

1. LEGEMIDLETS NAVN

Plavix 75 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 75 mg klopidogrel (som hydrogensulfat).
Hjelpestoffer: hver tablett inneholder 3 mg laktose og 3,3 mg hydrogenert ricinusolje

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjert tablett.

Rosa, rund og bikonveks, merket med «75» på den ene siden og «1171» på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Klopidogrel er indisert hos voksne for forebyggende behandling av aterotrombotiske hendelser hos:

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

For ytterligere informasjon henvises til pkt. 5.1.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

- Voksne og eldre

1 tablett daglig. Kan tas uavhengig av matinntak.

Hos pasienter med akutt koronarsyndrom:

- Akutt koronarsyndrom uten ST-segment elevasjon (ustabil angina eller hjerteinfarkt uten Q-takk): klopidogrelbehandling skal innledes med en 300 mg startdose og deretter fortsettes med 75 mg en gang daglig (sammen med acetylsalisylsyre (ASA) 75-325 mg daglig). Ettersom høyere doser med ASA er assosiert med større blødningsrisiko, anbefales ikke ASA-doser som overstiger 100 mg. Den optimale behandlingstiden er ikke endelig fastsatt. Data fra kliniske studier støtter bruk opp til 12 måneder, og den maksimale nytten ble sett ved 3 måneder (se pkt. 5.1).
- Akutt hjerteinfarkt med ST-segment elevasjon: klopidogrel bør gis som en daglig enkeltdose på 75 mg og innledes med en 300 mg startdose i kombinasjon med ASA samt med eller uten trombolytika. For pasienter som er eldre enn 75 år bør klopidogrelbehandling innledes uten startdose. Kombinasjonsterapi bør begynne så tidlig som mulig etter symptomstart og fortsette i minst 4 uker. Fordelen med kombinasjonen klopidogrel og ASA utover 4 uker er ikke undersøkt her (se pkt. 5.1).

- [-Farmakogenetikk](#)
[Langsomme CYP2C19-omsettere \("poor metabolisers"\) kan ha nedsatt effekt av klopidogrel. Det optimale doseringsregimet for langsomme omsettere er ennå ikke bestemt \(se pkt. 5.2\).](#)

- Barn og unge
Sikkerhet og effekt for klopidogrel er ennå ikke fastslått hos barn og unge.
- Nedsatt nyrefunksjon
Det er begrenset klinisk erfaring hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4).
- Nedsatt leverfunksjon

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

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor et eller flere av hjelpestoffene.
- Alvorlig leverskade.
- Aktiv patologisk blødning som f.eks. peptisk ulcus eller intrakraniell blødning.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

På grunn av risikoen for blødninger og hematologiske bivirkninger, bør bestemmelse av antall blodceller og/eller andre passende tester umiddelbart vurderes hvis kliniske symptomer som tyder på blødning opptrer under behandlingen (se pkt. 4.8). I likhet med andre platehemmere bør klopidogrel brukes med forsiktighet hos pasienter som kan ha øket blødningsrisiko i forbindelse med traume, kirurgiske inngrep eller andre patologiske tilstander, og hos pasienter som behandles med ASA, heparin, glykoprotein IIb/IIIa-hemmere eller ikke-steroid antiinflammatoriske midler ([NSAIDs](#)) inkludert COX-2-hemmere. Pasientene bør følges nøye med hensyn til tegn på blødning, inkludert okkult blødning, spesielt under første behandlingssuke, og/eller etter invasive prosedyrer eller kirurgi. På grunn av risiko for økt blødningsintensitet, anbefales ikke samtidig behandling med klopidogrel og perorale antikoagulantia (se pkt. 4.5).

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

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

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

På grunn av manglende data kan klopidogrel ikke anbefales i løpet av de første 7 dager etter akutt hjerneinfarkt.

[Farmakogenetikk: Funn i litteraturen sier at pasienter med genetisk redusert CYP2C19-funksjon har en lavere systemisk eksponering av den aktive metabolitten av klopidogrel og redusert hemming av blodplateaggregasjonen, og generelt har høyere risiko for kardiovaskulære hendelser etter myokardinfarkt enn pasienter med normal CYP2C19-funksjon \(se pkt. 5.2\).](#)

[Da klopidogrel metaboliseres til den aktive metabolitten delvis av CYP2C19, kan bruk av legemidler som hemmer dette enzymet ventes å gi lavere nivå av den aktive metabolitten av klopidogrel og redusert klinisk effekt. Samtidig bruk av legemidler som hemmer CYP2C19 frarådes \(se pkt. 4.5 for en liste av CYP2C19-hemmere, se også pkt. 5.2\). Selv om bevis for hemming av CYP2C19 varierer innen klassen med protonpumpehemmere, tyder kliniske endepunktstudier på en interaksjon mellom klopidogrel og muligens alle legemidlene i denne gruppen. Samtidig bruk av protonpumpehemmere skal derfor frarådes. Det er ikke bevis for at andre legemidler som hemmer magesyresekresjonen, som H2-blokkere eller antacida, påvirker klopidogrels hemming av blodplateaggregasjonen.](#)

Det er begrenset klinisk erfaring hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Klopidogrel bør derfor brukes med forsiktighet hos denne pasientgruppen (se pkt. 4.2).

Erfaringene er også begrenset hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon. Disse pasientene kan ha blødningstendens og forsiktighet bør utvises (se pkt. 4.2).

Plavix inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer som galaktoseintoleranse, en spesiell form for arvelig laktasemangel (The lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke bruke dette legemidlet.

Dette ~~produktet~~ [legemiddelet](#) inneholder hydrogenert ricinusolje som kan forårsake magesyke eller diaré.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Perorale antikoagulantia: På grunn av risiko for økt blødningsintensitet, anbefales ikke samtidig behandling med klopidogrel og perorale antikoagulantia (se pkt. 4.4).

Glykoprotein IIb/IIIa-hemmere: Klopidogrel bør brukes med forsiktighet hos pasienter som kan ha øket blødningsrisiko i forbindelse med traume, kirurgiske inngrep eller andre patologiske tilstander, og som får samtidig behandling med glykoprotein IIb/IIIa-hemmere (se pkt. 4.4).

Acetylsalisylsyre (ASA): ASA påvirker ikke klopidogrel-mediert hemming av ADP-indusert trombocyttaggregasjon, men klopidogrel forsterker virkningen av ASA på kollagenindusert trombocyttaggregasjon. Samtidig behandling med ASA (2 x 500 mg i en dag) viste imidlertid ikke signifikant økning av den allerede forlengede blødningstiden ved klopidogrel

behandling. En farmakodynamisk interaksjon mellom klopidogrel og ASA er mulig, og kan føre til økt blødningsrisiko. Forsiktighet skal derfor utvises ved samtidig bruk (se pkt. 4.4). Klopidogrel og ASA har imidlertid blitt administrert samtidig i opp til ett år (se pkt. 5.1).

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

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

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

Annen samtidig behandling: Da klopidogrel blir omdannet til sin aktive metabolitt delvis av CYP2C19, kan det ventes at bruk av legemidler som hemmer aktiviteten til dette enzymet kan resultere i reduserte nivå av den aktive metabolitten av klopidogrel og dårligere klinisk effekt. Samtidig bruk av legemidler som hemmer CYP2C19 skal frarådes (se pkt. 4.4 og 5.2).

Legemidler som hemmer CYP2C19 inkluderer omeprazol og esomeprazol, fluvoksamin, fluoksetin, moklobemid, vorikonazol, flukonazol, tiklopidin, ciprofloksasin, cimetidin, karbamazepin, okskarbamazepin og kloramfenikol.

Protonpumpehemmere:

Selv om bevisene for at CYP2C19-hemming varierer innen klassen med protonpumpehemmere, tyder kliniske endepunktstudier på en interaksjon mellom klopidogrel og muligens hele gruppen. Samtidig bruk av protonpumpehemmere skal derfor frarådes. Det er ikke bevis for at andre legemidler som nedsetter syresekresjonen, som H2-blokkere og antacida, påvirker klopidogrels hemming av blodplateagregasjonen.

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

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

Studier med humane levermikrosomer viste at klopidogrels karboksylsyremetabolitt kunne hemme aktiviteten av Cytokrom P₄₅₀ 2C9. Dette kan potensielt føre til forhøyede plasmanivåer av legemidler som fenytoin og tolbutamid og de NSAIDs som metaboliseres av Cytokrom P₄₅₀ 2C9. Data fra CAPRIE studien indikerte imidlertid at fenytoin og tolbutamid kan gis samtidig med klopidogrel.

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

4.6 Graviditet og amming

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

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

Det er ikke kjent om klopidogrel utskilles i human morsmelk. Dyrestudier har vist utskillelse av klopidogrel i morsmelk. Som et sikkerhetsmål bør man ikke amme under behandling med Plavix.

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

Sikkerhet ved klopidogrelbehandling er evaluert hos mer enn 42.000 pasienter som har deltatt i kliniske studier, hvorav over 9.000 er behandlet i ett år eller mer. Klinisk relevante bivirkninger observert i studiene CAPRIE, CURE, CLARITY og COMMIT er beskrevet nedenfor. Generelt var klopidogrel 75 mg/dag sammenlignbar med ASA 325 mg/dag i CAPRIE, uavhengig av alder, kjønn og rase. I tillegg til erfaringer fra kliniske studier har bivirkninger blitt spontanrapportert.

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

I CAPRIE var total forekomst av blødninger hos pasienter behandlet med enten klopidogrel eller ASA 9,3 %. Forekomsten av alvorlige tilfeller var 1,4 % for klopidogrel og 1,6 % for ASA.

I CURE var forekomsten av større blødninger med klopidogrel+ASA avhengig av doseringen av ASA (<100 mg: 2,6 %; 100-200 mg: 3,5 %; >200 mg: 4,9 %) og det samme gjaldt for forekomsten av større blødninger med placebo+ASA (<100 mg: 2,0 %; 100-200 mg: 2,3 %; >200 mg: 4,0 %).

Risikoen for blødninger (livstruende, større, mindre, andre) avtok under studien: 0-1 måned (klopidogrel: 9,6 %; placebo: 6,6 %), 1-3 måneder (klopidogrel: 4,5 %; placebo: 2,3 %), 3-6 måneder (klopidogrel: 3,8 %; placebo: 1,6 %), 6-9 måneder (klopidogrel: 3,2 %; placebo: 1,5 %), 9-12 måneder (klopidogrel: 1,9 %; placebo: 1,0 %). Det var ingen økt forekomst av større blødninger med klopidogrel+ASA i løpet av 7 dager etter koronar bypassoperasjon hos pasienter som avsluttet behandlingen mer enn fem dager før det kirurgiske inngrepet (4,4 % klopidogrel+ASA mot 5,3 % placebo+ASA). Hos pasienter som fortsatte behandling innenfor fem dager før bypassoperasjonen var forekomsten 9,6 % for klopidogrel+ASA og 6,3 % for placebo+ASA.

I CLARITY var det en generell økning av blødninger i klopidogrel+ASA gruppen (17,4 %) mot placebo+ASA gruppen (12,9 %). Insidensen av større blødninger var omtrent den samme mellom gruppene (1,3 % mot 1,1 % for henholdsvis klopidogrel+ASA gruppen og placebo+ASA gruppen). Dette var konsistent på tvers av pasientsubgrupper med karakteristika definert ved "baseline" og type fibrinolytikum- eller heparinbehandling.

I COMMIT var den generelle hyppigheten av større blødninger eller cerebrale blødninger lav og omtrent den samme i begge gruppene (0,6 % mot 0,5 % i henholdsvis klopidogrel+ASA gruppen og placebo+ASA gruppen).

Bivirkninger som enten oppstod i kliniske studier eller ble spontanrapportert er angitt under. Frekvenskonvensjonen er: vanlig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlig ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10,000$ til $< 1/1000$); svært sjeldne ($< 1/10,000$). Innenfor hvert organclassesystem er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Organklassesystem	Vanlig	Mindre vanlig	Sjeldne	Svært sjeldne
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Trombocytopeni, leukopeni, eosinofili	Neutropeni, inkludert alvorlig neutropeni	Trombotisk trombocytopen purpura (TTP) (se pkt. 4.4), aplastisk anemi, pancytopeni, agranulocytose, alvorlig trombocytopeni, granulocytopeni, anemi
Forstyrrelser i immunsystemet				Serum sykdom, anafylaktiske reaksjoner
Psykiatriske lidelser				Hallusinasjoner, konfusjon
Nevrologiske sykdommer		Intrakraniell blødning (noen fatale tilfeller er rapportert), hodepine, parestier, svimmelhet		Smaksforstyrrelser
Øyesykdommer		Blødning i øyet (konjunktival, okulær, retinal)		
Sykdommer i øre og labyrint			Vertigo	
Karsykdommer	Hematom			Alvorlig blødning, blødning i operasjonssår, vaskulitt, hypotensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Neseblod			Blødning i luftveiene (blodige opphostninger, blødning i lungene), bronkospasme, interstituell pneumoni

Organklassesystem	Vanlig	Mindre vanlig	Sjeldne	Svært sjeldne
Gastrointestinale sykdommer	Gastrointestinal blødning, diaré, abdominal smerte, dyspepsi	Magesår og duodenalsår, gastritt, oppkast, kvalme, forstoppelse, flatulens	Retroperitoneal blødning	Fatale tilfeller av gastrointestinal og retroperitoneal blødning, pankreatitt, kolitt (inkludert ulcerøs eller lymfocytisk kolitt), stomatitt
Sykdommer i lever og gallevei				Akutt leversvikt, hepatitt, unormale leverfunksjonstester
Hud og underhudsykdommer	Blåmerker	Utslett, pruritus, Hudblødninger (purpura)		Bulløs dermatitt (toksisk epidermal nekrolyse, Stevens Johnson syndrom, erythema multiforme), angioødem, erytematøs utslett, urtikaria, eksem, lichen planus
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett				Muskulo-skeletale blødninger (hemartrose), artritt, artralgi, myalgi
Sykdommer i nyre og urinveier		Hematuri		Glomerulonefritt, økning i serumkreatinin
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Blødning på innstikksted			Feber
Undersøkelser		Forlenget blødningstid, nedgang i antall nøytrofile granulocytter, nedgang i antall trombocytter		

4.9 Overdosering

Overdose som følge av klopidogrel administrering kan føre til forlenget blødningstid og følgende blødningskomplikasjoner. Egnert terapi bør vurderes hvis blødning observeres. Ingen antidot til klopidogrel er kjent. Hvis raskt korrigerende av den forlengede blødningstiden er påkrevet, kan trombocyttransfusjon motvirke effektene av klopidogrel.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Hemmere av blodplateaggregasjon, eksklusiv heparin, ATC-kode: B01A C04.

[Klopidogrel er et prodrug, hvor en av metabolittene hemmer blodplateaggregasjonen. Klopidogrel må metaboliseres av CYP450-enzymet for å omdannes til den aktive metabolitten som hemmer blodplateaggregasjonen. Den aktive metabolitten av klopidogrel hemmer selektivt bindingen av adenosindifosfat \(ADP\) til dens P2Y₁₂-reseptor på blodplatene og den påfølgende ADP-medierte aktiveringen av glykoprotein GPIIb/IIIa-komplekset, og hemmer derfor blodplateaggregasjonen. På grunn av den irreversible bindingen blir blodplatene påvirket hele sin levetid \(omtrent 7-10 dager\) og normal blodplatefunksjon gjenopprettes i en hastighet som gjenspeiler blodplatenes "turnover". Blodplateaggregasjon induisert av andre agonister enn ADP hemmes også ved å hindre forsterkningen av plateaktivering av fritt ADP.](#)

[Klopidogrel hemmer selektivt bindingen av adenosindifosfat \(ADP\) til trombocytreseptorer og den følgende ADP-induserte aktiveringen av GPIIb/IIIa-komplekset, og hemmer således trombocyttaggregasjon. Biotransformasjon av klopidogrel er nødvendig for hemming av trombocyttaggregasjon. Klopidogrel hemmer også trombocyttaggregasjon induisert av andre agonister ved å blokkere forsterkningen av trombocytaktiveringen fra frisatt ADP. Klopidogrel utøver sin effekt ved irreversibel modifisering av trombocyttenes ADP-reseptorer. Det betyr at trombocytter som utsettes for klopidogrel blir påvirket for resten av sin levetid og at normal trombocytfunksjon gjenrettes i takt med tilkomst av nye trombocytter. Da den aktive metabolitten lages av CYP450-enzymet og noen av disse er polymorfe eller kan hemmes av andre legemidler, oppnår ikke alle pasienter tilstrekkelig hemming av blodplateaggregasjonen.](#)

Gjentatt dosering med 75 mg daglig resulterte i en vesentlig hemming av ADP-indusert trombocyttaggregasjon fra første dag. Dette økte progressivt og nådde steady-state mellom dag 3 og dag 7. Ved steady-state var den observerte graden av hemming

mellom 40 % og 60 %. Trombocyttaggregasjon og blødningstid vendte gradvis tilbake til utgangsverdien, vanligvis i løpet av 5 dager etter seponering.

Sikkerhet og effekt av klopidogrel er undersøkt i 4 dobbeltblinde studier med over 80.000 pasienter: CAPRIE-studien, hvor klopidogrel sammenlignes med ASA og CURE-, CLARITY- og COMMIT-studiene hvor klopidogrel sammenlignes med placebo, begge legemidlene gitt i kombinasjon med ASA og annen standardbehandling.

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

I CAPRIE-studien ble det inkludert 19.185 pasienter med aterotrombose i anamnesen i form av nylig hjerteinfarkt (<35 dager), nylig hjerneinfarkt (mellom 7 dager og 6 måneder) eller konstatert perifer arteriell sykdom (PAD). Pasientene ble randomisert til klopidogrel 75 mg/dag eller 325 mg ASA/dag og ble fulgt i 1 til 3 år. I subgruppen med hjerteinfarkt fikk de fleste pasientene ASA de første dagene etter det akutte infarkt.

Klopidogrel reduserte signifikant hyppigheten av nye iskemiske tilfeller (kombinert endepunkt for hjerteinfarkt, hjerneinfarkt og vaskulær død) sammenlignet med ASA. I «intention to treat» analysen ble det observert 939 tilfeller i klopidogrelgruppen og 1.020 tilfeller i ASA-gruppen (en relativ reduksjon i risiko (RRR) på 8,7 % [95 % KKI: 0,2 til 16,4]; $p=0,045$), hvilket tilsvarer 10 pasienter [KI: 0 til 20] som beskyttes mot nye iskemiske hendelser når en behandler 1.000 pasienter i 2 år. Analyse av total mortalitet (sekundært endepunkt) viste ingen signifikant forskjell mellom klopidogrel (5,8 %) og ASA (6,0 %).

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

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

Akutt koronarsyndrom

I CURE-studien ble det inkludert 12.562 pasienter med akutt koronarsyndrom uten ST-segment elevasjon (ustabil angina eller hjerteinfarkt uten Q-takk), og som kom innen 24 timer etter den siste episoden med brystsmerte eller symptomer forenlig med iskemi. Pasientene skulle enten ha EKG-forandringer kompatible med ny iskemi eller forhøyede nivåer av hjertezymer eller troponin I eller T som var minst to ganger høyere enn den øvre grensen for normalverdi. Pasientene ble randomisert til klopidogrel (300 mg startdose fulgt av 75 mg/dag, $N=6.259$) eller placebo ($N=6.303$), begge gitt i kombinasjon med ASA (75-325 mg en gang daglig) og annen standardbehandling. Pasientene ble behandlet i inntil ett år. I CURE fikk 823 (6,6 %) pasienter samtidig behandling med GPIIb/IIIa-hemmer. Heparin ble gitt til mer enn 90 % av pasientene og den relative blødningsforekomsten i klopidogrel- og placebogruppen ble ikke signifikant påvirket av samtidig heparinbehandling.

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

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

Antall pasienter som opplevde et co-primært endepunkt (kardiovaskulær død, hjerteinfarkt, hjerneslag eller refraktær iskemi) var 1.035 (16,5 %) i klopidogrel gruppen og 1.187 (18,8 %) i placebo gruppen, noe som gir en relativ risiko reduksjon på 14 % (95 % KI av 6 -21 %. $p=0,00005$) for klopidogrel gruppen. Denne fordelene kan hovedsakelig tilskrives den statistisk signifikante reduksjonen i forekomst av hjerteinfarkt [287 (4,6 %) i den klopidogrelbehandlede gruppen og 365 (5,8 %) i den placebobehandlede gruppen]. Det var ingen observert effekt på forekomsten av rehospitalisering grunnet ustabil angina.

Resultatene fra populasjoner med ulike karakteristika (ustabil angina eller hjerteinfarkt uten Q-takk, høy eller lavrisikogruppe, diabetes, behov for revaskularisering, alder, kjønn etc.) tilsvarte resultatene i den primære analysen. Spesielt, i en post-hoc analyse av 2.172 pasienter (17 % av den totale CURE populasjonen) som fikk innlagt stent (Stent-CURE), viste dataene at klopidogrel sammenlignet med placebo, gir en signifikant RRR på 26,2 % til støtte for klopidogrel for det co-primære endepunktet (kardiovaskulær død, hjerteinfarkt, eller hjerneslag) og også en signifikant RRR på 23,9 % for det andre co-primære endepunktet (kardiovaskulær død, hjerteinfarkt, hjerneslag eller refraktær iskemi). Dessuten var det ingenting særskilt ved sikkerhetsprofilen til klopidogrel i denne subgruppen pasienter. Dermed er resultatene fra denne subgruppen er i overensstemmelse med de overordnede studieresultatene.

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

Sikkerhet og effekt av klopidogrel til pasienter med akutt hjerteinfarkt med ST-segment elevasjon er undersøkt i 2 randomiserte, placebokontrollerte, dobbeltblinde studier, CLARITY og COMMIT.

CLARITY-studien inkluderte 3.491 pasienter innen 12 timer etter start av et hjerteinfarkt med ST elevasjon og som var påtenkt trombolytisk behandling. Pasientene fikk klopidogrel (300 mg startdose og deretter 75 mg/dag, n=1.752) eller placebo (n=1.739), begge i kombinasjon med ASA (150 mg til 325 mg som startdose og deretter 75 til 162 mg/dag), et fibrinolytikum og, om nødvendig heparin. Pasientene ble fulgt opp i 30 dager. Det primære endepunktet var forekomst av okkludert infarktrelatert arterie på angiogrammet før utskrivning, eller død eller tilbakevendende hjerteinfarkt før koronarangiografi. For pasienter som ikke gjennomførte angiografi var det primære endepunktet død eller tilbakevendende hjerteinfarkt ved dag 8 eller ved utskrivning fra sykehuset. Pasientpopulasjonen inkluderte 19,7 % kvinner og 29,2 % av pasientene var ≥ 65 år. Totalt 99,7 % av pasientene fikk fibrinolytika (fibrinspesifikt: 68,7 %, ikke-fibrinspesifikt: 31,1 %), 89,5 % heparin, 78,7 % betablokkere, 54,7 % ACE-hemmere og 63 % statiner.

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

COMMIT-studien med 2x2 faktoriell design inkluderte 45.852 pasienter som kom til lege innen 24 timer etter begynnende symptomer på mistenkt hjerteinfarkt med unormal EKG (f.eks. ST elevasjon, ST depresjon eller venstre grenblokkade). Pasientene fikk klopidogrel (75 mg/dag, n=22.961) eller placebo (n=22.891) i kombinasjon med ASA (162 mg/dag) i 28 dager eller inntil utskrivning fra sykehuset. De co-primære endepunktene var død av enhver årsak og første tilfelle av reinfarkt, slag eller død. Populasjonen inkluderte 27,8 % kvinner, 58,4 % av pasientene var ≥ 60 år (26 % ≥ 70 år) og 54,5 % av pasientene som fikk fibrinolytika.

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter enkelte og gjentatte orale doseringer med 75 mg daglig absorberes klopidogrel raskt. Plasmakonsentrasjonen av modersubstansen er imidlertid meget lav og er under målbart nivå (0,00025 mg/l) 2 timer etter administrering. Gjennomsnittlig maksimalnivåer av uforandret klopidogrel (omtrent 2,2-2,5 ng/ml etter en enkelt 75 mg dose) ble nådd omtrent 45 minutter etter doseringen. Minst 50 % absorberes, basert på urinutskillelse av klopidogrels metabolitter.

Distribusjon

Klopidogrel gjennomgår omfattende metabolisme i leveren, og hovedmetabolitten, som er inaktiv, er karboksylsyrederivatet som utgjør ca. 85 % av den sirkulerende forbindelsen i plasma. Høyeste plasmanivå av denne metabolitten (ca. 3 mg/l etter gjentatte 75 mg doser) er målt ca. 1 time. 98 % av Klopidogrel og 94 % av den sirkulerende hovedmetabolitten (inaktiv) bindes reversibelt til humane plasmaproteiner *in-vitro*. Bindingen er ikke-mettet *in vitro* innenfor et bredt konsentrasjonsområde.
etter inntak.

Metabolisme

Klopidogrel gjennomgår omfattende metabolisme i leveren. *In vitro* og *in vivo* blir klopidogrel metabolisert via to hovedveier: én er mediert av esteraser og fører til en hydrolyse til det inaktive karboksylsyrederivatet (85 % av sirkulerende metabolitter), og én er mediert av flere cytokrom P450-enzymmer. Klopidogrel metaboliseres først til en intermediær 2-okso-klopidogrel-metabolitt. Påfølgende metabolisme av denne resulterer i dannelsen av den aktive metabolitten, et tiolderivat av klopidogrel. *In vitro* er metabolismen mediert av CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 og CYP2B6. Den aktive tiolmetabolitten er blitt isolert *in vitro* og bindes raskt og irreversibelt til blodplaterreseptorer, og hindrer dermed blodplateaggregasjonen.
Klopidogrel er et pro-drug. Den aktive metabolitten, et tiolderivat, dannes ved oksidasjon av klopidogrel til 2-oxo-klopidogrel og påfølgende hydrolyse. Det oksydative trinnet reguleres primært av Cytoerom P₄₅₀-isoenzymene 2B6 og 3A4 og i mindre grad av 1A1, 1A2 og 2C19. Den aktive tiolmetabolitten, som er isolert *in vitro*, binder seg raskt og irreversibelt til tromboeyttreseptorene og hemmer på den måten tromboeyttaggregasjon. Denne metabolitten er ikke påvist i plasma.

Hovedmetabolittens kinetikk var lineær (plasmakonsentrasjonen økte proporsjonalt med dosen) innen området 50-150 mg klopidogrel.

Klopidogrel og den sirkulerende hovedmetabolitten bindes reversibelt til humane plasmaproteiner *in vitro* (98 % respektive 94 %). Bindingen er ikke mettable *in vitro* innenfor et bredt konsentrasjonsområde.

Eliminering

Etter oral dosering av ¹⁴C-merket klopidogrel til mennesker, ble ca. 50 % utskilt i urinen og ca. 46 % i feces i løpet av 120 timer etter dosering. [Etter en enkelt oral dose på 75 mg har klopidogrel en halveringstid på omtrent 6 timer.](#) Halveringstiden for eliminasjonen av hovedmetabolitten ([inaktiv](#)) var 8 timer etter både enkel og gjentatt dosering.

Farmakogenetikk

Flere polymorfe CYP450-enzymet aktiverer klopidogrel. CYP2C19 er involvert i dannelsen av både den aktive metabolitten og den intermediære 2-okso-klopidogrel-metabolitten. Farmakokinetikken og effekten den aktive metabolitten og 2-okso-klopidogrel-intermediatet har på blodplater, målt ved *ex vivo* blodplateaggregasjon, er forskjellig avhengig av CYP2C19 genotype. CYP2C19*1 allelet tilsvarer fullt funksjonell metabolisme, mens CYP2C19*2 og CYP2C19*3 allelene tilsvarer nedsatt metabolisme. CYP2C19*2 og CYP2C19*3 allelene står for 85% av alleler med redusert funksjon blant hvite og 99% blant asiater. Andre alleler forbundet med redusert metabolisme inkluderer CYP2C19*4, *5, *6, *7 og *8, men disse er mindre vanlig i den generelle befolkning. Publiserte forekomster for de vanlige CYP2C19 fenotyper og genotyper er listet opp i tabellen under.

Forekomst av CYP2C19 fenotyper og genotyper

	Forekomst (%)		
	Hvite (n=1356)	Svarte (n=966)	Kinesere (n=573)
“Extensive metabolism” (normalt rask metabolisme):			
CYP2C19*1/*1	74	66	38
”Intermediate metabolism” (noe tregere metabolisme):			
CYP2C19*1/*2 or *1/*3	26	29	50
“Poor metabolism” (treg metabolisme):			
CYP2C19*2/*2 , *2/*3 or *3/*3	2	4	14

Per i dag er påvirkningen CYP2C19-genotype har på farmakokinetikken av den aktive metabolitten av klopidogrel blitt undersøkt blant 227 personer i 7 rapporterte studier. Nedsatt CYP2C19-metabolisme blant ”intermediate metabolisers” og ”poor metabolisers” reduserte C_{maks} og AUC av aktiv metabolitt med 30-50% etter startdoser på 300 eller 600 mg og vedlikeholdsdoser på 75 mg. Lavere eksponering av aktiv metabolitt medførte mindre platehemming og høyere restaktivitet i blodplatene. Per i dag er svekket hemming av blodplateaggregasjonen av klopidogrel beskrevet for ”intermediate metabolisers” og ”poor metabolisers” i 21 rapporterte studier med totalt 4520 personer. Den relative forskjellen i hemming av blodplateaggregasjonen mellom genotypgruppene på tvers av studier avhenger av metoden som er benyttet for å vurdere respons, men er typisk større enn 30%.

Sammenhengen mellom CYP2C19-genotype og resultat av klopidogrelbehandling ble evaluert i 2 *post hoc* studieanalyser (substudier av CLARITY [n=465] og TRITON-TIMI 38 [n=1477] og 5 kohortstudier (total n=6489). I CLARITY og i en av kohortstudiene (n=765; Trenk), var det ingen signifikant forskjell i antall kardiovaskulære hendelser mellom genotypene. I TRITON-TIMI 38 og 3 av kohortstudiene (n=3516; Collet, Sibbing, Giusti), hadde pasienter med tregere metabolisme (”intermediate” og ”poor” sammenslått) flere kardiovaskulære hendelser (død, myokardinfarkt og slag) eller trombose i stent sammenlignet med ”extensive metabolisers”. I den femte kohortstudien (n=2208; Simon), var økt antall hendelser kun sett hos ”poor metabolisers”.

Farmakogenetisk testing kan identifisere genotyper forbundet med variabilitet i CYP2C19-aktivitet.

Det kan være genetiske varianter av andre CYP450-enzymet som påvirker dannelsen av den aktive klopidogrel-metabolitten.

Spesielle grupper

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

Nedatt nyrefunksjon

Etter gjentatt dosering med 75 mg klopidogrel daglig ~~var plasmanivåene av den sirkulerende hovedmetabolitten lavere hos pasienter med alvorlig nyresykdom (kreatinin-clearance fra 5 til 15 ml/min) sammenliknet med pasienter med moderat nyresykdom (kreatinin clearance fra 30 til 60 ml/min) og nivåer notert i andre studier med friske forsøkspersoner. Selv om~~ ~~var~~ hemmingen av ADP-indusert trombocyttagregasjon ~~var lavere (25 %) enn den som ble observert hos friske forsøkspersoner.~~ ~~Imidlertid var~~ Økningen av blødningstiden ~~var imidlertid~~ lik den som er observert hos friske forsøkspersoner ~~på som fikk 75 mg klopidogrel daglig. Dessuten var den kliniske toleransen god hos alle pasientene.~~

Redusert leverfunksjon

Etter doser av 75 mg klopidogrel daglig i 10 dager hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, var hemming av ADP-indusert blodplateaggregasjon lik den som er sett i friske personer. Gjennomsnittlig forlengelse av blødningstid var også lik i de to gruppene. ~~Farmakokinetikk og farmakodynamikk for klopidogrel er studert i såvel endose som ved gjentatt dosering~~

hos både friske forsøkspersoner og hos pasienter med cirrhose (Child-Pugh klasse A eller B). 75 mg daglig i 10 dager ble godt tolerert. C_{max} for klopidogrel etter endose og ved steady state hos cirrhotiske pasienter var flere ganger høyere enn hos friske individer. Plasmanivåene av den sirkulerende hovedmetabolitten, effekten av klopidogrel på ADP-indusert trombocyttagregasjon og blødningstid var derimot sammenlignbare mellom disse gruppene.

Etnisitet

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

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

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

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

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Kjerne:

Mannitol (E421)
Makrogol 6000
Cellulose, mikrokrystallinsk
Ricinusolje, hydrogenert
Lavsubstituert hydroksoypropylcellulose

Drasjelag:

Hypromellose (E464)
Laktose
Triacetin (E1518)
Titandioksid (E171)
Jernoksid, rød (E172)

Poleringsmiddel:

Karnaubavoks

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

I PVC/PVDC/aluminium blister: Oppbevares ved høyst 30 °C.
I aluminiumsblister: Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/PVDC/aluminium blister eller aluminiumsblister og ytterkartong av papp med 7, 14, 28, 30, 84, 90 eller 100 filmdrasjerte tabletter.

PVC/PVDC/aluminium eller aluminium perforert en-dose blister og ytterkartong av papp med 50x1 filmdrasjerte tablett.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sanofi Pharma Bristol-Myers Squibb SNC
174 Avenue de France
F-75013 Paris - Frankrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/98/069/001a/NO - Kartonger á 28 filmdrasjerte tablett i PVC/PVDC/aluminium blister
EU/1/98/069/001b/NO - Kartonger á 28 filmdrasjerte tablett i aluminiumsblist
EU/1/98/069/002a/NO - Kartonger á 50x1 filmdrasjerte tablett i PVC/PVDC/aluminium blister
EU/1/98/069/002b/NO - Kartonger á 50x1 filmdrasjerte tablett i aluminiumsblist
EU/1/98/069/003a/NO - Kartonger á 84 filmdrasjerte tablett i PVC/PVDC/aluminium blister
EU/1/98/069/003b/NO - Kartonger á 84 filmdrasjerte tablett i aluminiumsblist
EU/1/98/069/004a/NO - Kartonger á 100 filmdrasjerte tablett i PVC/PVDC/aluminium blister
EU/1/98/069/004b/NO - Kartonger á 100 filmdrasjerte tablett i aluminiumsblist
EU/1/98/069/005a/NO - Kartonger á 30 filmdrasjerte tablett i PVC/PVDC/aluminium blister
EU/1/98/069/005b/NO - Kartonger á 30 filmdrasjerte tablett i aluminiumsblist
EU/1/98/069/006a/NO - Kartonger á 90 filmdrasjerte tablett i PVC/PVDC/aluminium blister
EU/1/98/069/006b/NO - Kartonger á 90 filmdrasjerte tablett i aluminiumsblist
EU/1/98/069/007a/NO - Kartonger á 14 filmdrasjerte tablett i PVC/PVDC/aluminium blister
EU/1/98/069/007b/NO - Kartonger á 14 filmdrasjerte tablett i aluminiumsblist
EU/1/98/069/011a/NO - Kartonger á 7 filmdrasjerte tablett i PVC/PVDC/aluminium blister
EU/1/98/069/011b/NO - Kartonger á 7 filmdrasjerte tablett i aluminiumsblist

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første MT: 15. juli 1998
Dato for siste fornyelse: 15. juli 2008

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency, EMA) <http://www.ema.europa.eu/>