

## SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

### 1. HEITI LYFS

Clopidogrel Actavis 75 mg filmuhúðaðar töflur

### 2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 97,86 mg af klópídógrei hýdrógen súlfati sem samsvarar 75 mg af klópídógrei.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver tafla inniheldur 78,14 mg af mjólkursykri og 0,29 mg af lesitíni (inniheldur sojaolíu) (E322).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

### 3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Bleik, 9 mm kringlótt, kúpt, filmuhúðuð tafla, áletruð „I“ á annarri hliðinni.

### 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

#### 4.1 Ábendingar

*Síðforvarnarmeðferð við æðastíflu*

Klópídógrei er ætlað:

- Fullorðnum sjúklingum með hjartadrep (frá nokkrum dögum og allt að 35 dögum), heilablóðþurrð (frá 7 dögum og allt að 6 mánuðum) eða staðfestan sjúkdóm í útlægum slagæðum.
- Fullorðnum sjúklingum með brátt kransæðaheilkenni:
  - Brátt kransæðaheilkenni (hvikula hjartaöng eða hjartadrep án Q-takka-myndunar) án -ST-hækkunar, þ.á m. hjá sjúklingum sem gangast undir stoðnetsísetningu eftir kransæðavíkkun, hjá sjúklingum sem einnig fá acetylsalicylsýru (ASA).
  - Brátt hjartadrep með ST-hækkun samhliða meðferð með acetylsalicylsýru hjá sjúklingum sem gangast undir kransæðavíkkun (þ.m.t. sjúklingar sem gangast undir stoðnetsísetningu) eða sem eru í lyfjameðferð og uppfylla skilyrði til segaleysandi/storkusundrandi meðferðar.

*Hjá sjúklingum með miðlungsmikla/mikla hættu á skammvinnu blóðþurrðarkasti í heila (transient ischaemic attack, TIA) eða minniháttar heilablóðþurrð (ischemic stroke, IS)*

Klópídógrei ásamt acetylsalicylsýru er ætlað:

- Fullorðnum sjúklingum með miðlungsmikla/mikla hættu á skammvinnu blóðþurrðarkasti í heila (ABCD<sup>2</sup> <sup>1</sup> ≥4 stig) eða minniháttar heilablóðþurrð (NIHSS<sup>2</sup> ≤3 stig) innan 24 klukkustunda frá því að skammvinnt blóðþurrðarkast í heila eða heilablóðþurrð kom fram.

*Fyrirbyggjandi meðferð við æðastíflu og segareki við gáttatíf*

<sup>1</sup> Age, Blood pressure, Clinical features, Duration, and Diabetes mellitus diagnosis

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

Klópídógrei ásamt acetýlsalicýlsýru er ætlað fullorðnum sjúklingum með gáttatif sem hafa a.m.k. einn áhættuþátt fyrir æðastíflu, geta ekki tekið K-vítamín hemla og eru í lítili blæðingarhættu til að fyrirbyggja æðastíflu og segarek, þar með talið heilaslag.

Vinsamlegast lesið kafla 5.1 fyrir frekari upplýsingar.

## 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

### Skammtar

#### *Fullorðnir og aldraðir*

Klópídógrei á að gefa í einum 75 mg skammti á dag.

Sjúklingar með brátt kransæðaheilkenni:

- Hefja skal klópídógrei meðferð með stökum 300 mg eða 600 mg hleðsluskammti hjá sjúklingum með brátt kransæðaheilkenni án ST-hækkunar (hvikula hjartaöng eða hjartadrep án Q-takka-myndunar). Íhuga má 600 mg hleðsluskammt hjá sjúklingum <75 ára þegar kransæðavíkkun er áætluð (sjá kafla 4.4). Síðan skal halda áfram meðferð með klópídógrei 75 mg einu sinni á dag (með acetýlsalicýlsýru 75 mg-325 mg á dag). Ráðlagt er að skammtur acetýlsalicýlsýru sé ekki hærri en 100 mg þar sem hærri skammtar af acetýlsalicýlsýru tengdust aukinni hættu á blæðingum. Kjör lengd meðferðar hefur ekki verið formlega staðfest. Klínískar rannsóknarniðurstöður styðja allt að 12 mánaða notkun og hámarksávinningur sást eftir 3 mánuði (sjá kafla 5.1).
- Brátt hjartadrep með ST-hækkun:
  - Sjúklingum sem eru í lyfjameðferð og uppfylla skilyrði segaleysandi/storkusundrandi meðferðar skal gefa klópídógrei í einum 75 mg skammti á sólarhring ásamt acetýlsalicýlsýru og með eða án segaleysandi lyfja eftir gjöf 300 mg hleðsluskammts í upphafi meðferðar. Hjá sjúklingum eldri en 75 ára sem eru í lyfjameðferð á ekki að hefja meðferð með hleðsluskammti klópídógreis. Hefja á samsetta meðferð eins fljótt og hægt er eftir að einkenni koma fram og halda meðferð áfram í að minnsta kosti 4 vikur. Kostir samsettrar meðferðar klópídógreis með acetýlsalicýlsýru lengur en 4 vikur hafa ekki verið rannsakaðir hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 5.1).
  - Þegar framkvæma á kransæðavíkkun:
    - Hefja skal notkun klópídógreis með hleðsluskammti sem nemur 600 mg hjá sjúklingum sem gangast undir kransæðavíkkun í fyrsta sinn og hjá sjúklingum sem gangast undir kransæðavíkkun þegar meira en 24 klst. hafa liðið frá storkusundrandi meðferð. Hjá sjúklingum sem eru  $\geq 75$  ára skal gæta varúðar við gjöf 600 mg hleðsluskammts (sjá kafla 4.4).
    - Sjúklingum sem gangast undir kransæðavíkkun innan 24 klukkustunda eftir gjöf storkusundrandi meðferðar skal gefa 300 mg hleðsluskammt af klópídógrei. Halda skal áfram meðferð með klópídógrei sem nemur 75 mg einu sinni á sólarhring ásamt 75 mg–100 mg á sólarhring af acetýlsalicýlsýru. Hefja skal samsetta meðferð eins snemma og hægt er eftir að einkenni koma fram og skal halda henni áfram allt að 12 mánuði (sjá kafla 5.1).

Fullorðnir sjúklingar með miðlungsmikla/mikla hættu á skammvinnu blóðþurrðarkasti í heila eða minniháttar heilablóðþurrð:

Fullorðnum sjúklingum með miðlungsmikla/mikla hættu á skammvinnu blóðþurrðarkasti í heila (ABCD2  $\geq 4$  stig) eða minniháttar heilablóðþurrð (NIHSS  $\leq 3$  stig) á að gefa 300 mg hleðsluskammt af klópídógrei og síðan 75 mg af klópídógrei einu sinni á dag ásamt acetýlsalicýlsýru (75 mg -100 mg einu sinni á dag). Hefja á meðferð með klópídógrei og acetýlsalicýlsýru innan 24 klukkustunda frá tilvikinu og halda meðferð áfram í 21 dag sem síðan er fylgt eftir með stakri blóðflöguhemjandi meðferð.

Gefa á sjúklingum með gáttatif klópídógrei daglega í einum 75 mg skammti. Hefja skal acetýlsalicýlsýru (ASA) meðferð (75-100 mg á sólarhring) og halda henni áfram samhliða klópídógrei meðferð (sjá kafla 5.1).

Ef gleymist að taka skammt:

- Ef minna en 12 klst. eru liðnar frá því að taka átti lyfið inn samkvæmt venju, á að taka næsta skammt þegar í stað og taka svo næsta skammt á venjulegum tíma.
- Ef meira en 12 klst. eru liðnar á að taka næsta skammt inn á venjulegum tíma, ekki á að tvöfalda skammtinn.

### Sérstakir hópar

- *Aldraðir*

Brátt kransæðaheilkenni án ST-hækkunar (hvikul hjartaöng eða ógegndrægt hjartadrep (non-Q-wave)):

- Íhuga má 600 mg hleðsluskammt handa sjúklingum sem eru <75 ára þegar framkvæma á kransæðavíkkun (sjá kafla 4.4).

Brátt hjartadrep með ST-hækkun:

- Sjúklingar sem eru í lyfjameðferð og uppfylla skilyrði segaleysandi/storkusundrandi meðferðar: hjá sjúklingum eldri en 75 ára skal hefja meðferð með klópídógreli án hleðsluskammts.

Sjúklingar sem gangast undir kransæðavíkkun í fyrsta sinn og sjúklingar sem gangast undir kransæðavíkkun þegar meira en 24 klst. hafa liðið frá storkusundrandi meðferð:

- Hjá sjúklingum sem eru  $\geq 75$  ára skal gæta varúðar við gjöf 600 mg hleðsluskammts (sjá kafla 4.4).

- *Börn*

Klópídógreli er ekki ætlað börnum vegna þess að ekki hefur verið sýnt fram á verkun (sjá kafla 5.1).

- *Skert nýrnastarfsemi*

Reynsla er takmörkuð af notkun lyfsins hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).

- *Skert lifrarástarfsemi*

Takmörkuð reynsla er af notkun lyfsins hjá sjúklingum með í meðallagi skerta lifrarástarfsemi sem hugsanlega hafa blæðingarhneigð (sjá kafla 4.4).

### Lyfjagjöf

Til inntöku

Má gefa með eða án matar

### **4.3 Frábendingar**

- Ofnæmi fyrir virka efninu, sojaolíu, jarðhnetuolíu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Verulega skert lifrarástarfsemi.
- Virk blæðing vegna sjúkdóms t.d. magasárs eða blæðingar innan höfuðkúpu.

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

#### *Blæðingar og blóðsjúkdómar*

Vegna hættu á blæðingu og aukaverkunum í blóði meðan á meðferð stendur skal strax íhuga að gera blóðmælingu og/eða önnur viðeigandi próf hvenær sem klínísk einkenni koma fram sem benda til blæðinga (sjá kafla 4.8).

Eins og við á, um önnur blóðflagnavirk lyf, skal nota klópídógreli með varúð hjá sjúklingum með blæðingartilhneigingu eftir slysi, skurðaðgerð eða sjúkdóma og hjá sjúklingum á meðferð með acetýlsalicýlsýru, heparíni, glýkóprótein IIb/IIIa hemlum eða bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAID) þar

með talið Cox-2 hemlum eða sérhæfðum serótónín endurupptöku hemlum (SSRI), eða öflugum CYP2C19 virkjum eða öðrum lyfjum tengdum blæðingarhættu, svo sem pentoxifyllíni (sjá kafla 4.5). Vegna aukinnar hættu á blæðingu er ekki mælt með þriggja lyfja meðferð með blóðflöguhemjandi lyfjum (klópídógrei + acetylsalicýlsýra + dípýridamól) sem síðforvarnarmeðferð hjá sjúklingum með bráða heilablóðþurrð, sem ekki er hjartablóðreksslag eða skammvinnt blóðþurrðarkast í heila (TIA) (sjá kafla 4.5 og kafla 4.8). Fylgjast skal vandlega með öllum merkjum um blæðingar hjá sjúklingum, þ.m.t. duldar blæðingar, sérstaklega á fyrstu vikum meðferðar og/eða eftir aðgerðir innan æða í hjarta eða skurðaðgerðir. Samhliðagjöf klópídógreis og segavarnarlyfja til inntöku er ekki ráðlögð vegna þess að blæðingar gætu orðið meiri (sjá kafla 4.5).

Stöðva skal meðferð með klópídógrei 7 dögum fyrir skurðaðgerð ef sjúklingur á að gangast undir fyrirfram ákveðna skurðaðgerð þar sem tímabundið er ekki æskilegt að beita segavörnum. Sjúklingar skulu láta lækna og tannlækna vita að þeir taki klópídógrei áður en ákvörðun um aðgerð er tekin og einnig áður en ný lyf eru notuð. Klópídógrei lengir blæðingartíma og skal nota lyfið með varúð hjá sjúklingum sem hafa sár sem hafa tilhneigingu til að blæða (einkum sár í meltingarvegi og augum).

Sjúklingar skulu upplýstir um að það gæti tekið lengri tíma en áður fyrir hvers konar blæðingu að stöðvast þegar þeir taka klópídógrei (eitt sér eða samtímis acetylsalicýlsýru) og að þeir skuli láta lækni vita verði þeir varir við óvenjulega blæðingu (staðsetningu eða tímalengd).

Ekki er ráðlagt að nota 600 mg hleðsluskammt af klópídógrei hjá sjúklingum með brátt kransæðaheilkenni án ST-hækkunar og  $\geq 75$  ára vegna aukinnar blæðingarhættu hjá þessum sjúklingum.

Þar sem takmarkaðar klínískar upplýsingar liggja fyrir varðandi sjúklinga sem eru  $\geq 75$  ára með hjartadrep með ST-hækkun, gangast undir kransæðavíkkun og eru í aukinni hættu á blæðingu, skal eingöngu íhuga gjöf 600 mg hleðsluskammts af klópídógrei að undangengnu einstaklingsbundnu mati læknis á hættu á blæðingu hjá sjúklingi.

#### *Purpuri með segamyndun og fækkun blóðflagna (TTP)*

Örsjaldan hefur verið lýst purpura með segamyndun og fækkun blóðflagna (TTP) eftir notkun klópídógreis, stundum eftir notkun í skamman tíma. Hann einkennist af blóðflagnafæð og blóðleysi vegna blóðlýsu í örfínum æðum (microangiopathic haemolytic anaemia) í tengslum við einkenni frá taugakerfi, truflun á nýrnastarfsemi eða sóthhita. TTP er hugsanlega lífshættulegt ástand sem þarfnast tafarlausrar meðferðar þ.á m. plasmatöku (plasmapheresis).

#### *Áunnin dreyrasyki*

Greint hefur verið frá áunninni dreyrasyki í kjölfar notkunar klópídógreis. Hafa skal áunna dreyrasyki í huga í tilvikum þar sem um staðfestan, einangraðan, lengdan aPTT (activated partial thromboplastin time) með eða án blæðinga er að ræða. Meðferð sjúklinga með staðfesta áunna dreyrasyki á að vera í umsjá sérfræðinga og hætta skal notkun klópídógreis.

#### *Nýleg heilablóðþurrð (ischaemic stroke)*

- *Upphaf meðferðar*
  - Hjá sjúklingum með bráða minniháttar heilablóðþurrð eða miðlungsmikla/mikla hættu á skammvinnu blóðþurrðarkasti í heila, skal hefja tveggja lyfja meðferð með blóðflöguhemjandi lyfjum (klópídógrei og acetylsalicýlsýru) eigi síðar en 24 klst. frá tilvikinu.
  - Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um samband ávinnings og áhættu við tveggja lyfja skammtímameðferð með blóðflöguhemjandi lyfjum hjá sjúklingum með bráða minniháttar heilablóðþurrð eða miðlungsmikla/mikla hættu á skammvinnu blóðþurrðarkasti í heila, með sögu um innankúpublæðingu (án höfuðáverka).
  - Hjá sjúklingum með heilablóðþurrð sem ekki er minniháttar á eingöngu að hefja klópídógrei einlyfjameðferð þegar 7 dagar eru liðnir frá atvikinu.
- *Sjúklingar með heilablóðþurrð sem ekki er minniháttar (NIHSS >4 stig)*

Þar sem upplýsingar vantar er ekki mælt með tveggja lyfja meðferð með blóðflöguhemjandi lyfjum (sjá kafla 4.1).

- *Nýleg heilablóðþurrð eða miðlungsmikil/mikil hætta á skammvinnu blóðþurrðarkasti í heila hjá sjúklingum þar sem inngríps er þörf eða fyrirhugað*  
Engin gögn styðja tveggja lyfja meðferð með blóðflöguhemjandi lyfjum hvorki hjá sjúklingum sem þarfnast aðgerða eins og brottnáms æðastíflu úr hálsslagæð eða seganáms úr æð né hjá sjúklingum sem ráðgert er að setja á segaeyðandi meðferð eða meðferð með segavarnarlyfjum. Ekki er mælt með tveggja lyfja meðferð með blóðflöguhemjandi lyfjum í þessum tilfellum.

#### *Cýtókróm P450 2C19 (CYP2C19)*

Lyfjaerfðafræði: Hjá sjúklingum með léleg CYP2C19 umbrot myndast minna af virku umbrotsefni klópídógreis þegar klópídógrei er gefið í ráðlögðum skömmtum sem hefur því minni áhrif á blóðflagnastarfsemi. Fáanleg eru próf sem gera mögulegt að greina arfgerð sjúklunga með léleg CYP2C19.

Vegna þess að klópídógrei umbrotnar yfir í virka umbrotsefnið að hluta til fyrir tilstilli CYP2C19, má búast við að notkun lyfja sem hamla virkni þessa ensíms valdi lægri þéttni virks umbrotsefnis klópídógreis. Klínísk þýðing þessarar milliverkunar er óljós. Sem varúðarráðstöfun er því ekki mælt með samhliðanotkun öflugra eða í meðallagi öflugra CYP2C19 hemla (sjá lista yfir lyf sem hamla CYP2C19 í kafla 4.5, sjá einnig kafla 5.2).

Búast má við að notkun lyfja sem örva virkni CYP2C19 leiði til aukinnar þéttni virks umbrotsefnis klópídógreis og gæti það aukið blæðingarhættu. Sem varúðarráðstöfun á því að forðast notkun öflugra CYP2C19 virkja (sjá kafla 4.5).

#### *Hvarfefni CYP2C8*

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem eru á samhliðameðferð með klópídógrei og lyfjum sem eru hvarfefni CYP2C8 (sjá kafla 4.5).

#### *Víxlviðbrögð meðal tíenópýridína*

Meta skal sjúklunga með tilliti til sögu um ofnæmi fyrir tíenópýridínum (svo sem klópídógrei, ticlopidini og prasugreli) vegna þess að greint hefur verið frá víxlviðbrögðum meðal tíenópýridína (sjá kafla 4.8). Tíenópýridín geta valdið allt frá vægum til alvarlegra ofnæmisviðbragða, svo sem útbrotum, ofnæmisbjúg eða blóðfræðilegum víxlviðbrögðum eins og blóðflagnafæð og daufkyrningafæð. Sjúklingar sem hafa einhvern tíma fengið ofnæmisviðbrögð og/eða blóðfræðileg viðbrögð við einu tíenópýridíni eru í aukinni hættu á sömu eða öðrum viðbrögðum við öðru tíenópýridíni. Ráðlagt er að fylgjast með sjúklingum með þekkt ofnæmi fyrir tíenópýridínum með tilliti til ofnæmiseinkenna.

#### *Skert nýrnastarfsemi*

Reynsla er takmörkuð af notkun lyfsins hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Því skal nota klópídógrei með varúð hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.2).

#### *Skert lifrarstarfsemi*

Reynsla er takmörkuð hjá sjúklingum með miðlungs alvarlega lifrarsjúkdóma sem geta haft blæðingarhneigð. Klópídógrei á því að nota með varúð hjá þessum sjúklingahópi (sjá kafla 4.2).

#### Hjálparefni:

##### *Mjólkursykur*

Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

##### *Lesitín*

Lyfið inniheldur lesitín (sojaolíu). Sé sjúklingur með ofnæmi fyrir jarðhnetum eða soja á ekki að nota þetta lyf.

Töfluglasið inniheldur þurrkhyli sem ekki má gleypa.

#### 4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

*Lyf tengd blæðingarhættu:* hugsanleg samanlögð áhrif valda aukinni blæðingarhættu. Gæta skal varúðar við samhliða gjöf lyfja sem tengd hafa verið blæðingarhættu (sjá kafla 4.4).

*Segavarnarlyf til inntöku:* Samhliðagjöf klópidógreis og segavarnarlyfja til inntöku er ekki ráðlögð vegna þess að það getur valdið því að blæðing verði meiri (sjá kafla 4.4).

Þó að gjöf klópidógreis, 75 mg/sólarhring, breytti hvorki lyfjahvörfum S-warfarins né INR gildum (International Normalised Ratio) hjá sjúklingum sem voru á langtímameðferð með warfarini, þá eykur meðferð með klópidógreli samhliða warfarini hættu á blæðingum, vegna óháðra áhrifa á blóðstorknun.

*Glýkóprótein IIb/IIIa hemlar:* Klópidógrei skal notað með varúð hjá sjúklingum sem þarfnast samhliða gjafar glýkóprótein IIb/IIIa hemla (sjá kafla 4.4).

*Acetylsalicylsýra:* Acetylsalicylsýra breytti ekki hömlun klópidógreis á ADP-örvaða blóðflagnasamloðun, en klópidógrei jók áhrif acetylsalicylsýru á kollagen örvaða blóðflagnasamloðun. Þó hafði gjöf 500 mg af acetylsalicylsýru tvisvar á dag í einn dag, samhliða klópidógreli, ekki marktæk áhrif á þá lengingu á blæðingartíma sem klópidógrei veldur. Milliverkanir lyfhrifa eru mögulegar milli klópidógreis og acetylsalicylsýru, sem leiðir til aukinnar hættu á blæðingum. Því skal gæta varúðar við samhliðanotkun þeirra (sjá kafla 4.4). Þó hafa klópidógrei og acetylsalicylsýra verið gefin samtímis í allt að eitt ár (sjá kafla 5.1).

*Heparín:* Í klínískri rannsókn á heilbrigðum einstaklingum olli klópidógrei ekki þörf fyrir breytingu á skammti heparíns og breytti ekki áhrifum heparíns á storknun. Gjöf heparíns samhliða klópidógreli hafði engin áhrif á hömlun klópidógreis á blóðflagnasamloðun. Milliverkanir lyfhrifa eru hugsanlegar milli klópidógreis og heparíns, sem leiðir til aukinnar hættu á blæðingum. Því skal gæta varúðar við samhliðanotkun þeirra (sjá kafla 4.4).

*Segaleysandi lyf:* Öryggi notkunar klópidógreis samhliða segaleysandi lyfjum sem eru eða eru ekki fibrínsértæk og heparínum var metin hjá sjúklingum með brátt hjartadrep. Tíðni klínískt marktækra blæðinga var svipuð og þegar segaleysandi lyf og heparín eru notuð samhliða acetylsalicylsýru (sjá kafla 4.8).

*NSAID:* Í klínískri rannsókn á heilbrigðum sjálfboðaliðum jók gjöf klópidógreis samhliða naproxeni duldar blæðingar í meltingarvegi. Vegna þess að rannsóknir á milliverkunum við önnur bólgueyðandi gigtarlyf eru ekki fyrir hendi er enn sem komið er óstaðfest hvort aukin blæðingarhætta í meltingarvegi á við um öll bólgueyðandi gigtarlyf. Af því leiðir að gæta verður varúðar séu bólgueyðandi gigtarlyf, Cox-2 hemlar þar með talið, og klópidógrei notuð samhliða (sjá kafla 4.4).

*Sérhæfðir serótónín endurupptöku hemlar (SSRI):* Vegna þess að SSRI hafa áhrif á virkjun blóðflagna og auka blæðingarhættu skal gæta varúðar við samhliða gjöf SSRI og klópidógreis.

*Önnur samhliða meðferð:*

**CYP2C19 virkjar**

Þar sem klópidógrei er umbrotið í virka umbrotsefnið að hluta til með CYP2C19 má búast við að notkun lyfja sem auka virkni þessa ensíms leiði til aukinnar þéttni virka umbrotsefnis klópidógreis.

Rífampicín er öflugur CYP2C19 virkir sem leiðir til bæði aukinnar þéttni virks umbrotsefnis klópidógreis og blóðflagnahömlunar, sem getur einkum aukið hættu á blæðingu. Sem varúðarráðstöfun á því að forðast samhliðanotkun öflugra CYP2C19 virkja (sjá kafla 4.4).

**CYP2C19 hemlar**

Vegna þess að klópidógrei er umbrotið í virka umbrotsefnið að hluta til með CYP2C19 má búast við að notkun lyfja sem hamla virkni þessa ensíms leiði til skerts lyfjastyrks af virku niðurbrotsefni

klópidógrels. Óvíst er hvort þessi milliverkun hafi klíníská þýðingu. Sem varúðarráðstöfun er því ekki mælt með samhliðanotkun öflugra eða í meðallagi öflugra CYP2C19 hemla (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Lyf sem eru öflugir eða í meðallagi öflugir CYP2C19 hemlar t.d. omeprazol og esomeprazol, fluvoxamin, fluoxetin, moclobemid, voriconazol, fluconazol, ticlopidin, carbameazepin og efavirenz.

#### *Prótónpumpuhemlar:*

Þegar omeprazol var gefið í einum 80 mg skammti daglega, annaðhvort samtímis klópidógrel eða 12 klst. voru á milli þess sem hvort lyf var gefið, minnkaði útsetning fyrir virku umbrotsefni klópidógrels um 45% (eftir hleðsluskammt) og um 40% (eftir viðhaldsskammt). Hömlun á blóðflagnasamloðun tengd þessu varð 39% (eftir hleðsluskammt) og 21% (eftir viðhaldsskammt). Búast má við að esomeprazol milliverki á svipaðan hátt við klópidógrel.

Skýrt hefur verið frá ósamkvæmum upplýsingum um klínískar vísbendingar varðandi þessa lyfjahvarfa/lyfhrifa milliverkun með tilliti til alvarlegra tilvika hjarta- og æðasjúkdóma bæði úr áhorfsrannsóknum (observational studies) og klínískum rannsóknum. Sem varúðarráðstöfun er því ekki mælt með samhliðanotkun klópidógrels og omeprazols eða esomeprazols (sjá kafla 4.4).

Útsetning fyrir virku umbrotsefni minnkar ekki jafn mikið við samhliða meðferð með pantoprazoli eða lansoprazoli.

Blóðþéttni virka umbrotsefnisins minnkaði um 20% (eftir hleðsluskammt) og 14% (eftir viðhaldsskammt) við samhliða meðferð með 80 mg af pantoprazoli einu sinni á sólarhring. Þetta minnkaði meðalhömlun á blóðflagnasamloðun um 15% og 11% talið í sömu röð. Niðurstöðurnar benda til þess að nota megi klópidógrel samhliða pantoprazoli.

Engin gögn liggja fyrir um að önnur lyf sem draga úr magasýru svo sem H2-blokkar eða sýrubindandi lyf hafi áhrif á verkun klópidógrels við að hindra blóðflagnasamloðun.

*Örvað andretróveirumeðferð:* Mikil hætta er á æðastíflu hjá sjúklingum með HIV sem fá örvaða andretróveirumeðferð.

Sýnt hefur verið fram á verulega minnkun á hömlun blóðflagnasamloðunar hjá sjúklingum með HIV sem fengu andretróveirumeðferð örvaða með ritonaviri eða cobicistati. Þó að klínískt mikilvægi þessara upplýsinga sé óljóst hafa aukaverkanatilkynningar borist vegna sjúklinga með HIV sem fengu andretróveirumeðferð örvaða með ritonaviri, sjúklingarnir höfðu fengið endurtekinn blóðsega eftir að hann hafði gengið til baka eða blóðsega meðan á gjöf hleðsluskammts með klópidógrel eða stóð. Draga má úr meðal hömlun blóðflagnasamloðunar með samhliða notkun klópidógrels og ritonavirs. Þar af leiðandi er ekki mælt með samhliða notkun klópidógrels og örvaðri andretróveirumeðferð.

#### *Önnur lyf:*

Margar aðrar klínískar rannsóknir hafa verið gerðar á samhliðagjöf klópidógrels og annarra lyfja til þess að greina hvort það hafi áhrif á lyfhrif eða lyfjahvörf. Þegar klópidógrel var gefið samhliða atenólóli, nífedipíni, eða bæði atenólóli og nífedipíni komu engar klínískt marktækar lyfhrifamilliverkanir í ljós. Ennfremur kom fram að gjöf fenóbarbítals eða estrógens samhliða klópidógrel eða hafði ekki marktæk áhrif á lyfhrif klópidógrels.

Lyfjahvörf digoxíns og teófýllíns héldust óbreytt samhliðagjöf klópidógrels. Sýrubindandi lyf drógu ekki úr frásogi klópidógrels.

Upplýsingar úr CAPRIE rannsókninni benda til þess að fenýtóín og tolbútamíð sem umbrotna fyrir tilstilli CYP2C9 megi hættulaust gefa samhliða klópidógrel eða.

Lyf sem eru hvarfefni CYP2C8: Sýnt hefur verið að klópidógrel eykur útsetningu fyrir repaglíníði í heilbrigðum sjálfboðaliðum. Rannsóknir *in vitro* hafa sýnt að aukning í útsetningu fyrir repaglíníði stafar af því að glúkúróníð-umbrotsefni klópidógrels, hamlar CYP2C8. Gæta skal varúðar við samhliða gjöf klópidógrels og lyfja sem úthreinsast aðallega með efnahvörfum CYP2C8 (t.d. repaglíníð, paclitaxel) vegna hættu á aukinni plasmabéttni þeirra (sjá kafla 4.4).

Fyrir utan ofangreindar sértækar upplýsingar um lyfjamilliverkanir hafa rannsóknir á milliverkunum með klópidógreli og ýmsum lyfjum, sem algennt er að gefa sjúklingum með segamyndun af völdum æðakölkunarsjúkdóma, ekki verið gerðar. Hins vegar hafa sjúklingar sem tekið hafa þátt í klínískum rannsóknum á klópidógreli tekið samhliða ýmis lyf þ.m.t. þvagræsilyf, beta-blokka, ACE-hemla, kalsíumgangaloka, kólesteróllækkandi lyf, kransæðavíkkandi lyf, sykursýkislyf (þ.m.t. insúlín), flogaveikilyf og GPIIb/IIIa hemla án marktækra klínískra aukaverkana.

Eins og við á um aðra P2Y12 hemla til inntöku er hugsanlegt að gjöf ópíóíða samhliða geti seinkað og dregið úr frásogi klópidógreis sennilega vegna hægrar magatæmingar. Klínísk þýðing er ekki þekkt. Íhuga á notkun blóðflöguvirks lyfs á stungulyfsformi hjá sjúklingum með brátt kransæðaheilkenni sem þurfa morfín eða aðra ópíóíða.

Rosuvastatín: Sýnt hefur verið fram á að klópidógrei auki útsetningu fyrir rosuvastatíni tvöfalt (AUC) og 1,3 falt ( $C_{max}$ ) hjá sjúklingum eftir gjöf af 300 mg klópidógrei skammti og 1,4 falt (AUC) án áhrifa á  $C_{max}$  eftir endurtekna gjöf á 75 mg klópidógrei skammti.

#### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

##### Meðganga

Vegna þess að engin klínísk gögn um notkun klópidógreis á meðgöngu liggja fyrir er mælt með þeirri varúðarráðstöfun að nota ekki klópidógrei á meðgöngu.

Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á meðgöngu, fósturvísi-/fósturþroska, fæðingu eða þroska eftir fæðingu (sjá kafla 5.3).

##### Brjóstgjöf

Ekki er vitað hvort klópidrógrei skilst út í brjóstamjólk kvenna. Rannsóknir á dýrum hafa sýnt að klópidógrei skilst út í brjóstamjólk. Sem varúðarráðstöfun á ekki að halda áfram brjóstgjöf meðan á meðferð með Clopidogrel Actavis stendur.

##### Frjósemi

Dýrarannsóknir benda ekki til að klópidógrei hafi áhrif á frjósemi.

#### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Klópidógrei hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

#### **4.8 Aukaverkanir**

##### *Samantekt á upplýsingum um öryggi*

Klópidógrei hefur verið metið m.t.t. öryggis hjá rúmlega 44.000 sjúklingum sem hafa tekið þátt í klínískum rannsóknum, þ.á m. voru fleiri en 12.000 sjúklingar meðhöndlaðir í 1 ár eða lengur. Þegar á heildina er litið var klópidógrei 75 mg/dag sambærilegt við acetýlsalicýlsýru 325 mg/sólarhring í CAPRIE rannsókninni, óháð aldri, kyni og kynþætti. Hér á eftir er fjallað um aukaverkanir sem hafa klíníska þýðingu og komu fram í CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT og ACTIVE-A rannsóknunum. Til viðbótar við aukaverkanir sem komu fram í klínískum rannsóknum, hefur verið greint frá aukaverkanatilkynningum eftir markaðssetningu.

Blæðing er algengasta aukaverkunin sem greint hefur verið frá, hvort sem um er að ræða klínískar rannsóknir eða reynslu eftir markaðssetningu lyfsins, en þá var oftast greint frá blæðingum á fyrsta mánuði meðferðar.

Hjá sjúklingum sem fengu annað hvort klópidógrei eða acetýlsalicýlsýru í CAPRIE rannsókninni var heildartíðni blæðinga 9,3%. Tíðni alvarlegra tilvika var svipuð fyrir klópidógrei og fyrir acetýlsalicýlsýru.



Í CURE rannsókninni varð engin aukning á meiriháttar blæðingum af klópidógreli ásamt acetylsalicylsýru innan 7 daga eftir kransæðahjáveituaðgerð hjá sjúklingum sem hættu á meðferð meira en fimm dögum fyrir skurðaðgerð. Hjá sjúklingum sem voru ennþá á meðferð innan fimm daga fyrir hjáveituaðgerðina, var tíðni þessara aukaverkana 9,6% fyrir klópidógreli ásamt acetylsalicylsýru og 6,3% fyrir lyfleysu ásamt acetylsalicylsýru.

Í CLARITY rannsókninni jókst tíðni blæðinga almennt hjá þeim sem fengu klópidógreli ásamt acetylsalicylsýru samanborið við þá sem fengu lyfleysu ásamt acetylsalicylsýru. Tíðni meiriháttar blæðinga var svipuð hjá hópunum. Tíðni blæðinga var svipuð hjá sjúklingum sem flokkaðir voru í undirhópa og skilgreindir voru samkvæmt einkennum í upphafi og tegund fibrínleysandi meðferðar eða heparínmeðferðar.

Í COMMIT rannsókninni var heildarhlutfall meiriháttar blæðinga sem ekki voru heilablæðingar og heilablæðinga lágt og svipað í báðum hópunum.

Í ACTIVE-A rannsókninni var tíðni meiriháttar blæðinga hærri hjá þeim sem fengu klópidógreli ásamt acetylsalicylsýru (6,7%) en hjá þeim sem fengu lyfleysu ásamt acetylsalicylsýru (4,3%). Hjá báðum hópunum voru upptök meiriháttar blæðinga aðallega utan höfuðkúpu (5,3% hjá þeim sem fengu klópidógreli ásamt acetylsalicylsýru; 3,5% hjá þeim sem fengu lyfleysu ásamt acetylsalicylsýru), flestar frá meltingarvegi (3,5% samanborið við 1,8%). Blæðingartíðni innan höfuðkúpu var hærri hjá þeim sem fengu klópidógreli ásamt acetylsalicylsýru (1,4%) samanborið við þá sem fengu lyfleysu ásamt acetylsalicylsýru (0,8%). Enginn tölfræðilega marktækur munur var á tíðni banvænna blæðinga (1,1% hjá þeim sem fengu klópidógreli ásamt acetylsalicylsýru og 0,7% hjá þeim sem fengu lyfleysu ásamt acetylsalicylsýru) og heilablæðingar (0,8% og 0,6% ) hjá hópunum.

Í TARDIS rannsókninni var blæðing meiri og alvarlegri hjá sjúklingum með nýlega heilablóðþurrð, sem fengu öfluga meðferð með þremur blóðflöguhemjandi lyfjum (acetylsalicylsýra + klópidógreli + dípýrídamól), samanborið við meðferð með klópidógreli einu sér eða samsetta meðferð með acetylsalicylsýru og dípýrídamóli (leiðrétt almennt líkindahlutfall (OR) 2,54, 95% CI 2,05-3,16,  $p < 0,0001$ ).

#### Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem komu annað hvort fram í klínískum rannsóknum eða greint var frá með aukaverkanatilkyningum, eru taldar upp í töflunni hér fyrir neðan. Tíðni þeirra er skilgreind með eftirfarandi flokkun:

Algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ )

Sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ )

Mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ )

Koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ )

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Líffæraflokkur	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir, Tíðni ekki þekkt*
----------------	----------	------------	-----------------	-----------------------------------------

Líffæraflokkur	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir, Tíðni ekki þekkt*
Blóð og eitlar		Blóðflagnafæð, hvítfrumnafæð, eósínfíklafjöld	Daufkyrninga fæð þ.m.t. veruleg daufkyrninga fæð	Húðblæðingar með segamyndun og fækkun blóðflagna (TTP) (sjá kafla 4.4), vanmyndunarblóðleysi, blóðfrumnafæð, kyrningahrap, alvarleg blóðflagnafæð, áunnin dreyrasýki A, kyrningafæð, blóðleysi
Hjarta				Kounis-heilkenni (æðakrampa ofnæmis hjartaöng/ ofnæmis hjartadrep) í tengslum við ofnæmisviðbrögð vegna klópidógreis*
Ónæmiskerfi				Sermissótt, bráðafnæmislík viðbrögð, krossofnæmi meðal ténópýridína (svo sem ticlopidin, prasugrel) (sjá kafla 4.4)*, heilkenni mótefnatengdrar sykursýki sem getur valdið verulegri blóðsykurslækkun, einkum hjá sjúklingum með HLA DRA4 undirflokk (algengara hjá Japönum)*
Geðræn vandamál				Ofskynjanir, rugl
Taugakerfi		Blæðingar innan höfuðkúpu (sem í sumum tilvikum leiddi til dauða), höfuðverkur, náladofi, sundl		Truflun á bragðskyni, bragðleysi
Augu		Augnblæðingar (í táru, augum, sjónu)		
Eyru og völundarhús			Svimi	
Æðar	Margúll			Alvarlegar blæðingar, blæðingar frá sárum eftir skurðaðgerð, æðabólga, lágur blóðþrýstingur

Líffæraflokkur	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir, Tíðni ekki þekkt*
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Blóðnasir			Blæðingar í öndunarvegi (blóðhósti, lungnablæðingar), berkjukrampi, millivefslungnabólga, eósínófil lungnabólga
Meltingarfæri	Blæðingar í meltingarfærum, niðurgangur, kviðverkir, meltingartruflanir	Maga- og skeifugarnarsár, magabólga, uppköst, ógleði, hægðatregða, uppþemba	Blæðingar aftan skínu	Blæðing í meltingarfærum og blæðingar aftan skínu (sem í sumum tilvikum leiddi til dauða), brisbólga, ristilbólga (þar með talið sáraristilbólga og eítílfrumuristilbólga), munnbólga
Lifur og gall				Bráð lifrabilun, lifrabólga, óeðlileg lifrarpróf
Húð og undirhúð	Mar	Útbrot, kláði, húðblæðingar (purpuri)		Blöðruhúðbólga (drep í húðþekju, Stevens Johnson heilkenni, regnbogaróðasótt, bráð útbreidd graftarútpot (acute generalised exanthematous pustulosis, AGEP)), ofsabjúgur, lyfjaofnæmi, útbrot af völdum lyfja með eósínfíklafjöld og altækum einkennum (DRESS heilkenni), roðapotaútbrot eða skinnflagningsútbrot, ofsakláði, exem, flatskæningur (lichen planus)
Æxlunarfæri og brjóst			Brjóstastækkun hjá karlmönnum	
Stoðkerfi og bandvefur				Blæðingar í stoðkerfi (blæðingar í liði), liðbólgur, liðverkir, vöðvaverkir.
Nýru og þvaggfæri		Blóðmiga		Nýrnaðrabólga, hækkað kreatínín í blóði
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Blæðing á stungustað			Hiti

Líffæraflokkur	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir, Tíðni ekki þekkt*
Rannsóknar- niðurstöður		Lengdur blæðingartími, fækkun daufkyrninga og fækkun blóðflagna		

\* Upplýsingar tengdar klópidógreli þar sem tíðni er ekki þekkt.

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, [www.lyfjastofnun.is](http://www.lyfjastofnun.is).

## 4.9 Ofskömmtnun

Ofskömmtnun klópidógrels getur leitt til lengingar á blæðingartíma og þeirra afleiðinga sem slíkt hefur á blæðingar. Íhuga skal viðeigandi meðferð ef blæðingar eiga sér stað. Ekkert mótefni gegn lyfjafræðilegri verkun klópidógrels hefur fundist. Ef þörf er á tafarlausrí leiðréttingu á lengdum blæðingartíma getur gjöf blóðflagna unnið gegn áhrifum klópidógrels.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf, sem hindra samloðun blóðflagna, önnur en heparín, ATC flokkur: B01AC04.

#### Verkunarháttur

Klópidógrell er forlyf, en eitt umbrotsefna þess er hemill á blóðflagnasamloðun.

Klópidógrell þarf að umbrotna fyrir tilstilli CYP450 ensíma svo virka umbrotsefnið sem hindrar blóðflagnasamloðun myndist. Virkt umbrotsefni klópidógrels hindrar sértækt bindingu adenósínífosfats (ADP) við P2Y<sub>12</sub> viðtakann á blóðflögum og þar með ADP miðlaðri virkjun á glýkóprótein GPIIb/IIIa fléttunni og hamlar þannig blóðflagnasamloðun. Vegna óafturkræfrar bindingar endist verkunin á þær blóðflögur sem verða fyrir áhrifunum, það sem eftir er af líftíma þeirra (u.þ.b. 7-10 sólarhringa) og eðlileg starfsemi blóðflagna endurheimtist með þeim hraða sem það tekur blóðflögurnar að endurnýjast. Einnig verður hömlun á samloðun blóðflagna af völdum annarra örva en ADP vegna hindrunar á mögnun virkjunar blóðflagna sem verður vegna losunar ADP.

Vegna þess að virka umbrotsefnið myndast fyrir tilstilli CYP450 ensíma, sem sum eru breytileg eða verða fyrir hömlun af völdum annarra lyfja, munu ekki allir sjúklingar fá nægilega hömlun á samloðun blóðflagna.

#### Lyfhrif

Endurteknir skammtar, 75 mg daglega, náðu fram talsverðri hömlun á ADP virkjaðri blóðflagnasamloðun frá fyrsta degi; þessi áhrif jukust jafnt og þétt þar til jafnvægi var náð á þriðja til sjöunda degi. Í jafnvægi var hömlunin með 75 mg daglegum skammti að meðaltali á milli 40% og 60%. Blóðflagnasamloðun og blæðingartími komust smám saman aftur í upphaflegt horf, yfirleitt innan fimm daga eftir að meðferð var hætt.

#### Verkun og öryggi

Öryggi og virkni klópidógrels hafa verið metin í 7 tvíblindum rannsóknum með meira en 100.000 sjúklingum: Í CAPRIE rannsókninni þar sem klópidógrell var borið saman við

acetýlsalicýlsýru og í CURE, CLARITY, COMMIT, CHANCE, POINT og ACTIVE-A rannsóknunum þar sem klópidógrél var borið saman við lyfleysu, en bæði lyfin voru gefin samhliða acetýlsalicýlsýru og annarri hefðbundinni meðferð.

*Nýlegt hjartadrep (MI), nýlegt heilablóðfall (stroke) eða staðfestur sjúkdómur í útlægum slagæðum* CAPRIE rannsóknin tók til 19.185 sjúklinga sem höfðu æðakölkunarsjúkdóm sem gerði vart við sig með nýlegu hjartadrep ( $<35$  dagar), nýlegri heilablóðþurrð (á milli 7 daga og 6 mánaða) eða staðfestum sjúkdómi í útlægum slagæðum (PAD). Sjúklingarnir voru með slembivali settir á klópidógrél 75 mg/dag eða acetýlsalicýlsýru 325 mg/dag og var þeim fylgt eftir í 1 til 3 ár. Í undirhópi sjúklinga með hjartadrep fengu flestir sjúklinganna acetýlsalicýlsýru fyrstu dagana eftir brátt hjartadrep.

Klópidógrél lækkaði marktækt tíðni nýrra áfalla vegna blóðþurrðar (samsettur endapunktur var hjartadrep, heilablóðþurrð og dauði af völdum æðasjúkdóma) í samanburði við acetýlsalicýlsýru. Í greiningu samkvæmt meðferðaráætlun (intention to treat) komu fram 939 áföll hjá klópidógrél hópnum og 1.020 áföll hjá þeim sem fengu acetýlsalicýlsýru (minnkun á hlutfallslegri áhættu (RRR) um 8,7%, [95% CI: 0,2 til 16,4];  $p=0,045$ ) sem samsvarar, 10 [CI: 0 til 20] fleiri sjúklingar þar sem komið er í veg fyrir nýtt blóðþurrðar áfall fyrir hverja 1.000 sjúklinga sem meðhöndlaðir eru í 2 ár. Greining á heildardánartíðni, sem síðari endapunkti sýndi ekki marktækan mun á milli klópidógréls (5,8%) og acetýlsalicýlsýru (6,0%).

Við greiningu undirhóps með því að skilgreina sjúkdómsástand (hjartadrep, heilablóðþurrð og sjúkdómur í útlægum slagæðum) virtist ávinningurinn vera mestur (marktækur munur næst við  $p=0,003$ ) hjá sjúklingum sem tóku þátt vegna sjúkdóma í útlægum slagæðum (sérstaklega þeim sem einnig höfðu sögu um hjartadrep) (minnkun á hlutfallslegri áhættu=23,7%; CI: 8,9 til 36,2) og minni (ómarktækt borið saman við acetýlsalicýlsýru) hjá sjúklingum sem fengu heilaáföll (minnkun á hlutfallslegri áhættu=7,3%; CI: - 5,7 til 18,7; [ $p=0,258$ ]). Hjá sjúklingum sem þátt tóku í rannsókninni eingöngu vegna nýlegs hjartadreps var klópidógrél tölulega lakara, en þó var ekki marktækur munur miðað við acetýlsalicýlsýru (minnkun á hlutfallslegri áhættu=-4,0%; CI: -22,5 til 11,7; [ $p=0,639$ ]). Að auki benti greining á undirhópi eftir aldri til þess að ávinningur klópidógréls hjá sjúklingum yfir 75 ára aldri væri minni en fram kom hjá sjúklingum  $\leq 75$  ára aldri.

Vegna þess að CAPRIE rannsóknin var ekki gerð til þess að meta árangur innan einstakra undirhópa, er ekki ljóst hvort munur á minnkun hlutfallslegrar áhættu þar er raunverulegur eða afleiðing tilviljana.

#### *Brátt kransæðaheilkenni*

CURE rannsóknin tók til 12.562 sjúklinga sem höfðu brátt kransæðaheilkenni án ST-hækkunar (hvikul hjartaöng eða hjartadrep án Q-takka-myndunar) og höfðu fengið brjóstverki eða einkenni sem einkenna blóðþurrð innan 24 klst. Sjúklingar þurftu að vera með annaðhvort breytingar á hjartalínuriti sem samræmdust nýrri blóðþurrð eða hækkuð hjartaensím eða trópónín I eða T sem voru a.m.k. tvisvar sinnum hærra en eðlileg efri mörk. Sjúklingar fengu handahófskennt klópidógrél (300 mg hleðsluskammt fylgt eftir með 75 mg/dag,  $N=6.259$ ) eða lyfleysu ( $N=6.303$ ), bæði gefin samtímis acetýlsalicýlsýru (75-325 mg einu sinni á dag) og aðra hefðbundna meðferð. Sjúklingar voru meðhöndlaðir í allt að eitt ár. Í CURE fengu 823 (6,6%) sjúklingar samhliða meðferð með GPIIb/IIIa viðtakahemli. Yfir 90% sjúklinga fengu heparín og hlutfallsleg blæðingartíðni klópidógréls og lyfleysu breyttist ekki marktækt við samhliða heparínmeðferð.

Fjöldi sjúklinga sem fengu fyrsta endapunkt [dauðsfall vegna hjarta- og æðakerfis, hjartadrep eða heilablóðfall] var 582 (9,3%) í klópidógrél meðferðarhópnum og 719 (11,4%) í lyfleysuhópnum, 20% hlutfallsleg áhættulækkun (95% CI 10%-28%;  $p=0,00009$ ) fyrir klópidógrél meðhöndlaða hópinn (17% hlutfallsleg áhættulækkun hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með varúð, 29% þegar þeir gengust undir kransæðavíkkun (PTCA) með eða án stoðnetsgræðslu og 10% þegar þeir gengust undir kransæðarhjáveituaðgerð (CABG)). Komið var í veg fyrir ný hjarta- og æðakerfisáföll (fyrsta endapunktur) með hlutfallslegri áhættulækkun upp á 22% (CI: 8,6, 33,4), 32% (CI: 12,8, 46,4), 4% (CI: - 26,9, 26,7), 6% (CI: -33,5, 34,3) og 14% (CI: -31,6, 44,2), yfir 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 og 9-12 mánaða rannsóknartímabil, í þessari röð. Lengra meðferðartímabil en 3 mánuðir jók ekki enn frekar ávinning klópidógréls + acetýlsalicýlsýruhópsins, en hættan á blæðingum var enn til staðar (sjá kafla 4.4).

Notkun klópidógreis í CURE rannsókninni fylgdi minni þörf fyrir segaleysandi meðferð (RRR = 43,3%; CI: 24,3%, 57,5%) og GPIIb/IIIa hemla (RRR = 18,2%; CI: 6,5%, 28,3%).

Fjöldi sjúklinga sem fengu samsetta endapunktinn (dauðsfall vegna hjarta- og æðakerfis, hjartadrep, heilablóðfall eða endurtekna blóðþurrð) var 1.035 (16,5%) í klópidógrei meðferðarhópnum og 1.187 (18,8%) í lyfleysuhópnum, 14% hlutfallsleg áhættulækkun (95% CI af 6%-21%;  $p=0,0005$ ) fyrir klópidógrei meðhöndlaða hópinn. Þessi ávinningur fólst aðallega í tölfræðilega marktækri lækkun á tíðni hjartadreps [287 (4,6%) í klópidógrei meðhöndlaða hópnum og 363 (5,8%) í hópnum sem meðhöndlaður var með lyfleysu]. Það voru engin sjáanleg áhrif á tíðni endurinnlagnar á sjúkrahús vegna hvikullar hjartaangar.

Niðurstöðurnar sem fengust úr þýði með mismunandi einkenni (t.d. hvikula hjartaöng eða hjartadrep án Q-takka-myndunar, lág til há áhættugildi, sykursýki, þörf fyrir æðaaðgerð, aldur, kyn, o.s.frv.) voru í samræmi við niðurstöður frumgreininga. Sérstaklega er vert að benda á að í *post-hoc* greiningu á 2.172 sjúklingum (17% af heildar CURE þýðinu), sem gengust undir stoðnetsísetningu (Stent-CURE), leiddu gögnin í ljós að klópidógrei, samanborið við lyfleysu, sýndi marktæka minnkun á hlutfallslegri áhættu um 26,2% klópidógrei í hag fyrir samsetta endapunktinn (co-primary endpoint - dauðsfall vegna hjarta- og æðakerfis, hjartadrep, heilablóðfall) og einnig marktæka minnkun á hlutfallslegri áhættu um 23,9% fyrir annan samsetta endapunktinn (second co-primary endpoint - dauðsfall vegna hjarta- og æðakerfis, hjartadrep, heilablóðfall eða endurtekna blóðþurrð). Auk þess sem mat á öryggi klópidógreis hjá þessum undirhópi sjúklinga gaf niðurstöður í samræmi við heildarniðurstöður rannsóknarinnar.

Ávinningurinn sem sást með klópidógrei var óháður öðrum bráðum og langtíma hjarta- og æðakerfismeðferðum (svo sem heparíni/heparíni með lágum sameindarþunga, GPIIb/IIIa hemlum, fitulækkandi lyfjum, beta-blokkum og ACE-hemlum). Virkni klópidógreis sást óháð skammti acetýlsalicýlsýru (75-325 mg einu sinni á sólarhring).

#### Hjartadrep með ST-hækkun

Öryggi og virkni klópidógreis hafa verið metin með tveimur slembiröðuðum, tvíblindum samanburðarrannsóknum með lyfleysu hjá sjúklingum með brátt hjartadrep með ST-hækkun: CLARITY, framsýnni greiningu á undirhópum CLARITY (CLARITY PCI) og COMMIT.

CLARITY rannsóknin náði til 3.491 sjúklinga, sem ráðgert var að setja í segaleysandi lyfjameðferð innan 12 klst. eftir að brátt hjartadrep með ST-hækkun kom fram. Sjúklingarnir fengu annað hvort klópidógrei (300 mg hleðsluskammt og síðan 75 mg á sólarhring,  $n=1752$ ) eða lyfleysu ( $n=1739$ ), hvoru tveggja samhliða acetýlsalicýlsýru (150 til 325 mg hleðsluskammt og síðan 75 til 162 mg á sólarhring), segaleysandi lyfi og heparíni þegar það átti við. Fylgst var með sjúklingunum í 30 daga. Fyrsti endapunktur var þegar slagæðastífla kom fram á æðamynd fyrir útskrift eða dauði eða endurtekið hjartadrep fyrir kransæðamyndatöku. Fyrsti endapunktur hjá sjúklingum sem fóru ekki í æðamyndatöku, var dauði eða endurtekið hjartadrep innan 8 daga eða áður en sjúklingur útskrifaðist af sjúkrahúsi. 19,7% sjúklingaþýðisins voru konur og 29,9% sjúklinganna voru  $\geq 65$  ára. Alls fengu 99,7% sjúklinganna meðferð með segaleysandi lyfjum (68,7% fibrín sértæk, 31,1% fibrín ósértæk), 89,5% heparín, 78,7% beta-blokka, 54,7% ACE hemla og 63% statin.

Fimmtán prósent (15,0%) sjúklinganna í klópidógrei hópnum og 21,7% í lyfleysuhópnum náðu fyrsta endapunkti, sem gefur til kynna 6,7% heildarfækkun og 36% minni líkur klópidógrei í vil (95% CI: 24-47%;  $p<0,001$ ) aðallega tengt fækkun stífla í slagæðum. Þessi jákvæðu áhrif voru þau sömu innan allra fyrirfram skilgreindra undirflokka sjúklinga án tillits til aldurs eða kyns, staðsetningu hjartadreps og tegund segaleysandi lyfs eða heparíns sem notað var.

**CLARITY PCI** greiningin á undirhópum náði til 1.863 sjúklinga með hjartadrep með ST-hækkun sem gengust undir kransæðavíkkun. Hjá sjúklingum sem fengu 300 mg hleðsluskammt af klópidógrei ( $n=933$ ) kom fram marktæk lækkun á nýgengi dauðsfalla af völdum hjarta- og æðasjúkdóma, hjartadreps eða heilablóðfalls eftir kransæðavíkkun samanborið við þá sem fengu lyfleysu ( $n=930$ ) (3,6% sem fengu formeðferð með klópidógrei samanborið við 6,2% sem fengu lyfleysu, OR: 0,54;

95% CI: 0,35-0,85;  $p=0,008$ ). Hjá sjúklingum sem fengu 300 mg hleðsluskammt af klópidógreli kom fram marktæk lækkun á nýgengi dauðsfalla af völdum hjarta- og æðasjúkdóma, hjartadreps eða heilablóðfalls á 30 daga tímabili eftir kransæðavíkkun samanborið við þá sem fengu lyfleysu (7,5% sem fengu formeðferð með klópidógreli samanborið við 12,0% sem fengu lyfleysu, OR: 0,59; 95% CI: 0,43-0,81;  $p=0,001$ ). Þegar þessi samsetti endapunktur var metinn hjá heildarþýði CLARITY rannsóknarinnar reyndist hann hins vegar ekki vera tölfræðilega marktækur sem aukaendapunktur. Enginn marktækur munur kom fram á tíðni meiriháttar eða minniháttar blæðingar milli meðferðanna tveggja (2,0% sem fengu formeðferð með klópidógreli samanborið við 1,9% sem fengu lyfleysu,  $p>0,99$ ). Niðurstöður þessarar greiningar styðja snemmbæra notkun hleðsluskammts af klópidógreli við hjartadrep með ST-hækkun og hefðbundna notkun klópidógrels sem formeðferðar hjá sjúklingum sem gangast undir kransæðavíkkun.

COMMIT rannsóknin, sem hönnuð var í 2x2 þáttasnið (factorial design) náði til 45.852 sjúklinga sem komu innan 24 klst. frá því einkenni um hjartadrep komu fram og hjartarafrit staðfesti óeðlilega starfsemi (t.d. ST-hækkun, ST-lækkun eða vinstra greinrof). Sjúklingum var gefið klópidógreli (75 mg/sólarhring,  $n=22.961$ ) eða lyfleysa ( $n=22.891$ ), samhliða acetylsalicylsýru (162 mg/sólarhring) í 28 daga eða þar til þeir voru útskrifaðir af sjúkrahúsi. Samsettir endapunktur voru dauði af hvaða orsök sem er og endurtekið hjartadrep, heilablóðfall eða dauði. 27,8% sjúklingaþýðisins voru konur, 58,4% sjúklinga voru  $\geq 60$  ára (26%  $\geq 70$  ára) og 54,5% sjúklinga fengu meðferð með fibrínleysa.

Klópidógreli lækkaði marktækt hlutfallslega áhættu á dauða af hvaða völdum sem er um 7% ( $p=0,029$ ) og hlutfallslega áhættuna á endurteknu hjartadrep, heilablóðfalli eða dauða um 9% ( $p=0,002$ ), sem gefur til kynna raunminnkun um 0,5% og 0,9% talið í sömu röð. Þessi jákvæðu áhrif voru þau sömu án tillits til aldurs, kyns eða meðferðar með eða án fibrínleysandi lyfjum og kom fram innan 24 klst.

#### 600 mg hleðsluskammtur af klópidógreli hjá sjúklingum með brátt kransæðaheilkenni sem gangast undir kransæðavíkkun

**CURRENT-OASIS-7** (*Notkun ákjósanlegustu skammta af klópidógreli og aspiríni til að draga úr endurkomu tilvika – Sjöunda tilraun til að meta aðferðir gegn blóðþurrðarheilkenni*)

Í þessari slembuðu rannsókn með þáttasniði tóku þátt 25.086 einstaklingar með brátt kransæðaheilkenni sem áttu að fara snemma í kransæðavíkkun. Sjúklingum var slembiraðað til að fá ýmist tvöfaldan skammt (600 mg á degi 1, fylgt eftir með 150 mg á dögum 2–7 og síðan 75 mg á sólarhring) eða hefðbundinn skammt (300 mg á degi 1 og síðan 75 mg á sólarhring) af klópidógreli og ýmist stóran (300–325 mg á sólarhring) eða lítinn skammt (75–100 mg á sólarhring) af acetylsalicylsýru. Sjúklingarnir 24.835 með brátt kransæðaheilkenni sem tóku þátt gengust undir kransæðamyndatöku og 17.263 fóru í kransæðavíkkun. Hjá sjúklingunum 17.263 sem fóru í kransæðavíkkun dró tvöfaldur skammtur af klópidógreli úr tíðni aðalendapunkts (3,9% samanborið við 4,5% aðlagð áhættuhlutfall= 0,86; 95% CI 0,74-0,99;  $p=0,039$ ) og dró verulega úr segamyndun í stoðneti (1,6% samanborið við 2,3%, áhættuhlutfall: 0,68; 95% CI: 0,55-0,85;  $p=0,001$ ), samanborið við hefðbundinn skammt. Meiriháttar blæðing var algengari eftir tvöfaldan skammt en eftir hefðbundinn skammt af klópidógreli (1,6% samanborið við 1,1%, áhættuhlutfall=1,41; 95% CI 1,09-1,83,  $p=0,009$ ). Í þessari rannsókn var sýnt fram á viðvarandi verkun 600 mg hleðsluskammts af klópidógreli hjá sjúklingum á aldrinum  $\geq 75$  ára og hjá sjúklingum á aldrinum  $<75$  ára.

**ARMYDA-6 MI** (*Blóðflöguhemjandi meðferð til að draga úr skaða á hjartavöðva við þræðingu - Hjartadrep*)

Í þessari slembuðu, framsýnu, alþjóðlegu og fjölsetra rannsókn var mat lagt á formeðferð með 600 mg hleðsluskammti af klópidógreli samanborið við 300 mg þegar um var að ræða bráða kransæðavíkkun hjá sjúklingum með hjartadrep með ST-hækkun. Sjúklingar fengu 600 mg hleðsluskammt ( $n=103$ ) eða 300 mg ( $n=98$ ) hleðsluskammt af klópidógreli áður en kransæðavíkkun var framkvæmd og síðan var þeim ávísað 75 mg/sólarhring frá því daginn eftir kransæðavíkkun og í allt að 1 ár. Hjá sjúklingum sem fengu 600 mg hleðsluskammt af klópidógreli dró verulega úr stærð hjartadreps samanborið við þá sem fengu 300 mg hleðsluskammt. Segasundrun var sjaldgæfari þegar um var að ræða hjartadrep með flæði af stigi  $<3$  eftir kransæðavíkkun með 600 mg hleðsluskammti (5,8% samanborið við 16,3%,  $p=0,031$ ), tæmingarlutfall var betra við útskrift af sjúkrahúsi (52,1  $\pm$  9,5% samanborið við 48,8  $\pm$  11,3%,  $p=0,026$ ) og vart varð við færri meiriháttar aukaverkanir í hjarta og æðum (5,8% samanborið

við 15%,  $p=0,049$ ) eftir 30 daga. Ekki varð vart við aukna blæðingu eða fylgikvilla á skurðarsvæði (aukaendapunktur á degi 30).

### **HORIZONS-AMI** (*Samhæfing útkomu hvað varðar enduræðunaraðgerð og stoðnet eftir brátt hjartadrep*)

Þessi rannsókn með post-hoc greiningu var framkvæmd til að meta hvort 600 mg hleðsluskammtur af klópidógreli veitti hraðari og meiri hemlun á blóðflöguvirkjun. Í greiningunni var mat lagt á áhrif 600 mg hleðsluskammts samanborið við 300 mg á klíniska útkomu eftir 30 daga hjá 3311 sjúklingum úr meginrannsókninni ( $n=1153$ ; hópur sem fékk 300 mg hleðsluskammt;  $n=2158$ ; hópur sem fékk 600 mg hleðsluskammt) fyrir hjartaþræðingu sem fylgt var eftir með skammti sem nam 75 mg/sólarhring í  $\geq 6$  mánuði eftir útskrift af sjúkrahúsi. Niðurstöðurnar leiddu í ljós að eftir 30 daga var tíðni án aðlögunar mun lægri hvað varðar dauðsföll (1,9% samanborið við 3,1%,  $p=0,03$ ), endurdrep (1,3% samanborið við 2,3%,  $p=0,02$ ) og staðfesta eða líklega segamyndun í stoðneti (1,7% samanborið við 2,8%,  $p=0,04$ ) með 600 mg hleðsluskammtinum, án hærri tíðni blæðinga. Við fjölbreytugreiningu var 600 mg hleðsluskammtur óháð breyta hvað varðar lægri tíðni meiriháttar aukaverkana í hjarta eftir 30 daga (Áhættuhlutfall: 0,72 [95% CI: 0,53–0,98],  $p=0,04$ ). Tíðni meiriháttar blæðingar (án tengingar við kransæðahjáveituaðgerð) var 6,1% hjá hópnum sem fékk 600 mg hleðsluskammt og 9,4% hjá hópnum sem fékk 300 mg hleðsluskammt ( $p=0,0005$ ). Tíðni minniháttar blæðingar var 11,3% hjá hópnum sem fékk 600 mg hleðsluskammt og 13,8% hjá hópnum sem fékk 300 mg hleðsluskammt ( $p=0,03$ ).

### Langtíma (12 mánaða) meðferð með klópidógreli hjá sjúklingum með hjartadrep með ST-hækkun eftir kransæðavíkkun

#### **CREDO** (*Klópidógreli til að draga úr aukaverkunum meðan á athugun stendur*)

Þessi slembaða, tvíblinda rannsókn með samanburði við lyfleysu var framkvæmd í Bandaríkjunum og Kanada til að meta ávinning af langtíma (12 mánaða) meðferð með klópidógreli eftir kransæðavíkkun. 2.116 sjúklingum var slembiraðað til að fá 300 mg hleðsluskammt af klópidógreli ( $n=1.053$ ) eða lyfleysu ( $n=1.063$ ) 3 til 24 klst. fyrir kransæðavíkkun. Allir sjúklingar fengu einnig 325 mg af aspirín. Eftir það fengu allir sjúklingar 75 mg/sólarhring af klópidógreli til og með degi 28 í báðum hópnum. Frá degi 29 fengu sjúklingar í klópidógreli hópnum 75 mg/sólarhring af klópidógreli og sjúklingar í samanburðarhópnum fengu lyfleysu, að 12 mánuðum. Báðir hópar fengu acetýlsalicýlsýru meðan á rannsókninni stóð (81 til 325 mg/sólarhring). Eftir 1 ár kom fram marktæk lækun á samsettri hættu á dauðsfalli, hjartadrepum eða heilablóðfalli með klópidógreli (26,9% hlutfallsleg lækun, 95% CI: 3,9%-44,4%;  $p=0,02$ ; heildarlækun 3%) samanborið við lyfleysu. Engin marktæk aukning kom fram á tíðni meiriháttar blæðingar (8,8% með klópidógreli samanborið við 6,7% með lyfleysu,  $p=0,07$ ) eða minniháttar blæðingar (5,3% með klópidógreli samanborið við 5,6% með lyfleysu,  $p=0,84$ ) eftir 1 ár. Helstu niðurstöður rannsóknarinnar eru þær að ef notkun klópidógrels og acetýlsalicýlsýru er haldið áfram í a.m.k. 1 ár dregur það á tölfræðilega og klínískt marktækan hátt úr stærri tilvikum segareks.

#### **EXCELLENT** (*Verkun Xience/Promus samanborið við Cypher til að draga úr síðkominni þrengingu eftir stoðnetssetningu*)

Þessi framsýna og slembaða opna rannsókn var framkvæmd í Kóreu til að meta hvort 6 mánaða meðferð með tveimur blóðflöguhemjandi lyfjum (DAPT) sýndi lakari verkun en 12 mánaða meðferð með DAPT eftir ísetningu lyflosandi stoðneta. Í rannsókninni tóku þátt 1.443 sjúklingar sem gengust undir ísetningu og var slembiraðað til að fá 6 mánaða meðferð með DAPT (100–200 mg/sólarhring af acetýlsalicýlsýru auk 75 mg/sólarhring af klópidógreli í 6 mánuði og síðan acetýlsalicýlsýru eingöngu í allt að 12 mánuði) eða 12 mánaða meðferð með DAPT (100–200 mg/sólarhring af acetýlsalicýlsýru auk 75 mg/sólarhring af klópidógreli í 12 mánuði). Ekki varð vart við marktækan mun á nýgengi bilunar í viðkomandi æð (samsetning hjartadaða, hjartadreps eða enduræðunaraðgerðar í viðkomandi æð), sem var aðalendapunkturinn, hjá hópnum sem fengu 6 mánaða og 12 mánaða meðferð með DAPT (áhættuhlutfall: 1,14; 95% CI: 0,70-1,86;  $p=0,60$ ). Rannsóknin sýndi heldur ekki neinn marktækan mun hvað varðar öryggisendapunkt (samsetning dauðsfalls, hjartadreps, heilablóðfalls, segamyndunar í stoðneti eða meiriháttar blæðingar við storkusundrun í tengslum við hjartadrep) hjá hópnum sem fengu 6 mánaða og 12 mánaða meðferð með DAPT (áhættuhlutfall: 1,15; 95% CI: 0,64-2,06;  $p=0,64$ ). Helstu niðurstöður rannsóknarinnar voru þær að 6 mánaða meðferð með DAPT reyndist ekki lakari en 12 mánaða meðferð með DAPT hvað varðar hættu á bilun í viðkomandi æð.



Meðferð með minna öflugum (de-escalated) P2Y<sub>12</sub> hemli við bráðu kransæðaheilkenni  
Skipti úr öflugari P2Y<sub>12</sub> viðtakahemli í klópídógrei ásamt aspiríni eftir bráðafasa bráðs kransæðaheilkennis (ACS) voru metin í tveimur slembuðum rannsóknum styrktum af rannsakanda – TOPIC og TROPICAL-ACS – ásamt klínískum niðurstöðum.

Klínískur ávinningur sem kom fram í lykilrannsóknum með ticagrelor og prasugreli sem eru öflugari P2Y<sub>12</sub> hemlar tengist marktækri lækkun endurtekinnna blóðþurrðartilvika (þ.m.t. bráðum og meðalbráðum blóðtappa í æðastoðneti, hjartadrepi og bráðum enduræðunaraðgerðum). Enda þótt samræmi væri á ávinningi varðandi blóðþurrð allt fyrsta árið varð frekari minnkun endurtekinnna blóðþurrðartilvika eftir brátt kransæðaheilkenni fyrstu dagana eftir að meðferð hófst. Aftur á móti sýndi eftirágreiningar tölfræðilega marktæka aukningu á blæðingarhættu með öflugari P2Y<sub>12</sub> hemlunum aðallega í viðhaldsfasanum fyrstu mánuðina eftir brátt kransæðaheilkenni. TOPIC og TROPICAL-ACS rannsóknirnar voru gerðar til þess að kanna hvernig mætti draga úr blæðingu ásamt því að viðhalda verkun.

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

Þessi slembaða, opna rannsókn sem tók til sjúklinga með brátt kransæðaheilkenni sem þurfa að gangast undir kransæðavíkkun (PCI). Sjúklingar sem fengu aspirín og öflugari P2Y<sub>12</sub> hemla og voru án aukaverkana eftir einn mánuð voru látnir skipta yfir í fasta skammtasamsetningu af aspiríni ásamt klópídógreli (de-escalated) DAPT (dual antiplatelet therapy) eða halda áfram fyrri lyfjameðferð (óbreytt DAPT).

Greining var gerð hjá alls 645 af 646 sjúklingum með hjartadrep með ST-hækkun (STEMI) eða hjartadrep án ST-hækkunar (NSTEMI) eða hvikula hjartaöng ((de-escalated) DAPT (n=322); óbreytt DAPT (n=323)). Eftirfylgni var með 316 sjúklingum í eitt ár (98,1%) hjá (de-escalated) DAPT hópnum og 318 sjúklingum (98,5%) sem fengu óbreytt DAPT. Miðgildi eftirfylgni fyrir báða hópana var 359 dagar. Eiginleikar hópanna tveggja sem voru rannsakaðir voru svipaðir.

Aðalniðurstöður voru dauðsföll af völdum hjarta- og æðasjúkdóma, slag, bráð enduræðunaraðgerð og BARC (Bleeding Academic Research Consortium) blæðing  $\geq 2$  einu ári eftir brátt kransæðaheilkenni sem komu fram hjá 43 sjúklingum (13,4%) hjá (de-escalated) DAPT hópnum og hjá 85 sjúklingum (26,3%) sem fengu óbreytt DAPT ( $p < 0,01$ ). Þessi tölfræðilega marktæki munur var aðallega vegna færri blæðingartilvika, ekki var greint frá mun á blóðþurrðarendapunktum ( $p = 0,36$ ) en BARC  $\geq 2$  blæðing kom sjaldnar fram hjá (de-escalated) DAPT hópnum (4,0%) á móti 14,9% hjá þeim sem fengu óbreytt DAPT ( $p < 0,01$ ). Blæðingartilvik skilgreind sem öll BARC sem kom fram hjá 30 sjúklingum (9,3%) hjá (de-escalated) DAPT hópnum og hjá 76 sjúklingum (23,5%) sem fengu óbreytt DAPT ( $p < 0,01$ ).

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

Þessi slembaða, opna rannsókn tók til 2.610 sjúklinga jákvæðra m.t.t. lífmerkja (biomarkers) bráðs kransæðaheilkennis eftir vel heppnaða kransæðavíkkun. Sjúklingum var slembiraðað og fengu annaðhvort prasugrel 5 eða 10 mg/sólarhring (daga 0-14) (n=1.306) eða prasugrel 5 eða 10 mg/sólarhring (daga 0-7) og fengu síðan minna öflugan hemilinn klópídógrei 75 mg/sólarhring (daga 8-14) (n=1.304) ásamt acetylsalicylsýru ( $< 100$  mg/sólarhring). Á fjórtánda degi var gert próf á starfsemi blóðflagna. Þeir sjúklingar sem fengu eingöngu prasugrel héldu áfram á prasugreli í 11,5 mánuði.

Sjúklingar sem fengu minna öflugan hemil gengust undir prófun á hávirkni blóðflögum (high on-treatment platelet reactivity. HPR). Ef HPR var  $\geq 46$  einingar var sjúklingnum aftur látinn fá prasugrel 5 eða 10 mg/sólarhring í 11,5 mánuði; ef HPR var  $< 46$  einingar hélt sjúklingurinn áfram á klópídógrei 75 mg/sólarhring í 11,5 mánuði. Í hópnum sem fékk minna öflugan hemil og fylgst var með voru því sjúklingar annaðhvort á prasugreli (40%) eða klópídógrei (60%). Allir sjúklingarnir héldu áfram að fá aspirín og var fylgt eftir í eitt ár.

Aðalendapunkturinum (sameinuð tíðni dauðsfalla af völdum hjarta- og æðasjúkdóma, hjartadreps, slags og BARC blæðinga stig  $\geq 2$  eftir 12 mánuði) var náð og sýndi að áhrifin voru ekki lakari. Tilvik komu fram hjá 95 sjúklingum (7%) í hópnum sem fékk minna öflugan hemil og 118 sjúklingum (9%) í viðmiðunarhópnum (p ekki lakara=0,0004). Hjá þeim sem fengu minna öflugan hemil varð ekki aukning á sameinaðri hættu á blóðþurrðartilvikum (2,5% hjá þeim sem fengu minna öflugan hemil á móti 3,2% í viðmiðunarhópnum; p ekki lakara =0,0115) og ekki heldur varðandi lykilaukaendapunkturinn fyrir BARC blæðingu  $\geq 2$  ((5%) hjá þeim sem fengu minna öflugan hemil á móti 6% hjá viðmiðunarhópnum (p=0,23)). Heildartíðni allra blæðingartilvika (BARC flokkur 1 til 5) var 9% (114 tilvik) hjá hópnum sem fékk minna öflugan hemil á móti 11% (137 tilvik) í viðmiðunarhópnum (p=0,14).

#### Tveggja lyfja meðferð með blóðflöguhemjandi lyfjum (DAPT) við bráðri minniháttar heilablóðþurrð eða miðlungsmikilli/mikilli hættu á skammvinnu blóðþurrðarkasti í heila

DAPT ásamt klópídógreli og acetylsalicylsýru sem fyrirbyggjandi meðferð við heilaslagi í kjölfarið á bráðri minniháttar heilablóðþurrð eða miðlungsmikilli/mikilli hættu á skammvinnu blóðþurrðarkasti í heila hefur verið metin í tveimur slembuðum rannsóknum styrktum af rannsakanda – CHANCE og POINT – ásamt klínískum niðurstöðum um öryggi og verkun.

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

Þessi slembaða, tvíblinda, fjölsetra klíníska samanburðarrannsókn með lyfleysu tók til 5.170 kínverskra sjúklinga með brátt skammvinnt blóðþurrðarkast í heila (ABCD2  $\geq 4$  stig) eða brátt minniháttar heilaslag (NIHSS  $\leq 3$  stig). Sjúklingar í báðum hópum fengu acetylsalicylsýru opið (open-label) á degi 1 (þar sem skammtar voru á bilinu 75 til 300 mg samkvæmt ákvörðun læknis sem sá um meðferðina). Sjúklingum sem var slembiraðað í klópídógreli–acetylsalicylsýru hópinn fengu 300 mg hleðsluskammt af klópídógreli á degi 1, fylgt eftir með 75 mg skammti af klópídógreli á dag á degi 2 til 90 og 75 mg skammt af acetylsalicylsýru á dag á degi 2 til 21. Sjúklingum sem var slembiraðað í acetylsalicylsýru hópinn fengu lyfleysuútgáfu af klópídógreli á degi 1 til 90 og 75 mg skammt af acetylsalicylsýru á dag á degi 2 til 90.

Meginniðurstaða verkunar voru öll ný tilfelli heilaslags (blóðþurrðar- og blæðingaslag) fyrstu 90 dagana eftir bráða minniháttar heilablóðþurrð eða mikla hættu á skammvinnu blóðþurrðarkasti í heila. Þetta kom fyrir hjá 212 sjúklingum (8,2%) í klópídógreli–acetylsalicylsýru hópnum samanborið við 303 sjúklinga (11,7%) í hópnum sem fékk acetylsalicylsýru (áhættuhlutfall, 0,68; 95% öryggisbil [CI], 0,57 til 0,81;  $P < 0,001$ ). Heilablóðþurrð kom fram hjá 204 sjúklingum (7,9%) í klópídógreli–acetylsalicylsýru hópnum samanborið við 295 (11,4%) í hópnum sem fékk acetylsalicylsýru (áhættuhlutfall, 0,67; 95% öryggisbil, 0,56 til 0,81;  $P < 0,001$ ). Blæðingaslag kom fram hjá 8 sjúklingum í hvorum rannsóknarhóp fyrir sig (0,3% í hvorum hópi). Miðlungsmikil til alvarleg blæðing kom fram hjá sjö sjúklingum (0,3%) í klópídógreli–acetylsalicylsýru hópnum og hjá átta (0,3%) í hópnum sem fékk acetylsalicylsýru ( $P = 0,73$ ). Tíðni allra blæðinga var 2,3% í klópídógreli–acetylsalicylsýru hópnum samanborið við 1,6% í hópnum sem fékk acetylsalicylsýru (áhættuhlutfall, 1,41; 95% öryggisbil, 0,95 til 2,10;  $P = 0,09$ ).

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

Þessi slembaða, tvíblinda, fjölsetra klíníska samanburðarrannsókn með lyfleysu tók til 4.881 alþjóðlegs sjúklings með brátt skammvinnt blóðþurrðarkast í heila (ABCD2  $\geq 4$  stig) eða minniháttar heilaslag (NIHSS  $\leq 3$  stig). Allir sjúklingar í báðum hópum fengu acetylsalicylsýru opið á degi 1 til 90 (50–325 mg samkvæmt ákvörðun læknis sem sá um meðferðina). Sjúklingum sem var slembiraðað í klópídógreli hópinn fengu 600 mg hleðsluskammt af klópídógreli á degi 1, fylgt eftir með 75 mg skammti af klópídógreli á dag á degi 2 til 90. Sjúklingum sem var slembiraðað í lyfleysuhópin fengu lyfleysuútgáfu af klópídógreli á degi 1 til 90.

Meginniðurstaða verkunar voru samsettir þættir alvarlegra blóðþurrðartilvika (heilablóðþurrð, hjartadrep eða dauðsfall vegna æðablóðþurrðar) á degi 90. Þetta kom fram hjá 121 sjúklingi (5,0%) sem fengu klópídógreli ásamt acetylsalicylsýru samanborið við 160 sjúklinga (6,5%) sem fengu eingöngu acetylsalicylsýru (áhættuhlutfall, 0,75; 95% öryggisbil, 0,59 til 0,95;  $P = 0,02$ ). Aukaniðurstaða með tilliti til heilablóðþurrðar kom fram hjá 112 sjúklingum (4,6%) sem fengu

klópídógrei ásamt acetylsalicýlsýru samanborið við 155 sjúklinga (6,3%) sem fengu acetylsalicýlsýru eingöngu (áhættuhlutfall, 0,72; 95% öryggisbil, 0,56 til 0,92; P = 0,01). Meginniðurstaða varðandi öryggi vegna alvarlegrar blæðingar kom fram hjá 23 af 2.432 sjúklingum (0,9%) sem fengu klópídógrei ásamt acetylsalicýlsýru og hjá 10 af 2.449 sjúklingum (0,4%) sem fengu eingöngu acetylsalicýlsýru (áhættuhlutfall, 2,32; 95% öryggisbil, 1,10 til 4,87; P = 0,02). Væg blæðing kom fram hjá 40 sjúklingum (1,6%) sem fengu klópídógrei ásamt acetylsalicýlsýru og hjá 13 (0,5%) sem fengu eingöngu acetylsalicýlsýru (áhættuhlutfall, 3,12; 95% öryggisbil, 1,67 til 5,83; P < 0,001).

CHANCE og POINT greining með tilliti til tíma

Enginn ávinningur með tilliti til verkunar var af því að halda DAPT áfram lengur en 21 dag. Greining með tilliti til tíma var gerð á dreifingu alvarlegra blóðþurrðartilvika og alvarlegra blæðinga samkvæmt úthlutaðri meðferð til að kanna skammtímanotkun DAPT.

**Tafla 1- Dreifing alvarlegra blóðþurrðartilvika og alvarlegra blæðinga með tilliti til tíma samkvæmt úthlutaðri meðferð í CHANCE og POINT**

		Fjöldi tilvika			
Niðurstöður úr CHANCE og POINT	Úthlutað meðferð	Samtals	Vika 1	Vika 2	Vika 3
Alvarleg blóðþurrðartilvik	acetylsalicýlsýra (n=5.035)	458	330	36	21
	klópídrógel+ acetylsalicýlsýra (n=5.016)	328	217	30	14
	Mismunur	130	113	6	7
Alvarleg blæðing	acetylsalicýlsýra (n=5.035)	18	4	2	1
	klópídrógel+ acetylsalicýlsýra (n=5.016)	30	10	4	2
	Mismunur	-12	-6	-2	-1

#### Gáttatif

Sjúklingar sem voru með gáttatif og með a.m.k. einn áhættuþátt fyrir æðasjúkdómum tóku þátt í ACTIVE-W og ACTIVE-A rannsóknum sem eru aðskildar rannsóknir í ACTIVE rannsóknar-áætluninni. Samkvæmt inntökuviðmiðum voru sjúklingar skráðir í ACTIVE-W ef meðferð með K-vítamín hemlum (VKA) (eins og warfarín) kom til greina. Í ACTIVE-A rannsóknina voru skráðir sjúklingar sem ekki var hægt að gefa K-vítamín hemla vegna þess að meðferðin hentaði þeim ekki eða þeir afþökkuðu meðferð.

ACTIVE-W rannsóknin sýndi fram á að meðferð með K-vítamín hemli væri áhrifaríkari en meðferð með klópídógrei og acetylsalicýlsýru.

Í ACTIVE-A rannsókninni (N=7.554), sem var fjölsetra, slembiröðuð, tvíblind samanburðarrannsókn, var borin saman meðferð með klópídógrei 75 mg/sólarhring ásamt acetylsalicýlsýru (N=3.772) og meðferð með lyfleysu ásamt acetylsalicýlsýru (N=3.782). Ráðlagður dagsskammtur acetylsalicýlsýru var 75 til 100 mg/sólarhring. Sjúklingarnir voru meðhöndlaðir í allt að 5 ár.

Sjúklingarnir, sem voru slembivaldir í ACTIVE rannsóknina, voru með staðfest gáttatif, þ.e., annaðhvort langvinnt gáttatif eða höfðu fengið gáttatif a.m.k. tvisvar á síðustu 6 mánuðum og voru a.m.k. með einn af eftirfarandi áhættuþáttum: □75 ára eða 55 til 75 ára og annaðhvort með sykursýki sem krafðist lyfjameðferðar eða staðfesta sögu um hjartadrep eða staðfestan kransæðasjúkdóm; voru á meðferð við háþrýstingi; höfðu áður fengið heilablóðfall; skammvinnt blóðþurrðarkast (TIA) eða blóðtappa í slagæð utan miðtaugakerfis, vanstarfsemi vinstri slegils með útfalli vinstra slegils <45% eða staðfestan útlægan æðasjúkdóm. Meðalskor á mælikvarða á áhættu fyrir heilablóðfalli, CHADS<sub>2</sub>, var 2,0 (á bilinu 0-6).

Aðalskilyrði fyrir útilokun á þátttöku í rannsókninni voru staðfest greining á magasári á síðustu 6 mánuðum; saga um blæðingu innan höfuðkúpu; veruleg blóðflagnafæð (blóðflagnafjöldi  $< 50 \times 10^9/l$ ); þörf fyrir klópidógrél eða segavarnarlyf til inntöku (oral anticoagulants (OAC)); eða óþol fyrir öðru hvoru þessara tveggja efna.

Sjötíu og þrjú prósent (73%) sjúklinga sem skráðir voru í ACTIVE-A rannsóknina gátu ekki fengið K-vítamín hemla að mati læknis, voru ekki færir um að fylgja eftirlitsáætlun með INR (international normalised ratio) höfðu tilhneigingu til dettni eða höfuðáverka eða voru í sérstaklega mikilli blæðingarhættu; hjá 26% sjúklinga var ákvörðun læknis byggð á því að sjúklingur vildi ekki taka K-vítamín hemla.

Konur voru 41,8% af þýði sjúklinga. Meðalaldur var 71 ár, 41,6% sjúklinga voru  $\geq 75$  ára. Alls voru 23,0% sjúklinganna á lyfi við hjartsláttartruflunum, 52,1% á beta-blokka, 54,6% á ACE hemli og 25,4% á blóðfitulækkandi lyfi (statíni).

Fjöldi sjúklinga sem náðu fyrsta endapunkti (tími fram að fyrsta heilablóðfalli, hjartadrepri, blóðtappa í slagæð utan miðtaugakerfis eða dauða af völdum æðasjúkdóma) var 832 (22,1%) í hópnum sem fékk klópidógrél ásamt acetylsalicylsýru og 924 (24,4%) í hópnum sem fékk lyfleysu ásamt acetylsalicylsýru (hlutfallsleg áhættuminnkun var 11,1%; 95% CI af 2,4 til 19,1%;  $p=0,013$ ), aðallega vegna mikillar lækkunar á tíðni heilablóðfalls. Heilablóðfall kom fyrir hjá 296 (7,8%) sjúklingum sem fengu klópidógrél ásamt acetylsalicylsýru og 408 (10,8%) sjúklingum sem fengu lyfleysu ásamt acetylsalicylsýru (hlutfallsleg áhættuminnkun, 28,4%; 95% CI, 16,8% til 38,3%;  $p=0,00001$ ).

### Börn

Í rannsókn á stigvaxandi skömmtum hjá 86 nýburum eða ungbörnum allt að 24 mánaða aldri, sem voru í hættu á segamyndun (PICOLO), var klópidógrél metið í vaxandi skömmtum 0,01; 0,1 og 0,2 mg/kg hjá nýburum og ungbörnum og 0,15 mg/kg eingöngu hjá nýburum. Meðalhömlun við 0,2 mg/kg skammt var 49,3% (5  $\mu$ M ADP-örvuð samloðun blóðflagna) sem var sambærilegt við töku fullorðinna á klópidógrél 75 mg/sólarhring.

Í slembaðri, tvíblindri rannsókn með samhlíða hópum (CLARINET) tóku 906 börn þátt (nýburar og ungbörn) með bláma vegna meðfædds hjartasjúkdóms, sem höfðu gengist undir hjáveituaðgerð milli útæðablóðrásar og lungnablóðrásar til að draga úr einkennum (palliative surgery). Börnunum var slembiraðað til að fá 0,2 mg/kg klópidógrél ( $n=467$ ) eða lyfleysu ( $n=439$ ) til viðbótar við þá grunnmeðferð sem þau voru á, þangað til framhaldsaðgerð (second stage surgery) var gerð. Meðaltími frá hjáveituaðgerð að fyrstu gjöf rannsóknarlyfsins var 20 dagar. Um það bil 88% sjúklinganna fengu acetylsalicylsýru samhlíða (á bilinu 1 til 23 mg/kg/sólarhring). Enginn marktækur munur var milli hópanna með tilliti til samsetta aðalendapunktsins sem var andlát, blóðsegamyndun í hjáveitu eða inngrip sem tengdist hjarta áður en börnin náðu 120 daga aldri eftir atvik sem greint var sem segamyndun (89 [19,1%] í hópnum sem fékk klópidógrél og 90 [20,5%] í lyfleysuhópnum) (sjá kafla 4.2). Blæðing var algengasta aukaverkunin sem greint var frá, bæði í hópnum sem fékk klópidógrél og lyfleysuhópnum, hinsvegar var ekki marktækur munur á tíðni blæðinga milli hópanna. Í langtíma öryggiseftirfylgni rannsóknarinnar fengu 26 sjúklingar, sem ennþá höfðu hjáveitu við eins árs aldur, klópidógrél allt að 18 mánaða aldri. Ekkert nýtt kom fram varðandi öryggi meðan á þessari langtíma eftirfylgni stóð.

Í CLARINET og PICOLO rannsóknunum var notuð sérútbúin klópidógrél lausn. Í aðgengisrannsókn hjá fullorðnum var frásög helsta umbrotsefnisins í blóðrás (óvirkt) álfka mikið og aðeins hraðara fyrir sérútbúnu klópidógrél lausnina en fyrir skráðu töfluna.

## **5.2 Lyfjahvörf**

### Frásög

Eftir staka og endurtekna 75 mg skammta á sólarhring, til inntöku, frásogast klópidógrél hratt. Meðalhámarksþéttni óbreytts klópidógréls í plasma (u.þ.b. 2,2-2,5 ng/ml eftir stakan 75 mg skammt til inntöku) næst u.þ.b. 45 mínútum eftir inntöku. Frásög er a.m.k. 50% miðað við útskilnað umbrotsefna klópidógréls í þvagi.

### Dreifing

Klópídógrei og (óvirkt) aðalumbrotsefni þess bindast plasmapróteinum manna *in vitro* á afturkræfan hátt (98% og 94% hvort um sig). Bindingin er ómettanleg *in vitro* á breiðu þéttibili.

### Umbrot

Klópídógrei umbrotnar að mestu leyti í lifrinni. *In vitro* og *in vivo* umbrotnar klópídógrei eftir tveim meginumbrotaferlum: Annað ferlið er hvatað af esterösum, en það leiðir til vatnsrofs yfir í óvirka karboxýlsýruafleiðu (85% af umbrotsefnum í blóði) og hitt er hvatað af mörgum cýtókróm P450 ensímum. Klópídógrei umbrotnar fyrst í 2-oxó-klópídógrei millistigsumbrotsefni.

Áframhaldandi umbrot 2-oxó-klópídógrei millistigsumbrotsefnisins leiðir til myndunar virka umbrotsefnisins sem er tíól-afleiða af klópídógrei. *In vitro* er þessu umbrotaferli miðlað af CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 og CYP2B6. Virka tíól-umbrotsefnið, sem hefur verið einangrað *in vitro*, binst hratt og óafturkræft við viðtaka blóðflagna og hamlar því samloðun blóðflagna.

Hámarksþéttni ( $C_{max}$ ) virka umbrotsefnisins er tvöfalt hærri eftir gjöf staks 300 mg hleðsluskammts af klópídógrei en eftir gjöf 75 mg viðhaldsskammts í 4 sólarhringa. Hámarksþéttni ( $C_{max}$ ) næst um það bil 30 til 60 mínútur eftir inntöku.

### Útskilnaður

Eftir inntöku á  $^{14}\text{C}$ -merktu klópídógrei hjá mönnum voru u.þ.b. 50% skilin út í þvagi og u.þ.b. 46% í saur 120 klukkustundum eftir inntöku. Eftir stakan 75 mg skammt til inntöku hefur klópídógrei helmingunartíma sem er u.þ.b. 6 klukkustundir. Helmingunartími brotthvarfs aðalumbrotsefnisins (óvirka) var 8 klukkustundir eftir einn skammt og einnig eftir endurtekna skammta.

### Lyfjaerfðafræði

CYP2C19 stuðlar að myndun bæði virka umbrotsefnisins og millistigsumbrotsefnisins 2-oxó-klópídógreis. Lyfhrif virks umbrotsefnis klópídógreis sem og hamlandi áhrif þess á blóðflögur, skv. *ex vivo* blóðsegaprófi eru breytileg eftir CYP2C19 arfgerð.

CYP2C19\*1 samsætan svarar til fullkomlega virks umbrots, á meðan CYP2C19\*2 og CYP2C19\*3 samsætunarfara hafa ekki áhrif. CYP2C19\*2 og CYP2C19\*3 samsætunarfara eru meginuppistaðan af samsætum með skerta virkni hjá einstaklingum af hvítum kynstofni (85%) og hjá Asíubúum (99%) með léleg umbrot.

Aðrar samsætur tengdar skertu eða engum umbrotum eru sjaldgæfari m.a. CYP2C19\*4, \*5, \*6, \*7, og \*8. Hjá sjúklingi með léleg umbrot eru tvær samsætur óvirkar samkvæmt skilgreiningunni hér að ofan. Birtar tíðnitölur fyrir CYP2C19 arfgerðir sem eru með léleg umbrot eru um það bil 2% fyrir einstaklinga af hvítum kynstofni, 4% fyrir þeldökka og 14% fyrir Kínverja. Fáanleg eru próf sem ákvarða CYP2C19 arfgerð sjúklings.

Í víxlrannsókn hjá 40 heilbrigðum sjálfboðaliðum, sem skipt var í fjóra 10 manna hópa eftir virkni CYP2C19 umbrota (ofurhratt, verulegt, í meðallagi og lélegt), var lagt mat á lyfjahvörf og blóðflagnasvörun við meðferð með 300 mg af klópídógrei sem fylgt var eftir með 75 mg/sólarhring og meðferð með 600 mg sem fylgt var eftir með 150 mg/sólarhring, í 5 daga (við jafnvægi) hjá öllum þátttakendum.

Enginn verulegur munur kom fram á útsetningu fyrir virka umbrotsefninu og meðalhömlun á samloðun blóðflagna (IPA) hjá mismunandi hópum einstaklinga með ofurhratt, verulegt, í meðallagi og léleg CYP2C19 umbrot. Hjá þeim sem voru með léleg umbrot minnkaði útsetning fyrir virka umbrotsefninu um 63% -71% samanborið við einstaklinga með veruleg umbrot. Eftir meðferðina með 300 mg/75 mg skömmtunum minnkaði blóðflagnahemjandi svar hjá einstaklingum með léleg umbrot með meðalhömlun á samloðun blóðflagna (IPA 5 míkrom ADP) um 24% (24 klst.) og 37% (á degi 5) samanborið við einstaklinga með veruleg umbrot, um 39% (24 klst.) og 58% (á degi 5) og 37% (24 klst.) og 60% (á degi 5) hjá einstaklingum með í meðallagi mikil umbrot.

Eftir meðferð hjá einstaklingum með léleg umbrot sem fengu 600 mg/150 mg skammtinn var útsetning fyrir virka umbrotsefninu meiri en eftir meðferð með 300 mg/75 mg skammtinn.

Auk þess mældist hömlun á samloðun blóðflagna (IPA) 32% (24 klst.) og 61% (á degi 5), sem var herra en hjá einstaklingum með lélegt umbrot sem fengu meðferð með 300 mg/75 mg skömmtunum,

og reyndist svipuð og hjá hinum CYP2C19 umbrotahópunum, sem fengu meðferð með 300 mg/75 mg skömmtunum. Viðeigandi skammtaáætlun fyrir þennan sjúklingahóp hefur ekki verið ákvörðuð í klínískum rannsóknum.

Í samræmi við niðurstöðurnar hér að ofan sýndi safngreining sem tók til sex rannsókna með 335 einstaklingum sem voru meðhöndlaðir með klópídógreli við jafnvægi, að útsetning fyrir virka umbrotsefninu minnkaði um 28% hjá þeim sem voru með í meðallagi mikið umbrot og um 72% hjá þeim sem voru með léleg umbrot. Hins vegar minnkuðu hamlandi áhrif á blóðflögur (5 míkrom ADP) og mismunur á IPA var 5,9% og 21,4%, talið í sömu röð, samanborið við einstaklinga með veruleg umbrot.

Áhrif CYP2C19 arfgerðar á klínískar útkomur hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með klópídógreli hafa ekki verið metin í framsýnum, slembiröðuðum samanburðarrannsóknum.

Nokkrar afturvirkar greiningar hafa verið gerðar til þess að meta áhrifin hjá sjúklingum með þekkta arfgerð, sem voru meðhöndlaðir með klópídógreli: CURE (n=2.721), CHARISMA (n=2.428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1.477), og ACTIVE-A (n=601), og jafnframt á nokkrum birtum hóprannsóknum.

Í TRITON-TIMI 38 og þremur af hóprannsóknum (Collet, Sibbing, Giusti) var rannsóknarpýðið sem var annaðhvort með í meðallagi mikil umbrot eða léleg umbrot, með hærri tíðni hjarta- og æðatilfella (dauði, hjartadrep og heilablóðfall) eða segamyndunar í stoðneti heldur en sjúklingar með veruleg umbrot.

Í CHARISMA og einni hóprannsókn (Simon) sást einungis hærri tíðni hjá einstaklingum með léleg umbrot samanborið við sjúklinga með veruleg umbrot.

Í CURE, CLARITY, ACTIVE-A rannsóknunum og í einni hóprannsóknanna (Trenk), var tíðni tilvika ekki aukin miðað við umbrotavirkni.

Engin þessara greininga var nægilega stór til að hægt væri að greina mismun á niðurstöðum varðandi einstaklinga með léleg umbrot.

### Sérstakir hópar

Lyfjahlvörf virks umbrotsefnis klópídógrels eru ekki þekkt í eftirfarandi sérstökum hópum.

#### *Skert nýrnastarfsemi*

Eftir endurtekna 75 mg skammta af klópídógreli á sólarhring hjá einstaklingum með verulega nýrnasjúkdóma (kreatínín úthreinsun frá 5 til 15 ml/mín.), var hömlun á ADP-örvaðri samloðun blóðflagna minni (25%) en hjá heilbrigðum einstaklingum, hins vegar var lenging blæðingartímans svipuð og hjá heilbrigðum einstaklingum sem fengu 75 mg af klópídógreli á dag.

Auk þess var klínískt þol gott hjá öllum sjúklingum.

#### *Skert lifr starfsemi*

Eftir endurtekna 75 mg skammta á sólarhring í 10 daga hjá sjúklingum með verulega skerta lifr starfsemi var hömlun á ADP-örvaðri samloðun blóðflagna svipuð og hjá heilbrigðum einstaklingum. Meðallenging blæðingartíma var einnig svipuð í hópunum tveimur.

#### *Kynþáttur*

Algengi CYP2C19 samsætna sem leiða til í meðallagi mikils eða lítils CYP2C19 umbrots er mismunandi eftir kynþætti/þjóðerni (sjá Lyfjaerfðafræði). Takmarkaðar upplýsingar um Asíubúa eru til í birtum heimildum til að meta klínískt mikilvægi breytilegra arfgerða þessara CYP á klínískan árangur.

### **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Við aðrar rannsóknir en klínískar hjá rottum og baviönnum voru algengustu áhrifin sem fram komu breytingar á lifur. Þessi áhrif komu fram við skammta sem voru a.m.k. 25 föld sú þéttni sem kemur fram hjá mönnum sem fá klíníska skammtinn 75 mg/dag og voru afleiðing áhrifa á umbrotsensím í lifur. Engin áhrif á umbrotsensím í lifur komu fram hjá mönnum sem fengu klópidógrel í lækningalegum skömmtum.

Einnig var greint frá því að rottur og bavianar þoldu mjög stóra skammta af klópidógrel í illa í maga (magabólga, fleiður í maga og/eða uppköst).

Þegar klópidógrel var gefið músum í 78 vikur og rottum í 104 vikur greindust engin merki um krabbameinsvaldandi áhrif við skammta allt að 77 mg/kg á dag (sem er a.m.k. 25 föld sú þéttni sem fram kemur hjá mönnum sem fá klíníska skammtinn 75 mg/dag).

Klópidógrel hefur verið prófað í margvíslegum *in vitro* og *in vivo* rannsóknum á eituráhrifum á erfðaeftni og sýndi engin eituráhrif.

Klópidógrel hafði engin áhrif á frjósemi hjá karl- eða kvenkyns rottum og olli ekki vansköpun hvorki hjá rottum né kaninum. Þegar klópidógrel var gefið mjólkandi rottum olli það vægri seinkun á þroska afkvæmisins. Sérstakar lyfjahvarfarannsóknir framkvæmdar með geislamerktu klópidógrel í hafa sýnt að upphafseftni eða umbrotseftni þess eru skilin út í mjólk. Því er ekki hægt að útiloka bein áhrif (væg eitrun) eða óbein áhrif (vont bragð af mjólkinni).

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálpareftni**

*Kjarni:*

Laktósi

Örkristallaður sellulósi

Krospóvíðón, gerð A

Glýseróldííbehenat

Talkúm

*Húðun:*

Pólývínýlalkóhól

Talkúm

Makrógól 3350

Lesítín (sojaolía) (E322)

Títantvíoxíð (E171)

Rautt járnnoxíð (E172)

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

PVC/PE/PVDC-ál þynnupakkningar: 1 ár.

Ál/ál þynnupakkningar og töfluglös: 3 ár.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

PVC/PE/PVDC-ál þynnupakkningar: Geymið við lægri hita en 25°C.

Ál/ál þynnupakkningar og töfluglös: Geymið við lægri hita en 30°C.

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

PVC/PE/PVDC-ál eða ál/ál þynnupakkningar. Töfluglös (HDPE) með smelluloki (LDPE) með innsigli og þurrkefni (kísilgel).

*Pakkningastærðir:*

Þynnupakkningar: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90 og 100 töflur.  
Töfluglös: 100 töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Engin sérstök fyrirmæli.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Actavis Group PTC ehf  
Dalshraun 1  
220 Hafnarfjörður  
Sími 550 3300, actavis@actavis.is

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

IS/1/09/034/01

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 16. nóvember 2009.  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 29. janúar 2015.

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

17. nóvember 2023.

Ítarlegar upplýsingar um þetta lyf eru birtar á <http://www.serlyfjaskra.is>