indledes med en enkelt initial stabiliseringsdosis på 300 mg eller 600 mg. En initialdosis *(loading dose)* på 600 mg kan overvejes hos patienter < 75 år, når perkutan koronar intervention planlægges (se pkt. 4.4). Behandlingen med clopidogrel skal fortsættes med 75 mg en gang daglig (sammen med acetylsalicylsyre (ASA) 75 mg - 325 mg/dag). Da større doser af ASA har været forbundet med en øget blødningsrisiko, bør dosering af ASA ikke overstige 100 mg. Den optimale varighed af behandlingen er ikke endeligt fastslået. Kliniske forsøgsdata understøtter anvendelse i op til 12 måneder, og det største udbytte blev set efter 3 måneder (se pkt. 5.1).
* Akut myokardieinfarkt med elevation af ST-segmentet:

- hos medicinsk behandlede patienter, der er egnede til trombolytisk/fibrinolytisk behandling, bør behandling med clopidogrel bestå af en daglig dosering på 75 mg, indledt med en stabiliseringsdosis på 300 mg i kombination med ASA og med eller uden trombolytika. Medicinsk behandlede patienter, der er ældre end 75 år, bør ikke indlede behandlingen med clopidogrel med en stabiliseringsdosis. Kombinationsterapi bør startes så tidligt som muligt og fortsættes i mindst 4 uger efter symptomerne viser sig. Fordelene ved kombinationsbehandlingen med clopidogrel og ASA ud over 4 uger er ikke blevet undersøgt i denne sammensætning (se pkt. 5.1).

- Når perkutant koronarindgreb (PCI) planlægges:

- Clopidogrel bør indledes med en initial mætningsdosis på 600 mg hos patienter, der skal have foretaget primær PCI og hos patienter, der skal have foretaget PCI mere end 24 timer efter at have fået fibrinolytisk behandling. Hos patienter ≥ 75 år bør 600 mg initial mætningsdosis administreres med forsigtighed (se pkt. 4.4).

- Clopidogrel 300 mg bør gives som initial mætningsdosis til patienter, der skal have foretaget PCI inden for 24 timer efter at have modtaget fibrinolytisk behandling.

- Behandling med clopidogrel skal fortsættes med 75 mg en gang dagligt sammen med ASA 75 mg-100 mg dagligt. Kombinationsbehandling bør startes så tidligt som muligt, og fortsættes i op til 12 måneder efter symptomerne viser sig (se pkt. 5.1).

Voksne patienter med moderat til høj risiko for TCI eller mini-iskæmisk apopleksi:

Voksne patienter med moderat til høj risiko for TCI (ABCD2 score ≥4) eller mini-apopleksi (NIHSS ≤3) bør gives en initial mætningsdosis på 300 mg clopidogrel efterfulgt af 75 mg clopidogrel en gang dagligt og ASA (75 mg -100 mg en gang dagligt). Behandling med clopidogrel og ASA bør initieres inden for 24 timer efter hændelsen og fortsættes i 21 dage efterfulgt af antitrombotisk behandling med et enkelt lægemiddel.

Patienter med atrieflimren skal have clopidogrel som en enkelt daglig dosis på 75 mg. ASA (75-100 mg daglig) bør indledes og fortsættes i kombination med clopidogrel (se pkt. 5.1).

Hvis en dosis springes over:

* Hvis der højst er gået 12 timer efter planlagt indtagelse: patienterne bør straks tage dosen og dernæst tage den næste dosis til planlagt tid.
* Hvis der er gået over 12 timer: patienterne bør tage den næste dosis som planlagt - de må ikke tage en dobbelt dosis.

Særlige patientgrupper

• Ældre patienter

Akut koronarsyndrom uden elevation af ST-segmentet (ustabil angina pectoris eller myokardieinfarkt uden forekomst af Q-takker):

- En initial mætningsdosis på 600 mg kan overvejes hos patienter under 75 år, når perkutant koronarindgreb er planlagt (se pkt. 4.4).

Akut myokardieinfarkt med elevation af ST-segmentet:

- Medicinsk behandlede patienter, der er egnede til trombolytisk/fibrinolytisk behandling: Hos patienter, der er ældre end 75 år, bør behandlingen med clopidogrel indledes uden en initial mætningsdosis.

Patienter, der skal have foretaget primær PCI og hos patienter, der skal have foretaget PCI mere end 24 timer efter at have fået fibrinolytisk behandling:

- Hos patienter ≥ 75 år bør 600 mg initial mætningsdosis administreres med forsigtighed (se pkt. 4.4).

* Pædiatrisk population

Clopidogrel bør ikke anvendes til børn på grund af usikkerhed om virkning (se pkt. 5.1).

* Nedsat nyrefunktion

Der er kun begrænset erfaring med behandling af patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4).

* Nedsat leverfunktion

 Erfaringen med behandling af patienter med moderate leversygdomme, der kan have blødningstendens, er begrænset (se pkt. 4.4)

Administration

Til oral anvendelse.

Kan gives med eller uden fødeindtagelse.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Stærkt nedsat leverfunktion.
* Aktiv patologisk blødning såsom peptisk ulcus eller intrakraniel blødning.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

*Blødninger og hæmatologiske forstyrrelser*

På grund af risikoen for blødninger og hæmatologiske bivirkninger bør det med det samme overvejes at kontrollere blodstatus og/eller foretage andre passende prøver, hvis der opstår kliniske symptomer, der tyder på blødninger i løbet af behandlingen (se pkt. 4.8). Ligesom andre antitrombotiske midler skal clopidogrel anvendes med forsigtighed til patienter med risiko for tiltagende blødninger pga. traumer, kirurgi eller andre patologiske tilstande samt til patienter, der samtidigt behandles med ASA, heparin, glykoprotein IIb/IIIa-hæmmere eller nonsteroide antiinflammatoriske lægemidler (NSAIDs) inklusive cox-2 hæmmere eller selektive serotoningenoptagelseshæmmere (SSRI’er), eller stærke CYP2C19- induktorer eller andre lægemidler forbundet med risiko for blødning, såsom pentoxifyllin (Se pkt. 4.5). På grund af den øgede risiko for blødning anbefales ikke antitrombotisk trippelbehandling (clopidogrel + ASA + dipyridamol) til sekundær forebyggelse af apopleksi hos patienter med akut ikke-kardioembolisk iskæmisk apopleksi eller TCI (se pkt. 4.5 og pkt. 4.8). Patienterne skal kontrolleres omhyggeligt for tegn på blødninger, herunder okkulte blødninger, især i behandlingens første uger og/eller efter invasive hjerteindgreb eller -kirurgi. Samtidig administration af clopidogrel og orale antikoagulantia kan ikke anbefales, da det kan øge blødningstendensen (se pkt. 4.5).

For patienter, der skal have foretaget elektiv kirurgi, og hvor en midlertidig antitrombotisk effekt ikke er ønskelig, bør clopidogrel seponeres 7 dage før indgrebet. Før planlagt kirurgi og før ordination af nye lægemidler bør patienten informere sin læge og tandlæge om, at de tager clopidogrel. Clopidogrel øger kapillærblødningstiden og bør anvendes med forsigtighed hos patienter med læsioner, der indebærer øget blødningstendens (specielt gastrointestinalt og intraokulært).

Patienter i behandling med clopidogrel (alene eller i kombination med ASA) bør informeres om, at det kan tage længere tid end normalt at standse blødninger, samt at de bør kontakte deres læge ved enhver usædvanlig blødning (sted eller varighed).

Initialdoser på 600 mg clopidogrel kan ikke anbefales hos patienter med akut koronarsyndrom uden elevation af ST-segmentet og som er ≥ 75 år på grund af en øget blødningsrisiko i denne population.

På grund af begrænsede kliniske data hos patienter ≥ 75 år med STEMI PCI og øget risiko for blødning, bør brugen af clopidogrel 600 mg initial mætningsdosis kun overvejes efter en individuel vurdering af patientens blødningsrisiko foretaget af lægen.

*Trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP)*

Trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP) er indberettet i meget sjældne tilfælde hos patienter i behandling med clopidogrel, enkelte gange efter kort tids brug. Det er karakteriseret ved trombocytopeni og mikroangiopatisk hæmolytisk anæmi i forbindelse med enten neurologiske fund, renal dysfunktion eller feber. TTP er en potentielt fatal tilstand, der kræver øjeblikkelig behandling, der omfatter plasmaferese.

*Erhvervet hæmofili*Der er rapporteret om erhvervet hæmofili efter brug af clopidogrel. I tilfælde af et bekræftet isoleret tilfælde af aktiveret partiel tromboplastintid (aPTT) med eller uden blødning bør muligheden for erhvervet hæmofili overvejes. Patienter, som har fået bekræftet diagnosen erhvervet hæmofili, skal tilses og behandles af en speciallæge, og clopidogrel bør seponeres.

*Nyligt iskæmisk slagtilfælde*

* *Initiering af behandling*
* Ved akut mini-iskæmisk apopleksi eller hos patienter med moderat til høj risiko for TCI bør dobbelt behandling med antitrombotiske lægemidler (clopidogrel og ASA) påbegyndes senest 24 timer efter hændelsens start.
* Der foreligger ingen data vedrørende fordele og ulemper ved kortvarig dobbelt behandling med antitrombotiske lægemidler ved akut mini-iskæmisk apopleksi eller hos patienter med moderat til høj risiko for TCI med (ikke-traumatisk) intrakraniel blødning i anamnesen.
* Hos patienter med ikke-mini iskæmisk apopleksi bør monoterapi med clopidogrel først påbegyndes 7 dage efter hændelsen.
* *Patienter med ikke-mini iskæmisk apopleksi (NIHSS >4)*

På grund af manglende data kan brugen af dobbelt antitrombotisk behandling ikke anbefales (se pkt. 4.1).

* *Nylig mini-iskæmisk apopleksi eller moderat til høj risiko for TCI hos patienter, hvor intervention er indiceret eller planlagt*

Der foreligger ikke data til at understøtte brugen af dobbelt antitrombotisk behandling hos patienter, hvor carotisendarterektomi eller intravaskulær trombectomi er indiceret eller hos patienter, hvor trombolyse eller antikoagulationsbehandling er planlagt. Dobbelt antitrombotisk behandling kan ikke anbefales i disse situationer.

*Cytochrom P450 2C19 (CYP2C19)*

Farmakokinetik:

Hos patienter med nedsat CYP2C19-metabolisme danner clopidogrel i den anbefalede dosering mindre af clopidogrels aktive metabolit og påvirker trombocytfunktionen i mindre grad. Der foreligger tests til at påvise en patients CYP2C19-genotype.

Eftersom clopidogrel metaboliseres til dets aktive metabolit delvis af CYP2C19 forventes det at brugen af lægemidler, der hæmmer aktiviteten af det enzym, resulterer i reduceret koncentration af den aktive metabolit af clopidogrel. Den kliniske relevans af denne interaktion kendes ikke. Som forholdsregel bør samtidig brug af lægemidler, der hæmmer CYP2C19 frarådes (se listen over CYP2C19-hæmmere i pkt. 4.5; se også pkt. 5.2).

Brug af lægemidler, der inducerer aktiviteten af CYP2C19, forventes at resultere i forhøjede lægemiddelniveauer af clopidogrels aktive metabolit og forstærker muligvis blødningsrisikoen. Som en forholdsregel bør samtidig brug af stærke CYP2C19-induktorer frarådes (se pkt. 4.5).

CYP2C8-substrater

Forsigtighed er påkrævet hos patienter der er i samtidig behandling med clopidogrel og CYP2C8-substrat lægemidler (se pkt. 4.5).

*Krydsreaktioner blandt thienopyridiner*Da der er rapporteret krydsreaktivitet blandt thienopyridiner, bør patienterne evalueres for tidligere overfølsomhed over for thienopyridiner (såsom clopidogrel, ticlopidin, prasugrel) (se pkt. 4.8). Thienopyridiner kan give lette til svære allergiske reaktioner i form af udslæt, angioødem eller hæmatologiske krydsreaktioner såsom trombocytopeni og neutropeni. Patienter, som har tidligere har haft en allergisk reaktion og/eller en hæmatologisk reaktion på en thienopyridin, kan have øget risiko for at få den samme eller en anden reaktion på en anden thienopyridin. Det tilrådes at monitorere patienter med kendt allergi over for thienopyridiner for tegn på overfølsomhed.

*Nedsat nyrefunktion*

Der er begrænset erfaring med behandling af patienter med nyresygdom. Derfor skal clopidogrel anvendes med forsigtighed til disse patienter (se pkt. 4.2).

*Nedsat leverfunktion*

Der er begrænset erfaring med clopidogrel til patienter med moderat leversygdom, som kan have blødningstendens. Derfor skal clopidogrel anvendes med forsigtighed til disse patienter (se pkt. 4.2).

*Hjælpestoffer*Dette lægemiddel indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Dette produkt indeholder hydrogeneret ricinusolie, der kan give maveproblemer og diarré.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

*Lægemidler forbundet med blødningsrisiko:* Der er en øget risiko for blødning på grund af den potentielle additive virkning. Samtidig administrering af lægemidler, der er forbundet med blødningsrisiko bør anvendes med forsigtighed (se pkt. 4.4).

*Orale antikoagulantia*: Samtidig administration af clopidogrel og orale antikoagulantia kan ikke anbefales, da det kan øge blødningstendensen (se pkt. 4.4). Selv om administration af clopidogrel 75 mg/dag ikke påvirkede serumwarfarins farmakokinetik eller INR (*International Normalised Ratio*) hos patienter i langtidsbehandling med warfarin, øger samtidig administration af clopidogrel og warfarin blødningsrisikoen på grund af uafhængige virkninger på hæmostase.

*Glykoprotein IIb/IIIa-hæmmere*: Clopidogrel skal anvendes med forsigtighed til patienter, der samtidigt behandles med glykoprotein IIb/IIIa-hæmmere (se pkt. 4.4).

*Acetylsalicylsyre (ASA)*: ASA ændrede ikke på, at clopidogrel hæmmer den trombocyt­aggregation som ADP inducerer, men clopidogrel forstærkede virkningen af ASA på den trombocytaggregation som kollagen inducerer. Samtidig indgift af 500 mg ASA to gange daglig på en enkelt dag øgede imidlertid ikke signifikant den forlængede kapillær­blødningstid, som indgift af clopidogrel bevirkede. Der er mulighed for en farmakodynamisk interaktion mellem clopidogrel og acetylsalicylsyre, som kan medføre øget blødningsrisiko. Der rådes derfor til forsigtighed ved samtidig brug (se pkt. 4.4). Imidlertid er clopidogrel og ASA givet samtidig i op til et år (se pkt. 5.1).

*Heparin*: I et klinisk forsøg med raske forsøgspersoner gav clopidogrel ikke anledning til ændring af heparindosis, og det forandrede ikke heparins virkning på koagulationen. Samtidig indgift af heparin havde ingen virkning på den hæmning af trombocyt­aggregationen som clopidogrel inducerer. Der er mulighed for en farmakodynamisk interaktion mellem clopidogrel og heparin, som kan medføre øget blødningsrisiko. Der rådes derfor til forsigtighed ved samtidig brug (se pkt. 4.4).

*Trombolytika*: Sikkerheden ved samtidig administration af clopidogrel, fibrin eller non-fibrinspecifikke trombolytiske midler og hepariner blev bedømt hos patienter med akut myokardieinfarkt. Hyppigheden af klinisk signifikant blødning var den samme som den, der ses, når trombolytiske midler og heparin indgives samtidig med ASA (se pkt. 4.8).

*NSAID:* I et klinisk forsøg foretaget på raske forsøgspersoner øgede den samtidige administration af clopidogrel og naproxen okkult gastrointestinalt blodtab. Imidlertid er det på grund af manglen på interaktionsforsøg med andre NSAID ikke umiddelbart klart, om der er øget risiko for gastrointestinal blødning med alle NSAID-præparater. Derfor bør samtidig administration af NSAID inklusive cox-2 hæmmere og clopidogrel foregå med forsigtighed (se pkt. 4.4).

SSRI’er: Da SSRI’er påvirker trombocytaktiveringen og øger risikoen for blødning, skal samtidig administration af SSRI’er og clopidogrel ske med forsigtighed.

*Anden samtidig behandling*:

*CYP2C19-induktorer*

Da clopidogrel delvist af CYP2C19 metaboliseres til dets aktive metabolit, forventes anvendelse af lægemidler, der inducerer aktiviteten af dette enzym, at resultere i forhøjede lægemiddelniveauer af clopidogels aktive metabolit.

Rifampicin inducerer kraftigt CYP2C19, hvilket resulterer i både et forhøjet niveau af clopidogrels aktiv metabolit og trombocythæmning, hvilket især muligvis øger risikoen for blødning. Som en forholdsregel bør samtidig brug af stærke CYP2C19-induktorer frarådes (se pkt. 4.4).

*CYP2C19-hæmmere*

Eftersom clopidogrel metaboliseres til dets aktive metabolit delvis af CYP2C19, forventes det at brugen af lægemidler, der hæmmer aktiviteten af det enzym resulterer i reduceret koncentration af den aktive metabolit af clopidogrel. Den kliniske relevans af dette er uvis. Som en forsigtighedsregel bør samtidig brug af stærke eller moderate CYP2C19-hæmmere undgås (se pkt. 4.4 og 5.2).

Lægemidler, som er potente og moderate CYP2C19-hæmmere inkluderer for eksempel omeprazol og esomeprazol, fluvoxamin, fluoxetin, moclobemid, voriconazol, fluconazol, ticlopidin, carbamazepin, og efavirenz.

*Syrepumpehæmmere:*

Omeprazol 80 mg en gang daglig administreret enten samtidig med clopidogrel eller med 12 timers interval mellem administration af de to lægemidler nedsatte eksponeringen for den aktive metabolit med henholdsvis 45 % (stabiliseringsdosis) og 40 % (vedlige­holdelsesdosis). Dette fald var forbundet med en reduktion på 39 % (stabiliseringsdosis) og 21 % (vedligeholdelsesdosis) i hæmningen af trombocyt­aggregation. Esomeprazol forventes at have en lignende interaktion med clopidogrel.

Der foreligger rapporter fra både observationsstudier og kliniske studier om inkonsekvente data om de kliniske implikationer af denne farmakokinetiske/farmakodynamiske interaktion i form af større kardiovaskulære hændelser. Som forsigtighedsregel bør samtidig anvendelse af omeprazol og clopidogrel ikke finde sted (se pkt. 4.4).

Der er observeret mindre udtalte reduktioner af eksponering for metabolitten med pantoprazol og lansoprazol.

Plasmakoncentrationerne af den aktive metabolit blev reduceret med hhv. 20 % (stabiliseringsdosis) og 14 % (vedligeholdelsesdosis) under samtidig behandling med pantoprazol 80 mg en gang daglig. Dette var forbundet med en reduktion i den gennemsnitlige hæmning af trombocytaggregationen på hhv. 15 % og 11 %. Disse resultater tyder på, at clopidogrel kan administreres sammen med pantoprazol.

Der er intet bevis for, at andre syrereducerende lægemidler såsom H2-blokkere (undtagen cimetidin, som er en CYP2C19-hæmmer) eller antacida, interagerer med antitrombotisk aktivitet af clopidogrel.

*Boostet antiretroviral terapi (ART):* Hiv-patienter, behandlet med boostet antiretroviral terapi (ART), er i højrisiko for vaskulære hændelser.

En signifikant reduceret trombocythæmning er blevet observeret hos hiv patienter behandlet med ritonavir– eller cobicistat-boostet-ART. Selvom den kliniske relevans af disse fund er usikker, har der været spontane indberetninger om hiv-smittede patienter behandlet med ritonavir boostet-ART, som har oplevet re-okklusive hændelser efter de-obstruktion eller oplevet trombotiske hændelser under støddosisbehandling med clopidogrel. Gennemsnitlig trombocythæmning kan være reduceret ved samtidig brug af clopidogrel og ritonavir. Derfor bør samtidig brug af clopidogrel med ART-boostede

behandlinger frarådes.

*Andre lægemidler:* Der er gennemført en række andre kliniske forsøg med clopidogrel og anden samtidig medicinering for at undersøge muligheden for farmakodynamisk og farmakokinetisk interaktion. Der blev ikke observeret nogen klinisk signifikante farmakodynamiske interaktioner, når clopidogrel blev indgivet samtidig med atenolol, nifedipin eller både atenolol og nifedipin. Herudover blev clopidogrels farmakodynamiske aktivitet ikke påvirket signifikant af samtidig administration af phenobarbital eller østrogen.

Hverken digoxins eller theophyllins farmakokinetik blev ændret ved samtidig administration af clopidogrel. Antacida påvirkede ikke omfanget af absorptionen af clopidogrel.

Data fra CAPRIE-studiet indikerer, at phenytoin og tolbotamid, som metaboliseres af CYP2C9, uden risiko kan administreres samtidig med clopidogrel.

CYP2C8-substrat lægemidler: Clopidogrel har vist sig at øge eksponeringen af repaglinid hos raske frivillige. *In vitro* studier har vist, at stigning i repaglinideksponeringen skyldes hæmning af CYP2C8 af glucuronid-metabolitten fra clopidogrel. På grund af risikoen for øgede plasmakoncentrationer, bør samtidig administrering af clopidogrel og stoffer, primært elimineret af CYP2C8 metabolisme (f.eks repaglinid, paclitaxel), foretages med forsigtighed (se pkt. 4.4).

Ud over ovenstående oplysninger om specifik lægemiddelinteraktion er der ikke udført interaktions-forsøg med clopidogrel og visse lægemidler, som almindeligvis gives til patienter med aterotrombotiske sygdomme. Imidlertid fik de patienter, som indgik i kliniske forsøg med clopidogrel, en lang række ledsagende lægemidler såsom diuretika, beta-blokkere, ACE-hæmmere, calcium-antagonister, kolesterolsænkende midler, dilatatorer med effekt på koronarkarrene, antidiabetika (inklusive insulin), antiepileptika samt GPIIb/IIIa-hæmmere, uden at der blev påvist klinisk signifikante uønskede interaktioner.

I lighed med andre orale P2Y12-hæmmere kan samtidig administration af opioidagonister potentielt forsinke og reducere absorptionen af clopidogrel, formodentligt på grund af langsommere ventrikeltømning. Den kliniske relevans er ukendt. Anvendelse af et parenteralt antitrombotisk middel til patienter med akut koronarsyndrom, der kræver samtidig administration af morfin eller anden opioidagonist, bør overvejes.

Rosuvastatin: Det er vist, at clopidogrel øger eksponeringen for rosuvastatin hos patienter 2 gange (AUC) og 1,3 gange (Cmax) efter administration af en dosis på 300 mg clopidogrel og 1,4 gange (AUC) uden effekt på Cmax efter gentagen administration af en dosis på 75 mg clopidogrel.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Da der ikke foreligger kliniske data om eksponering for clopidogrel under graviditet, foretrækkes det, at clopidogrel ikke anvendes under graviditet af sikkerhedsmæssige årsager.

Dyreforsøg viser ikke direkte eller indirekte skadelige virkninger for graviditet, embryoets/fostrets udvikling, fødslen eller den postnatale udvikling (se pkt. 5.3).

Amning

Det vides ikke, om clopidogrel udskilles i modermælk hos mennesker. Dyreforsøg har vist, at clopidogrel udskilles i modermælken. Som forholdsregel bør amning ophøre under behandling med clopidogrel.

Fertilitet

I dyrestudier påvirkede clopidogrel ikke fertiliteten.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.
Clopidogrel påvirker ikke, eller i ubetydelig grad evnen til at føre bil eller betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

*Resumé af sikkerhedsprofilen*

Clopidogrel er blevet evalueret sikkerhedsmæssigt hos mere end 44.000 patienter, der har deltaget i kliniske studier, inklusive over 12.000 patienter, der blev behandlet i mindst 1 år. Samlet set var clopidogrel 75 mg/dag sammenligneligt med ASA 325 mg/dag i CAPRIE, uden hensyntagen til alder, køn eller race. De klinisk relevante bivirkninger observeret i CAPRIE-, CURE-, CLARITY-, COMMIT- og ACTIVE-A-studierne beskrives nedenfor. Ud over erfaringerne fra de kliniske studier, er der spontant blevet rapporteret bivirkninger.

Blødning er den mest almindeligt indrapporterede bivirkning fra både kliniske studier, såvel som fra post-marketing erfaring, hvor den mestendels blev indrapporteret i løbet af behandlingens første måned.

I CAPRIE var den generelle forekomst af blødninger 9,3 % hos patienter behandlet med enten clopidogrel eller ASA. Forekomsten af svære tilfælde var omtrent den samme for clopidogrel og ASA.

I CURE forekom der ikke overrepræsentation af større blødninger med clopidogrel plus ASA inden for 7 dage efter koronar bypass hos patienter, der indstillede behandlingen mere end 5 dage før indgrebet. Hos patienter, som fortsatte med behandlingen indtil 5 dage før bypassoperationen, var forekomsten 9,6 % for clopidogrel plus ASA og 6,3 % for placebo plus ASA.

I CLARITY var der en generel stigning i antallet af blødninger i clopidogrel plus ASA-gruppen versus placebo plus ASA-gruppen. Forekomsten af større blødninger var ensartet i de to grupper. Dette var ensartet blandt undergrupperne af patienter, defineret ved baseline-karakteristika og typen af fibrinolytika eller heparin­behandling.

I COMMIT var den generelle forekomst af non-cerebrale større blødninger eller cerebrale blødninger lav og ensartet i begge grupper.

I ACTIVE-A sås en større forekomst af større blødninger i gruppen, der fik clopidogrel + ASA, end i placebo + ASA-gruppen (6,7 % versus 4,3 %). I begge grupper opstod større blødninger for det meste ekstrakranielt (5,3 % i clopidogrel + ASA-gruppen, 3,5 % i placebo +ASA-gruppen), og især i mave-tarm-kanalen (3,5 % versus 1,8 %). Intrakranielle blødninger optrådte især i gruppen, der blev behandlet med clopidogrel + ASA, i forhold til placebo + ASA-gruppen (1,4 % versus 0,8 %). Der forekom ingen statistisk signifikant forskel mellem forekomsten af fatale blødninger (1,1 % i clopidogrel + ASA-gruppen og 0,7 % i placebo +ASA-gruppen) og hæmoragisk apopleksi (hhv. 0,8 % og 0,6 %) grupperne imellem.

I TARDIS havde patienter med nylig iskæmisk apopleksi, der fik intensiv trombocythæmmende behandling med tre lægemidler (ASA + clopidogrel + dipyridamol), flere blødninger og alvorligere blødninger sammenlignet med enten clopidogrel alene eller kombinationsbehandling med ASA og dipyridamol (justeret fælles OR 2,54, 95% KI 2,05-3,16, p < 0,0001).

*Bivirkninger opstillet i tabelform*

Bivirkninger der opstod enten under de kliniske studier eller der spontant blev indberettet er beskrevet i tabellen nedenfor. Hyppighed defineres i henhold til følgende konvention: almindelig (>1/100 til <1/10), ikke almindelig (>1/1000 til <1/100), sjælden (>1/10000 til <1/10.000), meget sjælden (<1/10.000). Inden for hver gruppe af bivirkninger med samme frekvens er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige bivirkningerne er. De mest alvorlige er anført først.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse**  | **Almindelig**  | **Ikke almindelig**  | **Sjælden**  | **Meget sjælden, ukendt** |
| Blod og lymfesystem  |  | Trombocytopeni, leukopeni, eosinofili | Neutropeni, inklusiv svær neutropeni  | Trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP) (se pkt. 4.4), aplastisk anæmi, pancytopeni, agranulocytose, alvorlig trombocytopeni, erhvervet hæmofili A, granulocytopeni, anæmi |
| Hjerte |  |  |  | Kounis syndrom (vasospastisk allergisk angina / allergisk myokardieinfarkt) i forbindelse med en allergisk reaktion på grund af clopidogrel\* |
| Immunsystemet  |  |  |  | Serumsygdom, anafylaktiske reaktioner, krydsreaktiv lægemiddelfremkaldt overfølsomhed blandt thienopyridiner (såsom ticlopidin, prasugrel) (se pkt. 4.4)\*, insulinautoimmun syndrom,som kan føre til alvorlighypoglykæmi, især hospatienter med HLADRA4 subtype(hyppigere i denjapanske befolkning)\*  |
| Psykiske forstyrrelser  |  |  |  | Hallucinationer, konfusion  |
| Nervesystemet |  | Intrakraniel blødning (nogle med fatal udgang), hovedpine, paræstesi, svimmelhed  |  | Smagsforstyrrelser, ageusi |
| Øjne  |  | Øjenblødning (konjunktival, okular, retinal)  |  |  |
| Øre og labyrint  |  |  | Vertigo  |  |
| Vaskulære sygdomme | Hæmatom |  |  | Alvorlig blødning, blødning i operationssår, vaskulitis, hypotension  |
| Luftveje, thorax og mediastinum  | Næseblod |  |  | Blødning i luftvejene (hæmoptyse, pulmonær blødning), bronkospasmer, interstitiel pneumoni, pneumoni med eosinofili |
| Mave-tarm-kanalen | Gastrointestinal blødning, diarré, mavesmerter, dyspepsi  | Mavesår og duodenalt ulcus gastritis, opkastning, kvalme, forstoppelse, flatulens  | Retro­peritoneal blødning | Gastrointestinal og retroperitoneal blødning med fatalt udfald, bugspytkirtelbetændelse, colitis (inklusive ulcerosa eller lymfocytisk colitis), stomatitis  |
| Lever og galdeveje  |  |  |  | Akut leversvigt, hepatitis, unormal leverfunktionstest  |
| Hud og subkutane væv  | Blå mærker | Udslæt, kløe, hudblødning (purpura) |  | Bulløs dermatitis (toksisk epidermal nekrolyse, Stevens Johnson Syndrom, erythema multiforme), angioødem, lægemiddelfremkaldt overfølsomhedssyndrom, lægemiddelfremkaldt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS-syndromet), erytematøst eller eksfoliativt udslæt, urticaria, eksem, lichen planus |
| Det reproduktivesystem og mammae |  |  | Gynækomasti |  |
| Knogler, led, muskler og bindevæv |  |  |  | Muskuloskeletal blødning (blødudtrædning i led), artrit, artralgi, muskelsmerter.  |
| Nyrer og urinveje  |  | Blod i urinen  |  | Glomerulonefrit, øget blodkreatinin |
| Almene symptomer og reaktioner på administrations-stedet  | Blødning ved injektions-steder  |  |  | Feber  |
| Undersøgelser  |  | Forlænget blødningstid, fald i neutrofiltal, fald i trombocyttal.  |  |  |

\* Information relateret til clopidogrel med hyppighed angivet som “ikke kendt”.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Overdosering efter administration af clopidogrel kan føre til forlænget blødningstid og efterfølgende blødningskomplikationer. Hvis der observeres blødning, bør passende behandling overvejes.

Der er ikke fundet en aktiv farmakologisk antidot til clopidogrel. Ved behov for hurtig behandling af forlænget kapillærblødningstid kan en trombocytinfusion muligvis modvirke effekten af clopidogrel.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Trombocytfunktionshæmmende midler eksklusive heparin. ATC-kode: B 01 AC 04.

Virkningsmekanisme

Clopidogrel er et prodrug, hvor én af metabolitterne er trombocytfunktionshæmmende. Clopidogrel skal metaboliseres af CYP 450 enzymer for at danne den aktive metabolit, som hæmmer trombosen. Den aktive metabolit af clopidogrel hæmmer selektivt, at adenosindiphosphat (ADP) bindes til dets trombocytreceptor P2Y12 og som følge deraf, at ADP aktiverer glycoprotein GBIIb-IIIa-komplekset og derved hæmmer clopidogrel trombocytaggregation. På grund af den irreversible binding er de udsatte blodplader berørt i resten af deres levetid (ca. 7-10 dage) og normal trombocytfunktion generhvervelse med den hastighed, hvormed trombocytterne omsættes. Trombocytdannelsen induceret af andet end ADP hæmmes også ved blokering af amplifikation af blodpladeaktiviteten ved frigivelse af ADP.

Fordi den aktive metabolit dannes af CYP450 enzymer, hvor nogle er polymorfe eller omfattet af hæmning af andre lægemidler, vil ikke alle patienter have en tilstrækkelig blodplade hæmning.

Farmakodynamisk virkning

Gentagne doser på 75 mg/dag hæmmede i væsentlig grad den trombocytaggregation som ADP inducerer fra den første dag. Dette øgedes progressivt og nåede steady-state mellem dag 3 og dag 7. Ved steady-state var den hæmningsgrad, der blev iagttaget med en dosis på 75 mg/dag, mellem 40 % og 60 %. Trombocytaggregation og kapillærblødningstid vendte gradvist tilbage til baselineværdierne, almindeligvis inden for 5 dage efter behandlingens ophør.

Klinisk virkning og sikkerhed

Sikkerheden og effekten af clopidogrel er blevet evalueret i 7 dobbeltblindede forsøg, der omfattede mere end 100.000 patienter i CAPRIE-studiet, hvor clopidogrel sammenlignes med ASA, og CURE, CLARITY, COMMIT-, CHANCE-,POINT-, og ACTIVE-A-studierne, hvor clopidogrel sammenlignes med placebo, og hvor begge lægemidler gives i kombination med ASA eller anden standardterapi.

*Nyligt myokardieinfarkt (MI), nyligt slagtilfælde eller påvist perifer arteriel lidelse*

CAPRIE-studiet omfattede 19.185 patienter med aterotrombose manifesteret ved nyligt myokardieinfarkt (<35 dage), nyligt iskæmisk slagtilfælde (mellem 7 dage og 6 måneder) eller påviste perifere kredsløbsforstyrrelser (PAD). Patienterne blev randomiseret til clopidogrel 75 mg/dag eller ASA 325 mg/dag og blev kontrolleret i 1-3 år. I delgruppen med myokardieinfarkt fik de fleste patienter ASA i de først følgende dage efter det akutte myokardieinfarkt.

Clopidogrel reducerede signifikant forekomsten af nye iskæmiske tilfælde (kombineret endepunkt, der omfattede myokardieinfarkt, iskæmisk slagtilfælde og vaskulær død) ved sammenligning med ASA. I *intention-to-treat*-analysen blev der observeret 939 tilfælde i clopidogrelgruppen og 1.020 tilfælde i ASA-gruppen (relativ risikoreduktion (RRR) 8,7 % [95 % CI: 0,2-16,4], p=0,045), hvilket for hver 1000 patienter, der blev behandlet i 2 år, svarer til, at yderligere 10 [CI: 0-20] patienter beskyttes mod et nyt iskæmisk tilfælde. En analyse med total mortalitet som sekundært endepunkt viste ingen signifikant forskel mellem clopidogrel (5,8 %) og ASA (6,0 %).

I en delgruppeanalyse af inklusionsgrupperne (myokardieinfarkt, iskæmisk slagtilfælde og PAD) syntes udbyttet at være størst (dvs. den opnåede statisk signifikans ved p=0,003) hos patienter, som indgik på grund af PAD (især de patienter, som tidligere også havde haft et myokardieinfarkt) (RRR = 23,7 %, CI: 8,9 til 36,2) og mindst (= afveg ikke signifikant fra ASA) hos patienter med slagtilfælde (RRR = 7,3 %, CI: -5,7 til 18,7 [p=0,258]). Hos de patienter, som alene indgik i studiet på grund af et nyligt myokardieinfarkt, lå clopidogrel numerisk lavere, men ikke statistisk forskelligt fra ASA (RRR = 4,0 %, CI: -22,5 til 11,7 [p=0,639]). Endvidere tydede en analyse af aldersbaserede delgrupper på, at fordelen ved clopidogrel hos patienter over 75 år var mindre end hos patienter ≤75 år.

Da CAPRIE-studiet imidlertid ikke havde statistisk styrke til at evaluere virkningen i de enkelte delgrupper, kan det ikke udledes, hvorvidt forskellene i relativ risikoreduktion på tværs af inklusionskriterierne er reelle eller tilfældige.

*Akut koronart syndrom*

CURE-studiet omfattede 12.562 patienter med akut koronarsyndrom uden forhøjelse af ST-segmentet (ustabil angina pectoris eller myokardieinfarkt uden forekomst af Q-takker), som indfandt sig inden for 24 timer efter starten på den seneste periode med brystsmerter eller symptomer der svarede til iskæmi. Patienterne skulle have enten EKG-forandringer, som var kompatible med ny iskæmi, eller forhøjede værdier af hjerteenzymer eller troponin I eller T på mindst 2 x øvre grænse for normalområdet. Patienterne blev randomiseret til clopidogrel (300 mg initial stabiliseringsdosis efterfulgt af 75 mg/dag, n=6.259) eller placebo (n=6.303), begge i kombination med ASA (75-325 mg en gang daglig) samt anden standardbehandling. Patienterne var i behandling i op til 1 år. I CURE blev 823 (6,6 %) patienter samtidig behandlet med GPIIb/IIIa-hæmmere. Heparin blev givet til over 90 % af patienterne, og den relative blødningsforekomst i clopidogrel- og placebogruppen blev ikke signifikant påvirket af den ledsagende heparinbehandling.

Antallet af patienter, som oplevede det primære endepunkt [kardiovaskulært dødsfald, myokardieinfarkt eller slagtilfælde] var 582 (9,3 %) i clopidogrelgruppen og 719 (11,4 %) i placebogruppen, hvilket giver en relativ risikoreduktion på 20 % (95 % CI: 10 % - 28 %; p=0,00009) for clopidogrelgruppen (en relativ risikoreduktion på 17 %, når patienterne fik konservativ behandling, 29 %, når de fik perkutan transluminal koronar angioplastik (PTCA) med eller uden stent, og 10%, når de fik koronar bypassoperation (CABG)). Nye kardiovaskulære hændelser (primært endepunkt) blev forebygget med relative risikoreduktioner på 22 % (CI: 8,6 til 33,4) 32 % (CI: 12,8 til 46,4), 4 % (CI: -26,9 til 26,7), 6 % (CI: -33,5 til 34,3) og 14 % (CI: -31,6 til 44,2), i løbet af forsøgets intervaller på henholdsvis 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 og 9-12 måneder. Efter 3 måneders behandling blev den observerede fordel således ikke yderligere forbedret i clopidogrel+ASA-gruppen, hvorimod der stadig forelå en blødningsrisiko (se pkt. 4.4).

I CURE var anvendelse af clopidogrel forbundet med et aftagende behov for behandling med trombolytika (RRR = 43,3 %, CI: 24,3 % til 57,5 %) og GPIIb/IIIa-hæmmere (RRR = 18,2 %, CI: 6,5 % til 28,3 %).

Antallet af patienter, som oplevede det primære endepunkt [kardiovaskulært dødsfald, myokardieinfarkt, slagtilfælde eller refraktær iskæmi] var 1035 (16,5 %) i clopidogrelgruppen og 1187 (18,8 %) i placebogruppen, hvilket giver en relativ risikoreduktion på 14 % (95 % CI: 6 % - 21 %; p=0,00005) for clopidogrelgruppen. Fordelen må hovedsageligt tilskrives den statistisk signifikante reduktion i forekomsten af myokardieinfarkt [287 (4,6 %) i clopidogrelgruppen og 363 (5,8 %) i placebogruppen]. Der sås ingen effekt på forekomsten af genindlæggelse som følge af ustabil angina pectoris.

De resultater, som blev opnået i populationer med forskellige karakteristika (f.eks. ustabil angina pectoris eller myokardieinfarkt uden forekomst af Q-takker, høj- eller lavrisikogruppe, diabetes, behov for revaskularisering, alder, køn, osv.) svarede til den primære analyses resultater. Specielt i en post-hoc analyse af 2172 patienter som fik indsat stent (17 % af den totale population i CURE-studiet, Stent-CURE), viste data, at clopidogrel sammenlignet med placebo medførte en signifikant RRR på 26,2 %, med hensyn til primære endepunkter (CV død, MI, hjerteanfald) og desuden en signifikant RRR på 23,9 % med hensyn til andet primært endepunkt (CV død, MI, hjerteanfald eller refraktær iskæmi). Derudover gav sikkerhedsprofilen for denne patientundergruppe ikke anledning til særlig bekymring. Dermed er resultaterne af denne delkonklusion i overensstemmelse med de overordnede studieresultater.

De fordele, der blev observeret for clopidogrel, var uafhængige af anden akut og langvarig behandling af kardiovaskulære sygdomme (med f.eks. heparin/LMWH, GPIIb/IIIa-hæmmere, lipidsænkende lægemidler, beta-blokkere og ACE-hæmmere). Clopidogrels virkning blev observeret uden relation til doseringen af ASA (75-325 mg en gang daglig).

Akut myokardieinfarkt med elevation af ST-segmentet

Hos patienter med akut myokardieinfarkt (MI) med ST-segment elevation (STEMI) blev sikkerheden ved og effekten af clopidogrel vurderet i 2 randomiserede, placebo-kontrollerede, dobbeltblindede studier kaldet CLARITY, en prospektiv undergruppeanalyse af CLARITY (CLARITY PCI) og COMMIT.

CLARITY-studiet inkluderede 3491 patienter, der var til rådighed inden for 12 timer efter at et MI med elevation af ST-segmentet var indtrådt, og som det var planlagt at give en trombolytisk behandling. Patienterne fik clopidogrel (300 mg stabiliseringsdosis efterfulgt af 75 mg daglig, n=1752) eller placebo (n=1739) begge i kombination med ASA (150-325 mg som stabiliseringsdosis, herefter 75-162 mg daglig), et fibrinolytisk middel samt heparin, når det var hensigtsmæssigt. Patienterne blev fulgt i 30 dage. Det primære endepunkt var forekomsten af en kombination af okkluderede arterier, der var relateret til infarkt på angiogrammet før patienten blev udskrevet, dødsfald, eller ved gentaget MI før koronarangiografi. For de patienter der ikke gennemgik angiografi, var det primære endepunkt død, gentaget myokardieinfarkt ved dag 8 eller ved udskrivelse fra hospitalet. Patientpopulationen bestod af 19,7 % kvinder og 29,2 % af patienterne var over 65 år. En total på 99,7 % af patienterne fik fibrinolytika (fibrinspecifik: 68,7 %, non-fibrin specifik: 31,1 %), 89,5 % fik heparin, 78,7 % betablokkere, 54,7 % ACE-hæmmere og 63 % statiner.

Femten procent (15,0 %) af patienterne i clopidogrelgruppen og 21,7 % i placebogruppen opnåede det primære endepunkt, hvilket viste en absolut reduktion på 6,7 % og en odds reduktion på 36 % til fordel for clopidogrel (9 5 % CI: 24 til 47 %; p < 0,001), der hovedsagligt var relateret til en reduktion af infarkt-relaterede okkluderede arterier. Denne fordel var konsekvent blandt alle præspecificerede undergrupper, hvor der både blev taget hensyn til patientens alder, køn, hvor infarktet er lokaliseret og den type fibrinolytika eller hepariner der blev anvendt til behandling.

CLARITY PCI-undergruppeanalyse inkluderede 1.863 STEMI-patienter, der fik foretaget PCI. Patienter, der fik 300 mg initial mætningsdosis (LD) af clopidogrel (n = 933) havde en signifikant reduktion i forekomsten af kardiovaskulær død, MI eller slagtilfælde efter PCI sammenlignet med dem, der fik placebo (n = 930) (3,6 % med clopidogrel som forbehandling versus 6,2 % med placebo, OR: 0,54; 95 % CI: 0,35-0,85; p = 0,008). Patienterne, der fik 300 mg LD af clopidogrel, havde en signifikant reduktion i forekomsten af kardiovaskulær død, MI eller slagtilfælde gennem 30 dage efter PCI sammenlignet med dem, som fik placebo (7,5 % med clopidogrel som forbehandling versus 12,0 % med placebo, OR: 0,59; 95 % CI: 0,43-0,81; p = 0,001).

Imidlertid var dette sammensatte endepunkt, når det blev vurderet i den samlede population af CLARITY-studiet, ikke statistisk signifikant som et sekundært endepunkt. Der blev ikke observeret nogen signifikant forskel i forekomsten af større eller mindre blødninger mellem begge behandlinger (2,0 % med clopidogrel som forbehandling versus 1,9 % med placebo, p > 0,99). Resultaterne af denne analyse understøtter den tidlige brug af clopidogrel initial mætningsdosis ved STEMI og strategien for rutinemæssig forbehandling med clopidogrel hos patienter, der skal have foretaget PCI.

Det COMMIT-studie, som var designet med 2 x 2 faktor, inkluderede 45.852 patienter, der var til rådighed inden for 24 timer efter indtrådte symptomer, som var mistænkt for at være MI og hvor EKG anomalier (dvs. ST elevation, ST depression eller venstresidig grenblok) understøttede dette. Patienterne fik clopidogrel (75mg/dag, n= 22.961) eller placebo (n=22.891), i kombination med ASA (162 mg/dag) i 28 dage eller indtil udskrivelse fra hospitalet. Det primære endepunkt var død uanset årsag og den første forekomst af re-infarkt, slagtilfælde eller død. Populationen inkluderede 27,8 % kvinder, 58,4 % patienter ≥ 60 år (26 % ≥ 70 år) og 54,5 % patienter der fik fibrinolytika.

Clopidogrel reducerede signifikant den relative dødsrisiko uanset årsag med 7 % (p = 0,029) og den relative risiko for kombinationen af re-infarkt, slagtilfælde eller død med 9 % (p= 0,002), hvilket repræsenterer en absolut reduktion på henholdsvis 0,5 % og 0,9 %. Denne fordel var konsekvent på tværs af alder, køn og med eller uden fibrinolytika, og blev observeret allerede omkring 24 timer.

Clopidogrel 600 mg initial mætningsdosis hos patienter med akut koronarsyndrom, som skal have foretaget PCI

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

Dette randomiserede faktorielle studie omfattede 25.086 personer med akut koronarsyndrom (ACS) tiltænkt tidlig PCI. Patienterne blev tilfældigt tildelt enten dobbeltdosis (600 mg på dag 1, derefter 150 mg på dag 2-7, derefter 75 mg daglig) versus standarddosis (300 mg på dag 1 og derefter 75 mg daglig) clopidogrel, og højdosis (300-325 mg dagligt) versus lavdosis (75-100 mg dagligt) ASA. De 24.835 inkluderede ACS-patienter fik foretaget koronar angiografi, og 17.263 fik PCI. Blandt de 17.263 patienter, der fik PCI-behandling, reducerede dobbeltdosis med clopidogrel forekomsten af det primære endepunkt sammenlignet med standarddosis (3,9 % versus 4,5 % justeret HR = 0,86, 95 % CI 0,74-0,99, p = 0,039) og reducerede signifikant stenttrombose (1,6 % versus 2,3 %, HR: 0,68; 95 % CI: 0,55-0,85; p = 0,001). Større blødninger var mere almindelige ved dobbeltdosis end med standarddosis clopidogrel (1,6 % versus 1,1 %, HR = 1,41, 95 % CI 1,09-1,83, p = 0,009). I dette studie viste clopidogrel 600 mg initial mætningsdosis konsekvent effekt hos patienter ≥ 75 år og patienter < 75 år.

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

Dette randomiserede, prospektive, internationale multicenterstudie evaluerede forbehandling med en 600 mg versus 300 mg clopidogrel LD i forbindelse med akut PCI for STEMI. Patienterne fik clopidogrel 600 mg LD (n = 103) eller clopidogrel 300 mg LD (n = 98) før PCI, og fik derefter ordineret 75 mg/dag fra dagen efter PCI og op til 1 år. Patienter, der fik 600 mg LD clopidogrel, havde en signifikant reduceret infarktstørrelse sammenlignet med dem, der fik 300 mg LD. Der var en lavere hyppighed af trombolyse ved MI-gennemstrømningsevne < 3 efter PCI med 600 mg LD (5,8 % versus 16,3 %, p = 0,031), forbedret LVEF ved udskrivning (52,1 ±9,5 % versus 48,8 ±11,3 %, p = 0,026) og færre alvorlige kardiovaskulære hændelser ved dag 30 (5,8 % versus 15 %, p = 0,049). Der blev ikke observeret nogen stigning i blødning eller komplikationer på indgangsstedet (sekundære endepunkter ved dag 30).

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

Dette post-hoc analysestudie blev udført for at evaluere, om en 600 mg clopidogrel LD giver hurtigere og større hæmning af trombocytaktiveringen. Studiet undersøgte virkningen af en LD på 600 mg sammenlignet med 300 mg på 30 dages kliniske resultater hos 3.311 patienter fra hovedstudiet (n = 1.153; 300 mg LD-gruppe; n = 2.158; 600 mg LD-gruppe) før hjertekateterisering efterfulgt af en dosis på 75 mg/dag i ≥ 6 måneder efter udskrivelsen. Resultaterne viste signifikant lavere ikke-korrigerede dødelighedsrater på 30 dage (1,9 % versus 3,1 %, p = 0,03), reinfarkt (1,3 % versus 2,3 %, p = 0,02) og defineret eller sandsynlig stenttrombose (1,7 % versus 2,8 %, p = 0,04) med 600 mg LD uden højere blødningsrater. Ved multivariabel analyse var en 600 mg LD en uafhængig indikator for lavere forekomst af 30-dages alvorlige hjerte-kar-bivirkninger (HR: 0,72 [95 % CI: 0,53-0,98], p = 0,04). Forekomsten af større blødninger (ikke-CABG-relateret) var 6,1 % i 600 mg LD-gruppen og 9,4 % i 300 mg LD-gruppen (p = 0,0005). Forekomsten af mindre blødninger var 11,3 % i 600 mg LD-gruppen og 13,8 % i 300 mg LD-gruppen (p = 0,03).

Langtidsbehandling (12 måneder) med clopidogrel hos STEMI-patienter efter PCI

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

Dette randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede studie blev udført i USA og Canada for at evaluere fordelen ved langtidsbehandling (12 måneder) med clopidogrel efter PCI. 2.116 patienter blev randomiseret til at modtage en 300 mg clopidogrel LD (n = 1.053) eller placebo (n = 1.063) 3 til 24 timer før PCI. Alle patienter fik også 325 mg aspirin. Derefter fik alle patienter clopidogrel 75 mg/dag til og med dag 28 i begge grupper. Fra dag 29 og i op til 12 måneder fik patienter i clopidogrel-gruppen 75 mg/dag clopidogrel, og placebo i kontrolgruppen. Begge grupper modtog ASA gennem hele studiet (81 til 325 mg/dag). Efter 1 år blev der observeret signifikant reduktion i den kombinerede risiko for død, MI eller slagtilfælde med clopidogrel (26,9 % relativ reduktion, 95 % CI: 3,9 %-44,4 %; p = 0,02; absolut reduktion 3 %) sammenlignet med placebo. Der blev ikke observeret nogen signifikant stigning i forekomsten af større blødninger (8,8 % med clopidogrel versus 6,7 % med placebo, p = 0,07) eller mindre blødninger (5,3 % med clopidogrel versus 5,6 % med placebo, p = 0,84) efter 1 år. Det vigtigste resultat af dette studie er, at fortsættelse af clopidogrel og ASA i mindst 1 år fører til en statistisk og klinisk signifikant reduktion af større trombotiske hændelser.

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

Dette prospektive, open-label, randomiserede studie blev udført i Korea for at evaluere, om 6 måneders dobbelt antitrombotisk behandling (DAPT) ville være non-inferior til 12 måneders DAPT efter implantation af lægemiddelafgivende stents. Studiet omfattede 1.443 patienter, der fik implantation, som blev randomiseret til at modtage 6 måneders DAPT (ASA 100-200 mg/dag plus clopidogrel 75 mg/dag i 6 måneder og derefter ASA alene i op til 12 måneder) eller 12 måneders DAPT (ASA 100-200 mg/dag plus clopidogrel 75 mg/dag i 12 måneder). Der blev ikke observeret nogen signifikant forskel i forekomsten af målkarsvigt (sammensat af hjertedød, MI eller målkarrevaskularisering), som var det primære endepunkt mellem 6 måneders og 12 måneders DAPTgrupper (HR: 1,14; 95 % CI: 0,70-1,86 p =0,60). Studiet viste heller ingen signifikant forskel i sikkerhedsendepunktet (sammensætning af død, MI, slagtilfælde, stenttrombose eller større TIMIblødning) mellem 6 måneders og 12 måneders DAPT-grupper (HR: 1,15; 95 % CI: 0,64-2,06; p = 0,64). Det vigtigste resultat i dette studie var, at risikoen for målkarsvigt ved 6 måneders DAPT var non-inferior til 12 måneders DAPT.

De-eskalering af P2Y12-hæmmere i akut koronarsyndrom

Skift fra en mere potent P2Y12 receptorhæmmer til clopidogrel i association med aspirin efter akut fase i akut koronarsyndrom (ACS) er blevet evalueret i to randomiserede investigator-sponsoreret studier (ISS) - TOPIC og TROPICAL-ACS - med kliniske outcome data.

Den kliniske fordel af de mere potente P2Y12-hæmmere, ticagrelor og prasugrel, er i deres pivotale studier relateret til en signifikant reduktion af tilbagevendende iskæmiske hændelser (inklusive akut og subakut stenttrombose (ST), myokardieinfarkt (MI) og akut revaskularisering). Selv om den iskæmiske fordel var konsistent i løbet af det første år, blev der observeret større reduktion i iskæmisk tilbagefald efter ACS i de første dage efter indledelsen af behandlingen. I modsætning hertil viste post-hoc analyser statistisk signifikante stigninger i blødningsrisikoen med de mere potente P2Y12-hæmmere, overvejende under vedligeholdelsesfasen efter den første måned efter ACS. TOPIC og

TROPICAL-ACS blev designet til at undersøge, hvordan man kan mindske blødninger samtidig med at effekten opretholdes

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

Dette randomiseret, open-label studie inkluderede ACS patienter, som kræver perkutan koronar intervention (PCI). Patienter behandlet med aspirin og en mere potent P2Y12-hæmmer, og uden bivirkning ved en måned blev skiftet til fast dosis aspirin plus clopidogrel (de-eskaleret dobbelt trombocythæmmende behandling (DAPT)), eller fortsatte deres medicin regime (uændret DAPT).

I alt blev 645 af 646 patienter med ST-elevation-MI (STEMI) eller non-ST-elevation-MI (NSTEMI) eller ustabil angina analyseret (de-eskaleret DAPT (n = 322); uændret DAPT (n = 323)). Opfølgning ved et år blev udført for 316 patienter (98,1%) i de-eskaleret DAPT-gruppen og 318 patienter (98,5%) i den uændrede DAPT-gruppe. Median opfølgningen for begge grupper var 359 dage. Karakteristika for den undersøgte kohorte var ens i de 2 grupper.

Det primære resultat sammensat af kardiovaskulær død, slagtilfælde, akut revaskularisering og BARC (Bleeding Academic Research Consortium) blødning ≥2 ved 1 år efter ACS, forekom hos 43 patienter (13,4%) i de-eskaleret DAPT gruppen og hos 85 patienter (26,3%) i den uændrede DAPT-gruppe (p <0,01). Denne statistisk signifikante forskel skyldtes hovedsagelig færre blødninger, uden forskel rapporteret i iskæmiske endepunkter (p = 0,36), mens BARC ≥2 blødning forekom mindre hyppigt i den de-eskalerede DAPT-gruppe (4,0%) versus 14,9% i den uændrede DAPT gruppe (p <0,01).

Blødninger defineret som BARC forekom hos 30 patienter (9,3%) i de-eskaleret DAPT gruppen og hos 76 patienter (23,5%) i den uændrede DAPT gruppe (p <0,01).

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

Dette randomiseret, open-label studie inkluderede 2.610 biomarker-positive ACS-patienter efter vellykket PCI. Patienterne blev randomiseret til at modtage enten prasugrel 5 eller 10 mg/d (dag 0-14) (n = 1306) eller prasugrel 5 eller 10 mg/d (dag 0-7), derefter de-eskaleret til clopidogrel 75 mg/d (dag 8-14) (n = 1304) i kombination med ASA (<100 mg/dag). På dag 14 blev blodpladefunktionstestning (PFT) udført. Patienterne, som blev behandlet med prasugrel alene, blev fortsat behandlet med prasugrel i 11,5 måneder.

De de-eskalerede patienter gennemgik høj trombocytreaktivitet (HPR) test. Hvis HPR≥46 enheder blev patienterne eskaleret tilbage til prasugrel 5 eller 10 mg/d i 11,5 måneder; hvis HPR <46 enheder fortsatte patienterne med clopidogrel 75 mg/d i 11,5 måneder. Derfor havde den guidede de-eskaleringsarm patienter behandlet med enten prasugrel (40%) eller clopidogrel (60%). Alle patienter blev fortsat behandlet med aspirin og blev fulgt i et år.

Det primære endepunkt (den kombinerede forekomst af CV-død, MI, slagtilfælde og BARC ≥2 blødning efter 12 måneder) blev mødt, hvilket viste non-inferioritet - 95 patienter (7%) i den guidede de-eskaleringsgruppe og 118 patienter (9%) i kontrolgruppen (p non-inferioritet = 0,0004) havde en hændelse. Den guidede de-eskalering resulterede ikke i en øget kombineret risiko for iskæmiske hændelser (2,5% i de-eskaleringsgruppen mod 3,2% i kontrolgruppen, p non-inferioritet = 0,0115), heller ikke i det centrale sekundære endepunkt for BARC ≥2 blødning ((5%) i de-eskaleringsgruppen versus 6% i kontrolgruppen (p = 0,23)). Den kumulative forekomst af alle blødningshændelser (BARC

klasse 1 til 5) var 9% (114 hændelser) i den guidede de-eskaleringsgruppe versus 11% (137

hændelser) i kontrolgruppen (p = 0,14).

Dobbelt antitrombotisk behandling (DAPT) ved akut mini iskæmisk apopleksi eller moderat til høj risiko TCI

DAPT sammen med kombinationen clopidogrel og ASA som forebyggende behandling af slagtilfælde efter akut mini iskæmisk apopleksi eller moderat til høj risiko TCI er blevet undersøgt i to randomiserede investigator-sponsorerede studier (ISS) – CHANCE og POINT – med resultatdata for klinisk sikkerhed og virkning.

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

Dette randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede kliniske multicenterstudie omfattede 5.170 kinesiske patienter med akut TCI (ABCD2 score ≥4) eller akut mini-slagtilfælde (NIHSS ≤3). Patienterne i begge grupper fik *open-label* ASA på dag 1 (med en dosis fra 75 til 300 mg afhængigt af den behandlende læges vurdering). Patienter, der blev randomiseret til clopidogrel–ASA-gruppen, fik en initial mætningsdosis på 300 mg clopidogrel på dag 1 efterfulgt af en dosis på 75 mg clopidogrel pr. dag på dag 2 til og med dag 90 og ASA ved en dosis på 75 mg pr. dag på dag 2 til og med dag 21. Patienter, der blev randomiseret til ASA-gruppen, fik en placeboversion af clopidogrel på dag 1 til og med dag 90 og ASA ved en dosis på 75 mg pr. dag på dag 2 til og med dag 90.

Det primære resultat for virkning var ethvert nyt slagtilfælde (iskæmisk og blødning) i de første 90 dage efter akut mini-iskæmisk apopleksi eller højrisiko TCI. Dette forekom hos 212 patienter (8,2 %) i clopidogrel-ASA-gruppen sammenlignet med 303 patienter (11,7 %) i ASA-gruppen (*hazard ratio* [HR], 0,68; 95 % konfidensinterval [KI], 0,57 til 0,81; P<0,001).Iskæmisk slagtilfælde forekom hos 204 patienter (7,9 %) i clopidogrel–ASA-gruppen sammenlignet med 295 (11,4 %) i ASA-gruppen (HR, 0,67; 95 % KI, 0,56 til 0,81; P<0,001). Hæmoragisk apopleksi forekom hos 8 patienter i hver af de to studiegrupper (0,3 % i hver gruppe). Moderat eller svær blødning forekom hos syv patienter (0,3 %) i clopidogrel–ASA-gruppen og hos otte patienter (0,3 %) i ASA-gruppen (P = 0,73). Hyppigheden af enhver blødningshændelse var 2,3 % i clopidogrel–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 TCI and Minor Ischemic Stroke)*

Dette randomiserede, dobbeltblindede placebokontrollerede kliniske multicenterstudie omfattede 4.881 internationale patienter med akut TCI (ABCD2 score ≥4) eller mini-apopleksi (NIHSS ≤3). Alle patienter i begge grupper fik *open-label* ASA på dag 1 til dag 90 (50-325 mg afhængigt af den behandlende læges vurdering). Patienter, der blev randomiseret til clopidogrel-gruppen, fik en initial mætningsdosis på 600 mg clopidogrel på dag 1 efterfulgt af 75 mg clopidogrel pr. dag på dag 2 til og med dag 90. Patienter, der blev randomiseret til placebogruppen, fik clopidogrel-placebo på dag 1 til og med dag 90.

Det primære resultat for virkning var en sammensætning af større iskæmiske hændelser (IS, MI eller død foråsaget af en iskæmisk vaskulær hændelse) ved dag 90. Dette forekom hos 121 af de patienter (5,0 %), der fik clopidogrel plus ASA sammenlignet med 160 patienter (6,5 %), der kun fik ASA (HR, 0,75; 95 % KI, 0,59 til 0,95; P = 0,02). Det sekundære resultat for IS forekom hos 112 patienter (4,6 %), der fik clopidogrel plus ASA sammenlignet med 155 patienter (6,3 %), der kun fik ASA (HR, 0,72; 95 % KI, 0,56 til 0,92; P = 0,01). Det primære sikkerhedsresultat for større blødninger forekom hos 23 ud af 2.432 patienter (0,9 %), der fik clopidogrel plus ASA og hos 10 ud af 2.449 patienter (0,4 %), der kun fik ASA (HR, 2,32; 95 % KI, 1,10 til 4,87; P = 0,02). Der forekom mindre blødninger hos 40 af de patienter (1,6 %), der fik clopidogrel plus ASA og hos 13 af de patienter (0,5 %), der kun fik ASA (HR, 3,12; 95 % KI, 1,67 til 5,83; P < 0,001).

Tidsforløbsanalyse for CHANCE og POINT

Der sås ingen gavnlig virkning, når DAPT blev fortsat i mere end 21 dage. Der blev foretaget en tidsmæssig fordeling af større iskæmiske hændelser og større blødninger ud fra tildelt behandling for at analysere virkningen af det kortvarige behandlingsforløb med DAPT.

**Tabel 1- Tidsmæssig fordeling af større iskæmiske hændelser og større blødninger ud fra tildelt behandling i CHANCE og POINT**

|  |
| --- |
| Antalhændelser |
| Resultater i CHANCE og POINT | Tildelt behandling | I alt | 1.uge | 2.uge | 3.uge |
| Større iskæmisk hændelse | ASA (n=5.035) | 458 | 330 | 36 | 21 |
|  | CLP+ASA(n=5.016) | 328 | 217 | 30 | 14 |
|  | Forskel | 130 | 113 | 6 | 7 |
| Større blødning | ASA (n=5.035) | 18 | 4 | 2 | 1 |
|  | CLP+ASA(n=5.016) | 30 | 10 | 4 | 2 |
|  | Forskel | -12 | -6 | -2 | -1 |

*Atrieflimren*

Studierne ACTIVE-W og ACTIVE-A, som er separate forsøg i ACTIVE-programmet, omfattede patienter med atrieflimren (AF), der havde mindst én risikofaktor for vaskulære hændelser. Ud fra rekrutteringskriterierne lod lægerne patienter indgå i ACTIVE-W, hvis de var kandidater til behandling med vitamin K-antagonister (VKA) (såsom warfarin). ACTIVE-A-studiet omfattede patienter, der ikke kunne få VKA-behandling, fordi de ikke var egnede til eller villige til at få denne behandling.

ACTIVE-W-studiet viste, at antikoagulantbehandling med vitamin K-antagonister var mere effektiv end clopidogrel og ASA.

ACTIVE-A-studiet (n= 7.554) var et randomiseret, dobbeltblindt placebokontrolleret multicenterstudie, der sammenlignede clopidogrel 75 mg/dag + ASA (n= 3.772) med placebo + ASA (n= 3.782). Den anbefalede dosering af ASA var 75-100 mg/dag. Patienterne var i behandling i op til 5 år.

Patienter randomiseret under ACTIVE-programmet var dem, der indfandt sig med dokumenteret AF, dvs. enten permanent AF eller mindst 2 episoder med intermitterende AF i de sidste 6 måneder, og de havde mindst én af følgende risikofaktorer: alder ≥75 år eller alder 55-74 år og enten diabetes mellitus, der krævede lægemiddelbehandling, eller dokumenteret tidligere MI eller dokumenteret koronararteriesygdom; behandlet for systemisk hypertension; tidligere apopleksi, forbigående iskæmisk attak (TIA), eller ikke-CNS systemisk embolus; venstresidig ventrikulær dysfunktion med venstre ventrikels uddrivningsfraktion <45 %; eller dokumenteret perifer vaskulær sygdom. Middeltallet for CHADS2-score var 2,0 (interval 0-6).

De største eksklusionskriterier for patienterne var dokumenteret mavesår inden for de seneste 6 måneder; tidligere intracerebral blødning; signifikant trombocytopeni (trombocyttal < 50 x 109/l); behov for clopidogrel eller orale antikoagulantia (OAC); eller intolerans over for et af de to stoffer.

73 % af de patienter, der indgik i ACTIVE-A-studiet, kunne ikke tage VKA på grund af lægens vurdering, fordi de ikke overholdt monitorering af INR (*international normalised ratio*), var disponeret for fald eller hovedtraumer eller havde en specifik blødningsrisiko. For 26 % af patienterne var lægens afgørelse baseret på patientens manglende vilje til at tage VKA.

Patientpopulation omfattede 41,8 % kvinder. Gennemsnitsalderen var 71 år, hvoraf 41,6 % af patienterne var ≥75 år. I alt 23,0 % af patienterne fik antiarytmika, 52,1 % betablokkere, 54,6 % ACE-hæmmere og 25,4 % statiner.

Antallet af patienter, som nåede det primære endepunkt (tid til den første hændelse af apopleksi, MI, non-CNS systemisk emboli eller vaskulær død) var 832 (22,1 %) i gruppen behandlet med clopidogrel + ASA og 924 (24,4 %) i placebo + ASA-gruppen (relative risikoreduktion: 11,1 %; 95 % CI: 2,4 % til 19,1 %; p= 0,013), primært på grund af en stor reduktion i forekomsten af apopleksi. Apopleksi opstod hos 296 (7,8 %) patienter, der fik clopidogrel + ASA, og 408 (10,8 %) patienter, der fik placebo + ASA (relativ risikoreduktion: 28,4 %; 95% CI: 16,8 % til 38,3 %; p= 0,00001).

Pædiatrisk population

I et dosiseskaleringsstudie med 86 nyfødte eller mindre børn i alderen 0-24 måneder med risiko for at få trombose (PICOLO) blev clopidogrel evalueret i konsekutive doser på 0,01, 0,1 og 0,2 mg/kg hos nyfødte og mindre børn og 0,15 mg/kg kun hos nyfødte. Med dosen på 0,2 mg/kg opnåedes den gennemsnitlige procentvise hæmning på 49,3 % (5 μm ADP-induceret trombocytaggregation), som var sammenlignelig med hæmningen hos voksne, der fik clopidogrel 75 mg/dag.

I et randomiseret, dobbeltblindt, parallelgruppestudie (CLARINET) blev 906 pædiatriske patienter (nyfødte og mindre børn) med cyanotisk medfødt hjertesygdom, der havde fået en palliativ shunt mellem en systemisk arterie og en lungearterie, randomiseret til behandling med clopidogrel 0,2 mg/kg (n= 467) eller placebo (n= 439) sammen med ledsagende baggrundsterapi frem til tidspunktet for 2. trins kirurgi. Gennemsnitstiden mellem den palliative shunt og første administration af studiemedicinen var 20 dage. Ca. 88 % af patienterne fik samtidig ASA (i intervallet 1-23 mg/kg/dag). Der var ingen signifikant forskel mellem grupperne, hvad angik det primære sammensatte endepunkt, som var død, shunttrombose eller hjerteterelateret intervention hos børn under 120 dage efter en hændelse, der ansås for at være trombotisk (89 [19,1 %] i clopidogrelgruppen og 90 [20,5 %] i placebogruppen) (se pkt. 4.2). Blødning var den hyppigst rapporterede bivirkning i såvel clopidogrel- som placebogruppen. Der sås dog ingen signifikant forskel i blødningshastigheden grupperne imellem. I det langvarige opfølgningsstudie af sikkerheden blev 26 patienter, som stadig havde shunten in situ, da de blev 1 år, behandlet med clopidogrel, indtil de var 18 måneder gamle. Der sås ingen nye problemstillinger vedrørende sikkerhed under den langvarige opfølgning.

Studierne CLARINET og PICOLO blev gennemført ved hjælp af en rekonstitueret opløsning af clopidogrel. I et studie af den relative biotilgængelighed hos voksne opnåede den rekonstituerede opløsning af clopidogrel en lignende udbredelse og en lidt højere absorptionshastighed af hovedmetabolitten (inaktiv) i kredsløbet i forhold til den godkendte tablet.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Efter en enkelt eller gentagne orale doser af 75 mg om dagen er clopidogrel hurtigt absorberet. Den gennemsnitlige maksimale plasma-koncentration af uændret clopidogrel (ca. 2,2 – 2,5 ng/ml efter en enkelt 75 mg oral dosis) sker ca. 45 min efter dosering. Absorptionen er mindst 50 % baseret på urinudskillelsen af clopidogrel metabolitter.

Fordeling

Clopidogrel og de primære cirkulerende (inaktive) metabolitter binder sig reversibelt *in vitro* til humant plasma protein (henholdsvis 98 % og 94 %). Bindingen er umættet *in vitro* over et bredt koncentrationsområde.

Biotransformation

Clopidogrel metaboliseres i omfattende grad i leveren. Clopidogrel metaboliseres *in vitro* og *in vivo* via to overordnede synteseveje: en medieret af esterase og hydrolyseres derefter til dets inaktive carboxylsyre derivat (85 % af de cirkulerende metabolitter), og en medieret af flere CYP450. Clopidogrel er først metaboliseret til en 2-oxo-clopidogrel intermedierende metabolit. Samtidig resulterer metaboliseringen af 2-oxo-clopidogrel intermedierende metabolit i dannelsen af den aktive metabolit, et thiol derivat af clopidogrel. Denne metaboliske syntesevej *in vitro* er medieret af CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 og CYP2B6. Den aktive thiol metabolit, som isoleres *in vitro*, binder sig hurtigt og irreversibelt til blodpladereceptorer og derved hæmmer trombocytdannelsen.

Cmax for den aktive metabolit er dobbelt så høj efter en enkelt stabiliseringsdosis clopidogrel på 300 mg som efter fire dage med en vedligeholdelsesdosis på 75 mg. Cmax indtræffer omtrent 30-60 minutter efter administration.

Elimination

Efter en oral dosis af 14C-mærket clopidogrel hos mænd, udskilles ca. 50 % i urinen og ca. 46 % i fæces inden for et 120 timers interval efter dosering. Efter en enkelt oral dosis på 75 mg er halveringstiden for clopidogrel ca. 6 timer. Eliminationshalveringstiden for de primære (inaktive) metabolitter er 8 timer efter en enkelt og gentagen administration.

Farmakogenetisk

CYP2C19 er involveret i dannelsen af begge de aktive metabolitter og 2-oxo-clopidogrel intermedierende metabolit. Clopidogrels aktive metabolit farmakokinetik og antitrombotisk effekt, som målt ved ex vivo trombocytaggregation-assays, afviger ifølge CYP2C19 genotypen.

CYP2C19\*1 alleller svarer til fuld funktionel metabolisme, mens CYP2C19\*2 og CYP2C19\*3 alleler er nonfunktionelle. CYP2C19\*2 og CYP2C19\*3 alleler tegner sig for flertallet af de reducerede funktionelle alleler hos kaukasere (85 %) og hos asiater (99 %) med nedsat metabolisme. Andre alleler forbundet med manglende eller reduceret metabolisme er mindre hyppige og omfatter CYP2C19\*4, \*5, \*6, \*7 og \*8. En patient med dårlig metabolismestatus vil have to alleler med nedsat funktion, som defineret ovenfor. Offentliggjorte frekvenser for genotyperne med dårlig CYP2C19-metabolisme er ca. 2 % blandt kaukasere, 4 % blandt sorte og 14 % blandt kinesere. Der foreligger analyser til bestemmelse af en patients CYP2C19-genotype.

I et crossover-studie blev 40 raske forsøgspersoner fordelt med 10 i hver af de fire grupper med forskellige grader af CYP2C19- metabolisme (ultrahurtig, omfattende, intermediær og dårlig). I studiet evalueredes det farmakokinetiske og det trombocythæmmende respons på en dosis på 300 mg efterfulgt af 75 mg/dag og 600 mg efterfulgt af 150 mg/dag efter 5 dage (steady-state) i alt med hver styrke. Der sås ingen væsentlige forskelle i eksponering for den aktive metabolit og gennemsnitlig hæmning af trombocytaggregation mellem grupperne med henholdsvis ultrahurtig, omfattende og intermediær metabolisme. Hos individer med dårlig metabolisme aftog eksponeringen for den aktive metabolit med 63-71 % sammenlignet med individer med omfattende metabolisme. Efter behandlingsregimet med 300 mg/75 mg aftog trombocythæmmende respons i gruppen med dårlig metabolisme med gennemsnitlig hæmning af trombocytaggregation (5 μm ADP) på 24 % (24 timer) og 37 % (dag 5) sammenlignet med hæmningen på 39 % (24 timer) og 58 % (dag 5) i gruppen med omfattende metabolisme og 37 % (24 timer) og 60 % (dag 5) i gruppen med intermediær metabolisme. Når gruppen med dårlig metabolisme fik behandlingsregimet med 600 mg/150 mg, var eksponering for den aktive metabolit større end med regimet med 300 mg/75 mg. Endvidere var hæmningen af trombocytaggregation 32 % (24 timer) og 61 % (dag 5), hvilket oversteg niveauet i gruppen med dårlig metabolisme, der fik regimet med 300 mg/75 mg, mens det omtrent svarede til niveauet i de andre CYP2C19-metabolismegrupper, der fik regimet med 300 mg/75 mg. Der blev ikke fastsat et passende behandlingsregime for denne patientpopulation i de kliniske studier.

I overensstemmelse med resultaterne ovenfor blev det påvist i en metaanalyse, der omfattede 6 studier a 335 personer, der fik clopidogrel ved steady-state, at eksponeringen for den aktive metabolit aftog med 28 % hos individer med intermediær metabolisme og med 72 % hos individer med dårlig metabolisme, mens hæmningen af trombocyt­aggregation (5 μm ADP) aftog med henholdsvis 5,9 % og 21,4 % ved sammenligning med gruppen med omfattende metabolisme.

Det er ikke evalueret i prospektive, randomiserede, kontrollerede studier, hvilken indflydelse CYP2C19-genotypen har på det kliniske udfald hos patienter, der behandles med clopidogrel. Der er imidlertid udført et antal retrospektive analyser til at evaluere denne virkning hos patienter, der fik clopidogrel, og for hvem der foreligger genotypebestemmelser: CURE (n=2721), CHARISMA (n=2428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1477) og ACTIVE-A (n=601) samt en række publicerede kohortestudier.

I TRITON-TIMI 38 og 3 af kohortestudierne (Collet, Sibbing, Giusti) havde den samlede gruppe patienter med enten intermediær eller dårlig metabolismestatus en højere rate af kardiovaskulære hændelser (død, myokardieinfarkt og apopleksi) eller stenttrombose sammenlignet med individer med omfattende metabolisme.

I CHARISMA og et enkelt kohortestudie (Simon) sås der kun en øget forekomst af hændelser hos individer med dårlig metabolisme ved sammenligning med individer med omfattende metabolisme.

I CURE, CLARITY, ACTIVE-A og et af kohortestudierne (Trenk) blev der ikke observeret en øget forekomst af hændelser ud fra forsøgspersonernes metabolismestatus.

Ingen af disse analyser havde en tilstrækkelig størrelse til at påvise resultatet hos patienter med nedsat metabolisme.

Specielle populationer

Farmakokinetikken for den aktive metabolit af clopidogrel er ukendt hos specielle populationer.

*Nedsat nyrefunktion*

Efter gentagne doser af 75 mg clopidogrel om dagen hos personer med svære nyrelidelser (kreatinin clearance fra 5 til 15 ml/min) var hæmningen af ADP-induceret trombocytaggregation mindre (25 %) end observeret i sunde personer. Dog var forlængelsen af blødningstiden lignende det set hos raske personer, der modtog 75 mg clopidogrel daglig. Derudover var den kliniske tolerance god hos alle patienterne.

*Nedsat leverfunktion*

Efter gentagne doser af 75 mg clopidogrel om dagen i 10 dage hos patienter med kraftigt nedsat leverfunktion var hæmningen af ADP-induceret trombocytaggregation lignende det set hos raske personer. Den gennemsnitlige forlængelse af blødningstiden var også lignende for de to grupper.

*Race*

Prævalensen af CYP2C19 alleler, som resulterer i intermedierende eller dårlig metabolisme er forskellig i henhold til race/etnicitet (se Farmakogenetik). Der er for begrænset tilgængelig litteratur data for asiatiske populationer til at vurdere den kliniske konsekvens af genotyper for denne CYP ved disse kliniske tilfælde.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

I prækliniske forsøg på rotter og bavianer var den hyppigst forekommende effekt leverforandringer. De optrådte ved doser, der var mindst 25 gange højere end de kliniske doser på 75 mg/dag til mennesker, og var en konsekvens af effekten på lever­meta­boliserings­enzymerne. Der blev ikke observeret nogen effekt på levermeta­boliserings­enzymerne hos mennesker, der havde fået clopidogrel i terapeutiske doser.

Ved meget høje doser clopidogrel blev der hos rotter og bavianer observeret dårlig gastrisk tolerans (gastritis, gastriske erosioner og/eller opkastning).

Der var ikke tegn på karcinogen virkning, når clopidogrel blev administreret i 78 uger til mus og 104 uger til rotter og givet i doser op til 77 mg/kg/dag (hvilket udgør mindst 25 gange eksponeringen hos mennesker, der får den kliniske dosis på 75 mg/dag).

Clopidogrel er testet *in vitro* og *in vivo* i en række genotoksicitetsforsøg og udviste ingen genotoksisk aktivitet.

Der blev ikke fundet fertilitetspåvirkning hos rotter af begge køn, og clopidogrel udviste ingen teratogen effekt hos rotter eller kaniner. Når diegivende rotter fik clopidogrel, opstod der en mindre forsinkelse i ungernes udvikling. Specifikke farmakokinetiske forsøg med radioaktivt mærket clopidogrel har vist, at udgangsstoffet eller dets metabolitter udskilles i mælk. Følgelig kan en direkte effekt (let toksicitet) eller en indirekte effekt (mindre velsmagende) ikke udelukkes.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Kerne:

Mannitol (E 421)

Mikrokrystallinsk cellulose (E 460)

Hydroxypropylcellulose (E 463)

Macrogol 6000 (E 1521)

Crospovidon (E1202)

Ricinusolie, hydrogeneret

Filmovertræk:
Lactosemonohydrat

Hypromellose (E 464)

Titandioxid (E 171)

Triacetin (E 1518)

Rød jernoxid (E 172)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant

**6.3 Opbevaringstid**

 36 måneder

I pakninger: PVC/Aclar/PVC-Al blister eller oPA/Al/PVC-Al blister eller HDPE beholder lukket med en hvid opaque polypropylenlukning med integreret tørremiddel.

24 måneder

I pakninger: PVC/Aclar-Al blister eller HDPE beholder med poser af silicagel placeres lukket med en hvid uigennemsigtig polypropylenlukning.

HDPE-beholder: Anvendes inden 6 måneder efter åbning.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares under 30°C.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

PVC/Aclar-Al-blister

eller PVC/Alcar /PVC-Al-blister

eller oPA/AL/PVC-AL blister

eller HDPE-beholder lukket med en hvid uigennemsigtig polypropylenlukning med integreret tørremiddel eller HDPE-beholder, med silica gel-poser, lukket med en hvid uigennemsigtig polypropylenlukning.

De udleveres i pakninger med 10, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 eller 100 filmovertrukne tabletter eller 10x1, 14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 56x1, 84x1, 90x1, 98x1 eller 100x1 filmovertrukne tabletter (unit-dose) i PVC/Aclar-Al eller PVC/Alcar /PVC-Al-blisterpakninger eller oPA/AL/PVC-AL blister.

Filmovertrukne tabletter leveres i HDPE-beholdere, der indeholder 28, 30, 50, 90, 100, 300, 500 og 1000 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Stada Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Tyskland

**Repræsentant**

Stada Nordic ApS

Marielundvej 46 A

2730 Herlev

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

56443

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

11. juli 2017

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

9. oktober 2024

1. Alder, blodtryk, kliniske træk, varighed og diabetes mellitus diagnose [↑](#footnote-ref-1)
2. *National Institutes of Health Stroke* skala [↑](#footnote-ref-2)