

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Clopidogrel Accord 75 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDENMÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 75 mg klopidogreelia (vetysulfaattina)

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 67,6 mg laktoosia ja 7,5 mg hydrattua risiiniöljyä

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Vaaleanpunainen, pyöreä, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka kummallakaan puolella ei ole merkintöjä.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aterotromboottisten tapahtumien estäminen

Klopidogreeli on tarkoitettu

- Aikuisille potilaille, joilla on ollut sydäninfarkti (vähintään muutamia päiviä sitten, mutta alle 35 vrk sitten) tai aivoinfarkti (vähintään 7 vrk, mutta alle 6 kk sitten) tai joilla on todettu ääreisvaltimotauti.
- Aikuisille potilaille, joilla on sepelvaltimotautikohtaus:
 - akuutti sepelvaltimotautikohtaus ilman ST-nousua (epästabiili angina pectoris tai non-Q-aaltoinfarkti), myös potilailla, joille asetetaan stentti PCI-toimenpiteen jälkeen, yhdessä asetyylisalisyylihapon (ASA) kanssa.
 - akuutti ST-nousuinfarkti, yhdessä ASAn kanssa lääketieteellistä hoitoa saaneilla potilailla, joille trombolyyssihoito soveltuu.

Aterotromboottisten ja tromboembolisten tapahtumien estäminen eteisvärinässä

Klopidogreeli on tarkoitettu yhdistelmänä ASA:n kanssa aterotromboottisten ja tromboembolisten tapahtumien estämiseen mukaan lukien aivohalvauksen estämiseen niille aikuisille eteisvärinäpotilaille, joilla on vähintään yksi vaskulaaritapahtumien riskitekijä, jotka eivät voi käyttää K-vitamiiniantagonistiterapiaa (VKA) ja joiden verenvuotoriski on pieni.

Lisätietoa, ks. kohta 5.1.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

- Aikuiset ja iäkkäät potilaat

75 mg klopidogreelia kerta-annoksena kerran vuorokaudessa.

Potilaat, joilla on sepelvaltimotautikohtaus:

- Sepelvaltimotautikohtaus ilman ST-nousua (epästabiili angina pectoris tai non-Q-aaltoinfarkti): klopidogreelihoito tulee aloittaa kerta-annoksena otettavalla 300 mg aloitusannoksella, minkä jälkeen sitä jatketaan annoksella 75 mg kerran vuorokaudessa (yhdessä 75–325 mg/vrk ASA-annoksen kanssa). Suurempien ASA-annosten käyttöön liittyy vuotoriskin suurenemista, joten ASA-annoksen on suositeltavaa olla enintään 100 mg. Hoidon optimikesto ei ole selvitetty muodollisesti. Kliinisten tutkimusten tiedot tukevat käsitystä, että hoitoa tulee käyttää enintään 12 kk ajan ja että suurimmat hyödyt saavutetaan 3 kk kohdalla (ks. kohta 5.1).
- Akuutti ST-nousuinfarkti: klopidogreeli otetaan 75 mg kerta-annoksena päivittäin yhdessä ASAn ja mahdollisesti myös trombolyyttien kanssa. Hoidon aluksi otetaan 300 mg aloitusannos. Yli 75-vuotiaiden potilaiden klopidogreelihoito tulee aloittaa ilman erillistä aloitusannosta. Yhdistelmähoito tulee aloittaa mahdollisimman pian oireiden alkamisen jälkeen, ja sitä jatketaan vähintään 4 viikon ajan. Klopidogreelin ja ASAn yhdistelmän yli 4 viikkoa kestävä käyttö etuja ei ole tutkittu tässä potilasryhmässä (ks. kohta 5.1).

Klopidogreeli annetaan aikuisille eteisvärinäpotilaille 75 mg:n kerta-annoksena. ASA (75–100 mg päivässä) aloitetaan, ja hoitoa jatketaan yhdistelmänä klopidogreelin kanssa (ks. kohta 5.1).

Jos annos unohtuu:

- ja tavallisesta ottoajankohdasta on alle 12 tuntia: annos on otettava välittömästi ja seuraava annos otetaan tavalliseen aikaan.
- ja tavallisesta ottoajankohdasta on yli 12 tuntia: annos on otettava seuraavana tavallisena ottoajankohtana eikä kaksinkertaista annosta saa ottaa.

- Pediatriset potilaat

Klopidogreelia ei saa käyttää lapsille, koska tehoa ei ole pystytty osoittamaan (ks. kohta 5.1).

- Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintapotilaiden hoidosta on rajallisesti kokemusta (ks. kohta 4.4).

- Maksan vajaatoiminta

Kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavien ja mahdollisesti verenvuodoille alttiiden potilaiden hoidosta on rajallisesti kokemusta (ks. kohta 4.4).

Antotapa

Suun kautta.

Otetaan joko ruuan kanssa tai ilman ruokaa.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 2 tai 6.1 mainituille apuaineille.
- Vaikea maksan vajaatoiminta.
- Aktiivinen patologinen vuoto, esimerkiksi peptinen haavauma tai kallonsisäinen verenvuoto.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Verenvuoto ja hematologiset häiriöt

Verenvuotoriskin ja hematologisten haittojen riskin vuoksi on harkittava ripeää verenkuvan selvittämistä ja/tai muita asianmukaisia tutkimuksia, jos hoidon aikana esiintyy verenvuotoon viittaavia kliinisiä oireita (ks. kohta 4.8). Kuten muitakin trombosyyttitoimintaa estäviä lääkkeitä käytettäessä, klopidogreelin käytössä tulee noudattaa varovaisuutta, jos potilaalla on suurentunut verenvuotoriski esimerkiksi trauman, leikkauksen tai muiden sairauksien vuoksi tai jos hän käyttää ASAA, hepariinia, glykoproteiini IIb/IIIa -reseptorin salpaajia tai NSAID-tulehduskipulääkkeitä, myös COX-2-estäjiä, tai selektiivisiä serotoniinin takaisinoton estäjiä (SSRI-lääkkeitä) tai muita lääkevalmisteita, joihin liittyy verenvuotoriski, kuten pentoksifylliini (ks. kohta 4.5). Potilaita tulee seurata tarkoin verenvuodon, myös piilevän vuodon merkkien varalta etenkin ensimmäisten hoitoviikkojen aikana ja/tai invasiivisen sydäntoimenpiteen tai leikkauksen jälkeen. Klopidogreelin ja oraalisten antikoagulanttien samanaikainen käyttö ei ole suositeltavaa, sillä se saattaa suurentaa verenvuotojen intensiteettiä (ks. kohta 4.5).

Jos potilaalle suunnitellaan elektivistä leikkausta eikä trombosyyttiaggregaatiota estävää vaikutusta väliaikaisesti toivota, klopidogreelihoito tulee lopettaa viimeistään 7 vrk ennen leikkausta. Potilaita tulee kehottaa ilmoittamaan lääkäreilleen ja hammaslääkäreilleen klopidogreelin käytöstä ennen minkään kirurgisten toimenpiteiden suunnittelua ja ennen uusien lääkevalmisteiden käytön aloittamista. Klopidogreeli pidentää vuotoaika, ja sen käytössä tulee noudattaa varovaisuutta, jos potilaalla on verenvuotoalttiita muutoksia (etenkin ruoansulatuskanavan muutoksia tai silmänsisäisiä muutoksia).

Potilaille tulee kertoa, että verenvuodon tyrehtyminen saattaa kestää tavallista pidempään klopidogreelin (ja mahdollisen samanaikaisen ASA-hoidon) käytön aikana ja että heidän tulee ilmoittaa lääkärilleen kaikesta epätavallisesta verenvuodosta (epätavallinen vuotokohta tai vuodon epätavallinen kesto).

Tromboottinen trombosytopeninen purppura (TTP)

Klopidogreelin käytön jälkeen on ilmoitettu hyvin harvinaisina tapauksina tromboottista trombosytopenista purppuraa, jota on joskus esiintynyt vain lyhyen altistuksen jälkeen. Sen tyyppiä ovat trombosytopenia ja mikroangiopaattinen hemolyyttinen anemia, joiden yhteydessä esiintyy neurologisia oireita, munuaisten vajaatoimintaa tai kuumetta.

Tromboottinen trombosytopeninen purppura on potentiaalisesti kuolemaan johtava sairaus, joka vaatii nopeaa hoitoa ja mm. plasmafereesin.

Hankittu hemofilia

Hankittua hemofiliaa on raportoitu potilailla klopidogreelin käytön jälkeen. Hankitun hemofilian mahdollisuus tulee ottaa huomioon, jos potilaalla todetaan varmistettu, isoloitu

aktivoituneen osittaisen tromboplastiiniajan (aPTT) pidentymä, johon liittyy tai ei liity verenvuotoa. Potilaiden, joiden hankitun hemofilian diagnoosi on varmistettu, tulee olla erikoislääkärin hoidossa, ja klopidogreelihoito on lopetettava.

Äskettäinen akuutti aivoinfarkti

Tietojen puutteen vuoksi klopidogreelin käyttö ei ole suositeltavaa ensimmäisten 7 vrk aikana akuutin aivoinfarktin jälkeen.

Sytokromi P450 2C19 (CYP2C19)

Farmakogenetiikka: Potilailla, jotka ovat CYP2C19:n kautta heikosti metaboloivia, klopidogreelistä muodostuu suositelluilla annoksilla vähemmän klopidogreelin aktiivista metaboliittia ja sillä on vähemmän vaikutusta verihiihtaleiden toimintaan. Testejä potilaiden CYP2C19-genotyypin toteamiseksi on saatavilla.

Klopidogreeli metaboloituu aktiiviseksi metaboliitiksi osittain CYP2C19-välitteisesti, joten tämän entsyymien toimintaa estävä lääkitys voi oletettavasti pienentää klopidogreelin aktiivisen metaboliitin pitoisuuksia ja heikentää valmisteen kliinistä tehoa. Tämän yhteisvaikutuksen kliininen merkitys on epäselvä. Samanaikaista hoitoa voimakkailla tai keskivahvoilla CYP2C19-entsyymiä inhiboivilla lääkevalmisteilla ei voida suositella varovaisuuden vuoksi (ks. kohdassa 4.5 lista CYP2C19:n inhibiittoreista, ks. myös kohta 5.2).

CYP2C8:n substraattit

Varovaisuutta on noudatettava, jos potilas saa samanaikaisesti klopidogreelia ja lääkevalmisteita, jotka ovat CYP2C8:n substraatteja (ks. kohta 4.5).

Ristireaktiot tienopyridiiniiryhmässä

Potilaiden aikaisempi yliherkkyys tienopyridiineille (esim. klopidogreelille, tiklopidiinille tai prasugreelille) on tarkistettava, sillä tienopyridiinien käytön yhteydessä on ilmoitettu ristireaktioista (ks. kohta 4.8). Tienopyridiinit voivat aiheuttaa allergisia reaktioita, joiden vaikeusaste voi vaihdella lievästä vaikeaan, kuten ihottumaa, angioedeemaa tai hematologisia ristireaktioita, esim. trombosytopeniaa ja neutropeniaa. Jos potilas on aiemmin saanut allergisen ja/tai hematologisen reaktion jostakin tienopyridiinistä, hänellä voi olla suurempi riski saada sama tai jokin muu reaktio toisesta tienopyridiinistä. On suositeltavaa seurata yliherkkyyden merkkejä, jos potilaalla tiedetään olevan tienopyridiiniallergia.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintapotilaiden klopidogreelihoitosta on rajallisesti kokemusta. Tästä syystä klopidogreelin käytössä tulee noudattaa varovaisuutta näiden potilaiden kohdalla (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

Keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien ja mahdollisesti verenvuodoille alttiiden potilaiden hoidosta on rajallisesti kokemusta. Tästä syystä klopidogreelin käytössä tulee noudattaa varovaisuutta näiden potilaiden kohdalla (ks. kohta 4.2).

Apuaineet

Klopidogreelitabletti sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinaisia perinnöllisiä galaktoosi-intoleranssin ongelmia, saamelaisilla esiintyvä glukoosi-galaktoosin imeytymishäiriö, ei pidä ottaa tätä lääkevalmistetta.

Valmiste sisältää hydrattua risiiniöljyä, joka voi aiheuttaa vatsavaivoja ja ripulia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa ja muut yhteisvaikutukset

Lääkevalmisteet, joihin liittyy verenvuotoriski: Verenvuotoriski on suurentunut mahdollisen additiivisen vaikutuksen takia. Sellaisten lääkevalmisteiden samanaikainen anto, joihin liittyy verenvuotoriski, edellyttää varovaisuutta (ks. kohta 4.4).

Oraaliset antikoagulantit: klopidogreelin ja oraalisten antikoagulanttien samanaikainen käyttö ei ole suositeltavaa, sillä se saattaa suurentaa verenvuotojen intensiteettiä (ks. kohta 4.4). Vaikka klopidogreeli antaminen 75 mg/vrk ei muuttanut S-varfariinin farmakokinetiikkaa tai pitkäkestoista varfariinihoitoa saavien potilaiden INR-arvoa (International Normalised Ratio), klopidogreelin antaminen varfariinin kanssa lisää verenvuotoriskiä, koska sillä on oma vaikutuksensa hemostaasiin.

Glykoproteiini IIb/IIIa -reseptorin salpaajat: klopidogreelia on käytettävä varoen potilaille, jotka saavat glykoproteiini IIb/IIIa:n estäjiä (ks. kohta 4.4).

Asetyylisalisyylihappo (ASA): ASA ei vaikuttanut ADP-välitteisen trombosyyttiaggregaation estymiseen klopidogreelin vaikutuksesta. Klopidogreeli taas voimisti ASAn vaikutusta kollageenivälitteiseen trombosyyttiaggregaatioon. 500 mg ASA-annosten samanaikainen käyttö kahdesti vuorokaudessa yhden päivän ajan ei kuitenkaan tehostanut merkittävästi klopidogreelihoitoa aikaansaamaa vuotoajan pitenemistä. Klopidogreelin ja ASAn mahdollinen farmakodynaaminen yhteisvaikutus saattaa suurentaa verenvuotoriskiä. Näin ollen valmisteiden samanaikaisessa käytössä tulee noudattaa varovaisuutta (ks. kohta 4.4). Klopidogreeliä ja ASAa on kuitenkin käytetty samanaikaisesti enintään yhden vuoden ajan (ks. kohta 5.1).

Hepariini: terveillä henkilöillä tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa klopidogreelin käyttö ei vaatinut hepariiniannoksen muuttamista eikä vaikuttanut hepariinin veren hyytymiseen kohdistuvaan vaikutukseen. Hepariinin samanaikainen käyttö ei vaikuttanut klopidogreelin aikaansaamaan trombosyyttiaggregaation estoon. Klopidogreelin ja hepariinin mahdollinen farmakodynaaminen yhteisvaikutus saattaa suurentaa verenvuotoriskiä. Näin ollen valmisteiden samanaikaisessa käytössä tulee noudattaa varovaisuutta (ks. kohta 4.4).

Trombolyytit: klopidogreelin, fibriinispesifisten ja ei-fibriinispesifisten trombolyyttien sekä hepariinin samanaikaisen käytön turvallisuutta arvioitiin potilailla, joilla oli akuutti sydäninfarkti. Kliinisesti merkittävän verenvuodon ilmaantuvuus oli samaa luokkaa kuin tilanteissa, joissa trombolyyttejä ja hepariinia käytetään yhdessä ASAn kanssa (ks. kohta 4.8).

Ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet (NSAID-lääkkeet): terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa klopidogreelin ja naprokseenin samanaikainen käyttö lisäsi piileviä ruoansulatuskanavan verenvuotoja. Muilla NSAID-lääkkeillä tehtyjen yhteisvaikutustutkimusten puuttuessa on toistaiseksi epäselvää, suurentavatko kaikki NSAID-lääkkeet ruoansulatuskanavan verenvuoto riskiä. Näin ollen NSAID-lääkkeiden (myös COX-2-estäjien) ja klopidogreelin samanaikaisessa käytössä tulee noudattaa varovaisuutta (ks. kohta 4.4).

SSRI-lääkkeet: koska SSRI-lääkkeet vaikuttavat verihiihtaleiden aktivaatioon ja lisäävät vuotoriskiä, samanaikaisessa annossa klopidogreelin kanssa on noudatettava varovaisuutta.

Muu samanaikainen lääkitys: klopidogreeli metaboloituu aktiiviseksi metaboliitiksi osittain CYP2C19-välitteisesti, joten tämän entsyymin toimintaa estävä lääkitys voi oletettavasti pienentää klopidogreelin aktiivisen metaboliitin pitoisuuksia ja heikentää valmisteiden kliinistä tehoa. Tämän yhteisvaikutuksen kliininen merkitys on epäselvä. Samanaikaista hoitoa voimakkailla tai keskivahvoilla CYP2C19-entsyymiä inhiboivilla lääkevalmisteilla ei voida suositella varovaisuuden vuoksi (ks. kohta 4.4 ja 5.2).

Lääkevalmisteita, jotka ovat vahvoja tai keskivahvoja CYP2C19-estäjiä, ovat mm. omepratsoli ja esomepratsoli, fluvoksamiini, fluoksetiini, moklobemidi, vorikonatsoli, flukonatsoli, tiklopidiini, karbamatsepiini, ja efavirensi.

Protonipumpun estäjät (PPI):

Samaan aikaan tai 12 tuntia klopidogreeliannoksen jälkeen otettu omepratsoli 80 mg/vrk vähensi altistumista aktiiviselle metaboliitille 45 % (kyllästysannos) tai 40 % (ylläpitoannos). Vähentymiseen liittyi 39 % (kyllästysannos) ja 21 % (ylläpitoannos) heikentynyt verihutaleiden aggregaation estäminen. Esomepratsolin oletetaan aiheuttavan samanlaisen interaktion klopidogreelin kanssa.

Havainnointi- ja kliinisten tutkimusten kautta saatu tieto farmakokineettisten ja farmakodynaamisten interaktioiden kliinisestä merkityksestä merkittäviin kardiovaskulaaritapahtumiin on ollut ristiriitaista. Samanaikaista hoitoa omepratsolilla tai esomepratsolilla ei voida suositella varovaisuuden vuoksi (ks. kohta 4.4).

Pantopratsolin tai lansopratsolin käytön yhteydessä huomattu altistumisen väheneminen metaboliitille oli heikompaa.

Aktiivisen metaboliitin pitoisuus plasmassa väheni 20 % (kyllästysannos) tai 14 % (ylläpitoannos) samanaikaisen pantopratsoli 80 mg/vrk -hoidon aikana. Tähän liittyi vastaavasti keskimäärin 15 % ja 11 % heikentynyt verihutaleiden aggregaation estäminen. Nämä tulokset osoittavat, että klopidogreelia voidaan antaa samanaikaisesti pantopratsolin kanssa.

Ei ole todisteita siitä, että muut mahahappoja alentavat lääkevalmisteet, kuten H₂-salpaajat tai antasidit, häiritsisivät klopidogreelin trombosyyttieneston aktiivisuutta.

Muut lääkevalmisteet: Klopidogreelin ja muiden lääkevalmisteiden samanaikaista käyttöä on tutkittu useissa muissa kliinisissä tutkimuksissa mahdollisten farmakodynaamisten ja farmakokineettisten yhteisvaikutusten arvioimiseksi. Kliinisesti merkitseviä farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia ei havaittu, kun klopidogreeliä käytettiin samanaikaisesti atenololin, nifedipiinin tai niiden yhdistelmän kanssa. Myöskään fenobarbitaalin tai estrogeenin samanaikainen käyttö ei vaikuttanut merkitsevästi klopidogreelin farmakodynaamiseen vaikutukseen.

Klopidogreelin samanaikainen käyttö ei vaikuttanut digoksiinin eikä teofylliinin farmakokinetikkaan. Antasidit eivät vaikuta klopidogreelin imeytymiseen.

CAPRIE-tutkimuksen tulokset viittaavat siihen, että fenytoiinia ja tolbutamidia, jotka metaboloituvat CYP2C9-entsyymien kautta, voidaan käyttää turvallisesti yhdessä klopidogreelin kanssa.

Lääkevalmisteet, jotka ovat CYP2C8:n substraatteja: Klopidogreelin on osoitettu suurentavan repaglinidialtistusta terveillä vapaaehtoisilla. *In vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet repaglinidialtistuksen suurentumisen johtuvan klopidogreelin glukuronidimetaboliitin aiheuttamasta CYP2C8:n estosta. Suurentuneiden plasmapitoisuuksien takia klopidogreelin ja pääasiassa CYP2C8:n kautta metaboloituvien lääkeaineiden (esim. repaglinidi, paklitakseli) samanaikainen anto edellyttää varovaisuutta (ks. kohta 4.4).

Klopidogreelin ja tiettyjen aterotromboottista sairautta sairastavien potilaiden hoidossa yleisesti käytettävien lääkkeiden mahdollisia yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu muissa yhteisvaikutustutkimuksissa kuin niissä, jotka kuvattiin spesifisesti edellä. Klopidogreelin kliinisiin tutkimuksiin otetut potilaat käyttivät kuitenkin monia eri lääkevalmisteita, mm. diureetteja, beetasalpaajia, ACE-estäjiä, kalsiuminestäjiä, kolesterolilääkkeitä, sepevaltimoita

laajentavia lääkkeitä, diabeteslääkkeitä (mm. insuliinia), epilepsialääkkeitä ja glykoproteiini IIb/IIIa -reseptorin salpaajia. Kliinisesti merkitsevistä yhteisvaikutuksista ei saatu näyttöä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Raskausaikaisesta klopidogreelialtistuksesta ei ole kliinistä tietoa, joten klopidogreelin käyttöä raskausaikana on aiheellista välttää varmuuden vuoksi.

Eläinkokeiden perusteella ei ole saatu tietoa suorista tai epäsuorista haitallisista vaikutuksista raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen (ks. kohta 5.3).

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö klopidogreeli ihmisen rintamaitoon. Eläintutkimuksissa on havaittu klopidogreelin erittyvän maitoon. Imetys tulee varmuuden vuoksi lopettaa Clopidogrel kalvopäällysteiset tabletit -hoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

Klopidogreelin ei osoitettu muuttavan hedelmällisyyttä eläinkokeissa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Klopidogreelilla ei ole mitään tai juuri mitään vaikutusta ajokykyyn ja kykyyn käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Klopidogreelin turvallisuutta on arvioitu kliinisiin tutkimuksiin osallistuneiden yli 44 000 potilaan parissa. Yli 12 000 näistä potilaista käytti hoitoa vähintään 1 vuoden ajan. Kaiken kaikkiaan klopidogreeli 75 mg/vrk oli verrannollinen ASA-annostasoon 325 mg/vrk CAPRIE-tutkimuksessa iästä, sukupuolesta ja rodusta riippumatta. CAPRIE-, CURE-, CLARITY-, COMMIT- ja ACTIVE-A-tutkimuksissa havaitut kliinisesti relevantit haittavaikutukset kuvataan alla. Kliinisten tutkimusten kokemusten lisäksi haittavaikutuksista on ilmoitettu myös spontaanisti.

Yleisin sekä kliinisissä tutkimuksissa että valmisteen markkinoille tulon jälkeen raportoitu haittavaikutus on verenvuoto, jota ilmoitettiin lähinnä ensimmäisen hoitokuukauden aikana.

CAPRIE-tutkimuksessa verenvuotojen kokonaisilmaantuvuus oli klopidogreeli- tai ASA-hoitoa saaneilla potilailla 9,3 %. Vaikeita verenvuotoja esiintyi klopidogreeliryhmässä ja ASA-ryhmässä saman verran.

CURE-tutkimuksessa vakavat vuodot eivät lisääntyneet klopidogreelin ja ASAn yhdistelmähoidossa 7 vrk:n kuluessa ohitusleikkauksesta, jos hoito oli lopetettu yli 5 vrk ennen leikkausta. Potilailla, jotka käyttivät hoitoa ohitusleikkausta edeltävien 5 vrk aikana, vuotoprosentti oli klopidogreeli+ASA-ryhmässä 9,6 % ja lumelääke+ASA-ryhmässä taas 6,3 %.

CLARITY-tutkimuksessa verenvuotojen ilmaantuvuus oli klopidogreeli+ASA-ryhmässä yleisesti ottaen suurempi kuin lumelääke+ASA-ryhmässä. Suurten verenvuotojen ilmaantuvuus oli molemmissa ryhmissä samaa luokkaa. Tulokset olivat samaa luokkaa

kaikissa potilasryhmissä lähtötasopiirteistä ja käytetystä fibrinolyytti- tai hepariinihoidosta riippumatta.

COMMIT-tutkimuksessa muualla kuin aivoissa sijaitsevien suurten verenvuotojen ja aivoverenvuotojen kokonaisilmaantuvuus oli pieni ja samaa luokkaa molemmissa ryhmissä.

ACTIVE-A-tutkimuksessa suurten verenvuotojen määrä oli suurempi klopidogreeli+ASA-ryhmässä kuin lumelääke+ASA-ryhmässä (6,7 % vs. 4,3 %). Suuret verenvuodot olivat useimmiten kallon ulkopuolella molemmissa ryhmissä (5,3 % klopidogreeli+ASA-ryhmässä; 3,5 % lumelääke+ASA-ryhmässä), pääasiassa ruoansulatuskanavassa (3,5 % vs. 1,8 %). Kallonsisäisten verenvuotojen määrä oli suurempi klopidogreeli+ASA-ryhmässä verrattuna lumelääke+ASA-ryhmään (1,4 % vs. 0,8 %, vastaavasti). Erot kuolemaan johtavien verenvuotojen (1,1 % klopidogreeli+ASA-ryhmässä ja 0,7 % lumelääke+ASA-ryhmässä) ja aivohalvauksen, johon liittyy verenvuoto (0,8 % ja 0,6 %, vastaavasti), esiintymisessä eivät olleet tilastollisesti merkitseviä ryhmien välillä.

Haittavaikutusten luettelo

Kliinisten tutkimusten aikana havaitut tai spontaanisti ilmoitetut haittavaikutukset esitetään seuraavassa taulukossa. Yleisyysluokat on määritelty seuraavasti: yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), erittäin harvinaiset ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin elinjärjestelmäluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmäluokka	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen, tuntematon*
Veri ja imukudos		Tromsytopenia, leukopenia, eosinofilia	Neutropenia, myös vaikea neutropenia	Tromboottinen trombosytopeninen purppura (ks. kohta 4.4), aplastinen anemia, pansytopenia, agranulosytoosi, vaikea trombosytopenia, hankittu hemofilia A, granulositytopenia, anemia
Sydän				Kounisin oireyhtymä (vasospastinen allerginen angiina/allerginen sydäninfarkti) klopidogreelin aiheuttaman yliherkkyyssreaktion yhteydessä*
Immuunijärjestelmä				Seerumitauti, anafylaktoidit reaktiot, ristireaktion aiheuttama yliherkkyys, joka liittyy tienopyridiineihin (esim. tiklopidiini, prasugreeli) (ks. kohta 4.4)*
Psyykkiset häiriöt				Aistiharhat, sekavuus
Hermosto		Kallonsisäinen		Makuaistin häiriöt,

Elinjärjestelmäluokka	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen, tuntematon*
		verenvuoto (jonka ilmoitettiin joissakin tapauksissa johtaneen kuolemaan), päänsärky, parestesiat, huimaus		makuuain puute
Silmät		Silmien verenvuoto (sidekalvon, silmän, verkkokalvon verenvuoto)		
Kuulo ja tasapainoelin			Kiertohuimaus	
Verisuonisto	Verenpurkaukset			Vakava verenvuoto, leikkaushaavan verenvuoto, vaskuliitti, hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Nenäverenvuoto			Hengitysteiden verenvuoto (veriyskökset, keuhkoverenvuoto), bronkospasmi, interstitiaalinen pneumoniitti, eosinofiilinen pneumonia
Ruoansulatuselimistö	Ruoansulatuskanavan verenvuoto, ripuli, vatsakipu, dyspepsia	Maha- ja pohjukaissuolihaavaumat, gastriitti, oksentelu, pahoinvointi, ummetus, ilmavaivat	Retroperitoneaalinen verenvuoto	Ruoansulatuskanavan ja retroperitoneaalitilan verenvuodot, jotka ovat johtaneet kuolemaan, haimatulehdus, paksusuolitulehdus (mm. ulseratiivinen koliitti), suutulehdus
Maksa ja sappi				Akuutti maksan vajaatoiminta, hepatiitti, maksan toimintakokeiden poikkeavuudet
Iho ja ihonalainen kudos	Mustelmat	Ihottuma, kutina, ihoverenvuodot (purppura)		Dermatitis bullosa (toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens-Johsonin oireyhtymä, erythema multiforme, akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP)), angioedeema, lääkkeen aiheuttama yliherkkyysoireyhtymä, lääkeihottuma, johon liittyy eosinofilia ja systeemisiä oireita (DRESS), punoittava tai kesivä ihottuma, nokkosihottuma, ekseema, lichen planus
Sukupuolielimet ja rinnat			Gynekomastia	

Elinjärjestelmäluokka	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen, tuntematon*
Luusto, lihakset ja sidekudos				Tuki- ja liikuntaelimestön verenvuoto (niveltuoto), niveltulehdus, nivelkipu, lihaskipu
Munuaiset ja virtsatiet		Hematuria		Glomerulonefriitti, suurentunut veren kreatiinipitoisuus
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Pistokohdan verenvuoto			Kuume
Tutkimukset		Verenvuotoajan piteneminen, neutrofiilien pieneneminen, trombosyyttien pieneneminen		

* Klopidoogreeliin liittyvä tieto, esiintymistiheys ”tuntematon”.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Klopidoogreelin yliannos voi pidentää vuotoaika ja johtaa siten verenvuotokomplikaatioihin. Asiantuntijasta hoitoa on harkittava, jos potilaalla esiintyy verenvuotoja.

Klopidoogreelin farmakologiselle vaikutukselle ei ole löydetty vasta-ainetta. Jos pitkittynyt vuotoaika on korjattava nopeasti, klopidoogreelin vaikutukset voidaan kumota trombosyyttien siirrolla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: verihiiutaleiden aggregaation estäjät lukuun ottamatta hepariinia, ATC-koodi: B01AC-04.

Vaikutusmekanismi

Klopidoogreeli on aihiolääke, jonka yksi metaboliitti estää verihiiutaleiden aggregaatiota.

Klopidogreelin pitää metaboloitua CYP450 entsyymien välityksellä, jotta verihituleiden aggregaatiota estävä aktiivinen metaboliitti muodostuu. Tämä klopidogreelin aktiivinen metaboliitti estää selektiivisesti adenosiinidifosfaatin (ADP) sitoutumisen verihituleiden P2Y₁₂ -reseptoreihin ja tätä seuraavan ADP-välitteisen glykoproteiini GPIIb/IIIa-kompleksin aktivoitumisen, jolloin verihituleiden aggregaatio estyy. Pysyvistä sitoutumisesta johtuen vaikutus säilyy altistuneiden verihituleiden kohdalla elinkaaren loppuun (noin 7-10 vuorokautta) ja verihituleiden toiminta normalisoituu uusien verihituleiden muodostuessa. Myös muiden agonistien kuin ADP:n indusoima verihituleiden aggregaatio estyy, koska vapautuneen ADP:n aiheuttama verihituleiden aktivaation lisääntyminen estyy.

Koska aktiivinen metaboliitti muodostuu CYP450-entsyymien välityksellä, joista osa on polymorfisia tai altistuneita toisten lääkeaineiden aiheuttamalle inhibitiolle, kaikki potilaat eivät saa tarpeellista verihituleiden estoa.

Farmakodynamiikka

Toistuvat 75 mg vuorokausiannokset estivät ADP-välitteistä trombosyyttiaggregaatiota voimakkaasti jo ensimmäisestä päivästä alkaen. Vaikutus voimistui asteittain, ja vakaa tila saavutettiin 3–7 päivässä. Vakaa tilan oloissa kerran vuorokaudessa otettavat 75 mg annokset estävät trombosyyttiä toimintaa noin 40–60-prosenttisesti. Trombosyyttiaggregaatio ja vuotoaika palautuivat lähtötasolle vähitellen, yleisesti ottaen 5 vrk kuluessa hoidon lopettamisesta.

Kliininen teho ja turvallisuus

Klopidogreelin turvallisuutta ja tehoa on arvioitu viidessä kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa, joihin osallistui yli 88 000 potilasta. Kyseiset tutkimukset olivat CAPRIE-tutkimus, jossa klopidogreeliä verrattiin ASAan, sekä CURE-, CLARITY-, COMMIT- ja ACTIVE-A-tutkimukset, joissa klopidogreeliä verrattiin lumehoittoon ja molempia valmisteita käytettiin yhdessä ASA:n ja muun tavanomaisen hoidon kanssa.

Äskettäinen sydäninfarkti tai aivoinfarkti tai todettu ääreisvaltimotauti

CAPRIE-tutkimukseen osallistui 19 185 aterotromboosipotilasta, joilla oli joko ollut äskettäinen sydäninfarkti (< 35 vrk) tai äskettäinen aivoinfarkti (7 vrk–6 kk) tai joilla oli todettu ääreisvaltimotauti. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko klopidogreeliä (75 mg/vrk) tai ASAa (325 mg/vrk), ja heidän vointiaan seurattiin 1–3 vuoden ajan. Sydäninfarktipotilaiden alaryhmässä valtaosa potilaista sai ASAa ensimmäisinä päivinä sydäninfarktin jälkeen.

Klopidogreeli vähensi merkittävästi uusien iskemiatapahtumien ilmaantuvuutta (sydäninfarktin, aivoinfarktin ja verisuonitautista johtuvien kuolemantapausten yhdistetty päätetapahtuma) verrattuna ASAan. Lähtöryhmien mukaisessa analyysissä klopidogreeliryhmässä havaittiin 939 tapahtumaa ja ASA-ryhmässä 1 020 tapahtumaa (suhteellinen riski pieneni 8,7 % [95 % luottamusväli (lv) 0,2–16,4], $p = 0,045$). Tämä vastaa 10 potilaan [lv 0–20] säästymistä uudelta iskemiatapahtumalta, jos 1 000 potilasta saa hoitoa 2 vuoden ajan. Toissijaisena päätetapahtumana olleen kokonaiskuolleisuuden analyysissä ei havaittu merkittäviä eroja klopidogreelin ja ASA:n välillä (klopidogreeli 5,8 %, ASA 6,0 %).

Tutkimukseenoton syynä olleen sairauden (sydäninfarkti, aivoinfarkti tai ääreisvaltimotauti) perusteella tehdyssä alaryhmäanalyysissä vaikutti siltä, että klopidogreelistä oli eniten etua (tilastollisesti merkittävästi, $p = 0,003$) potilaille, joilla tutkimukseenoton syynä oli ääreisvaltimotauti (etenkin, jos potilailla oli anamneesissa myös sydäninfarkti) (suhteellinen riski pieneni 23,7 %, lv 8,9–36,2). Sen sijaan lääkkeestä oli vähemmän etua (ei tilastollisesti

merkitsevää eroa ASA:n nähdessä) aivoinfarktipotilailla (suhteellinen riski pieni 7,3 %, *lv* - 5,7–18,7 [*p* = 0,258]). Potilailla, jotka otettiin tutkimukseen vain äskettäin sairastetun sydäninfarktin vuoksi, klopidogreeli oli numeerisesti ASAa heikompi, mutta lääkkeiden välillä ei ollut tilastollisesti merkitseviä eroja (suhteellinen riski suureni 4,0 %, *lv* - 22,5–11,7 [*p* = 0,639]). Eri ikäryhmien alaryhmäanalyysi viittasi myös siihen, että klopidogreelin edut ovat yli 75-vuotiailla potilailla vähäisemmät kuin 75-vuotiailla.

CAPRIE-tutkimuksen voima ei riittänyt lääkkeen tehon arviointiin eri alaryhmissä. Siksi on epäselvää, ovatko eri perussairauksien yhteydessä havaitut erot suhteellisen riskin pienemisessä todellisia vai vain sattumaa.

Sepelvaltimotautikohtaus

CURE-tutkimukseen osallistui 12 562 potilasta, joilla oli sepelvaltimotautikohtaus ilman ST-nousua (epästabiili angina pectoris tai non-Q-aaltoinfarkti) ja jotka olivat saapuneet hoitoon 24 tunnin kuluessa viimeisimmän rintakipuoireiston tai iskemiaan viittaavan oireiston alkamisesta. Potilailla oli uuteen iskemiaan sopivia EKG-muutoksia tai heidän sydänentsyymiarvonsa tai troponiini I- tai T-arvonsa olivat suurentuneet vähintään 2 kertaa normaaliarvojen ylärajan suuruisiksi. Potilaat satunnaistettiin saamaan klopidogreeliä (300 mg aloitusannos ja sen jälkeen 75 mg/vrk, *n* = 6 259) tai lumehoitoa (*n* = 6 303), molemmissa tapauksissa yhdessä ASA:n (75–325 mg kerran vuorokaudessa) ja muiden tavanomaisten hoitojen kanssa. Potilaiden hoitoa jatkettiin enintään vuoden ajan. CURE-tutkimuksessa 823 potilasta (6,6 %) sai samanaikaisesti myös GPIIb/IIIa -reseptorinsalpaajahoidoa. Hepariniä annettiin yli 90 %:lle potilaista. Samanaikaisella hepariinihoidolla ei ollut merkitsevää vaikutusta klopidogreelin ja lumehoidon verenvuotoprosenttien suhteeseen.

Ensisijaisen päätetapahtuman (kardiovaskulaariperäinen kuolema, sydäninfarkti tai aivohalvaus) absoluuttinen ilmaantuvuus oli klopidogreeliryhmässä 582 (9,3 %) ja lumeryhmässä 719 (11,4 %). Klopidogreeliryhmässä suhteellinen riski pieni siis 20 % (95 % *lv* 10–28 %, *p* = 0,00009; suhteellinen riski pieni 17 % konservatiivista hoitoa saaneilla, 29 % PTCA-toimenpiteen ja mahdollisen stentin asettamisen jälkeen ja 10 % sepelvaltimon ohitusleikkauksen jälkeen). Uusien kardiovaskulaaritapahtumien (ensisijainen päätetapahtuma) määrä pieni ja suhteellinen riski pieni 0–1 kk kuluessa 22 % (*lv* 8,6–33,4), 1–3 kk kuluessa 32 % (*lv* 12,8–46,4), 3–6 kk kuluessa 4 % (*lv* -26,9–26,7), 6–9 kk kuluessa 6 % (*lv* -33,5–34,3) ja 9–12 kk kuluessa 14 % (*lv* -31,6–44,2). 3 hoitokuukauden jälkeen klopidogreeli+ASA-hoidon aikaansaama hyöty ei siis enää suurentunut, mutta verenvuotoriski pysyi ennallaan (ks. kohta 4.4).

CURE-tutkimuksessa klopidogreelin käyttö vähensi trombolyyttihoidon tarvetta (suhteellinen riski pieni 43,3 %, *lv* 24,3–57,5 %) ja GPIIb/IIIa -reseptorin salpaajien tarvetta (suhteellinen riski pieni 18,2 %, *lv* 6,5–28,3 %).

Klopidogreeliryhmässä ensisijaisia päätetapahtumia (kardiovaskulaarikuolema, sydäninfarkti, aivohalvaus tai toistuva iskemia) oli 1 035 kpl (16,5 %) ja lumeryhmässä 1 187 kpl (18,8 %). Suhteellinen riski oli klopidogreeliryhmässä 14 % pienempi (95 % *lv* 6–21 %, *p* = 0,0005). Tämä etu johtui lähinnä sydäninfarktien ilmaantuvuuden tilastollisesti merkitsevästä pienemisestä [287 kpl (4,6 %) klopidogreeliryhmässä ja 363 kpl (5,8 %) lumeryhmässä]. Epästabiilin angina pectoriksen aiheuttamien uusien sairaalahoitojen yleisyydessä ei havaittu eroja.

Eri potilaspopulaatioissa (esim. epästabiili angina pectoris tai non-Q-aaltoinfarkti, suuri tai pieni riski, diabetes, revaskularisaation tarve, ikä, sukupuoli jne.) vastasivat ensisijaisen analyysin tuloksia. Myös jälkianalyysissä, johon otetuille 2 172 potilaalle (17 % koko CURE-populaatiosta) oli asetettu stentti (Stent-CURE), todettiin, että klopidogreeli pienensi toisen ensisijaisen päätetapahtuman (kardiovaskulaarikuolema, sydäninfarkti, aivohalvaus)

suhteellista riskiä merkitsevästi, 26,2 %. Myös toisen ensisijaisen päätetapahtuman (kardiovaskulaarikuolema, sydäninfarkti, aivohalvaus tai toistuva iskemia) suhteellinen riski pieneni merkitsevästi, 23,9 %. Klopidoogreelin turvallisuusprofiili tässä potilasryhmässä ei myöskään antanut aiheutta erityiseen huoleen. Tämän alapopulaation tulokset vastasivat siis tutkimuksen tuloksia kokonaisuutena.

Klopidoogreelin suotuisa vaikutus ei riippunut muiden lyhyt- tai pitkäaikaisesti käytettyjen kardiovaskulaarilääkitysten käytöstä (esim. hepariini / pienimolekyylinen hepariini, GPIIb/IIIa -reseptorin salpaajat, lipidilääkkeet, beetasalpaajat ja ACE-estäjät). Klopidoogreelin tehon todettiin olevan riippumaton ASA-annoksesta (75–325 mg kerran vuorokaudessa).

Klopidoogreelin turvallisuutta ja tehoa akuutin ST-nousuinfarktin hoidossa on arvioitu kahdessa satunnaistetussa, lumekontrolloidussa, kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa eli CLARITY- ja COMMIT-tutkimuksissa.

CLARITY-tutkimukseen otettiin 3 491 potilasta, jotka hakeutuivat hoitoon 12 tunnin kuluessa ST-nousuinfarktin oireiden alkamisesta ja joille suunniteltiin trombolyyttihoitoa. Potilaat saivat joko klopidoogreeliä (300 mg aloitusannos ja tämän jälkeen 75 mg/vrk, n = 1 752) tai lumelääkettä (n = 1 739), molemmissa tapauksissa yhdessä ASAn (150–325 mg aloitusannos ja tämän jälkeen 75–162 mg/vrk), fibrinolyytin ja tarvittaessa myös hepariinin kanssa. Potilaiden vointia seurattiin 30 vrk ajan. Ensisijainen päätetapahtuma oli infarktiin liittyvä valtimoahtautuma ennen kotiuttamista otetussa angiografiassa tai kuolema tai sydäninfarktin uusiutuminen ennen sepelvaltimoiden angiografiaa. Jos potilaalle ei tehty angiografiaa, ensisijainen päätetapahtuma oli kuolema tai sydäninfarktin uusiutuminen päivään 8 tai kotiuttamiseen mennessä. 19,7 % potilaista oli naisia ja 29,2 % potilaista 65-vuotiaita. Yhteensä 99,7 % potilaista sai fibrinolyyttejä (fibriinispesifiset: 68,7 %, ei-fibriinispesifiset: 31,1 %), 89,5 % hepariinia, 78,7 % beetasalpaajia, 54,7 % ACE-estäjiä ja 63 % statiineja.

Ensisijainen päätetapahtuma kehittyi 15,0 %:lle klopidoogreeliryhmän potilaista ja 21,7 %:lle lumeryhmän potilaista. Klopidoogreeliryhmässä ensisijaisten päätetapahtumien absoluuttinen määrä pieneni siis 6,7 prosenttiyksikköä ja ristitulosuhde (odds ratio) pieneni 36 % (95 % IV 24–47 %, p < 0,001), mikä johtui lähinnä infarktiin liittyvien valtimoahtautumien vähenemisestä. Tämä suotuisa vaikutus oli samaa luokkaa kaikissa ennalta määritellyissä alaryhmissä ja oli siis riippumaton potilaan iästä, sukupuolesta ja infarktin sijainnista sekä käytössä olleesta fibrinolyytti- tai hepariinihoidosta.

2 x 2 -faktorikokeena toteutettuun COMMIT-tutkimukseen osallistui 45 852 potilasta, jotka olivat hakeutuneet hoitoon 24 tunnin kuluessa epäillyn sydäninfarktin oireiden alkamisesta ja joilla oli tätä diagnoosia tukevia EKG-poikkeavuuksia (ts. ST-nousut, ST-laskut tai vasen haarakatkos). Potilaat saivat joko klopidoogreeliä (75 mg/vrk, n = 22 961) tai lumelääkettä (n = 22 891) yhdessä ASAn kanssa (162 mg/vrk) 28 päivän ajan tai kotiuttamiseen asti. Ensisijaiset päätetapahtumat olivat kokonaiskuolleisuus ja uuden infarktin, aivohalvauksen tai kuolemantapauksen kehittyminen (ensimmäinen laskettiin). 27,8 % potilaista oli naisia ja 58,4 % potilaista 60-vuotiaita (26 % 70-vuotiaita). 54,5 % sai fibrinolyyttejä.

Klopidoogreeli pienensi merkitsevästi (7 %) kokonaiskuolleisuuden suhteellista riskiä (p = 0,029) ja pienensi myös uuden infarktin, aivohalvauksen tai kuolemantapauksen yhdistelmän suhteellista riskiä 9 % (p = 0,002). Kokonaiskuolleisuus pieneni absoluuttisesti 0,5 %, ja uudet infarktit, aivohalvaukset ja kuolemantapaukset vähenivät 0,9 %. Tämä suotuisa vaikutus oli samaa luokkaa iästä, sukupuolesta ja fibrinolyyttien käytöstä riippumatta, ja se havaittiin jo 24 tunnin kuluttua hoidon aloittamisesta.

Eteisvärinä

ACTIVE-ohjelman mukaisissa erillisissä ACTIVE-W- ja ACTIVE-A-tutkimuksissa oli

eteisvärinäpotilaita, joilla oli ainakin yksi vaskulaaritapahtumien riskitekijä. Tutkimuksen sisäänottokriteerien mukaan lääkärit jakoivat potilaat ACTIVE-W-ryhmään vain, jos heille pystyi antamaan K-vitamiiniantagonistihoitoa (VKA) (kuten varfariinia). ACTIVE-A-tutkimukseen otettiin potilaita, joille ei voinut antaa VKA-hoitoa, koska he eivät kyenneet tai halunneet saada varfariinihoitoa.

ACTIVE-W-tutkimus osoitti, että hoito K-vitamiiniantagonistilla oli tehokkaampi kuin klopidooreelilla ja ASAlla.

ACTIVE-A-tutkimus (N=7554) oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu monikeskustutkimus, jossa verrattiin klopidooreeli 75 mg/vrk + ASA -lääkitystä (N=3772) lume + ASA -lääkitykseen (N=3782). Suositeltu ASA-annos oli 75–100 mg/vrk. Potilaita hoidettiin viiden vuoden ajan.

ACTIVE-ohjelmassa satunnaistetuilla potilailla oli dokumentoitu eteisvärinä toisin sanoen heillä oli joko pysyvä eteisvärinä tai oli ollut vähintään kaksi eteisvärinäjaksoa viimeisten kuuden kuukauden aikana ja heillä oli vähintään yksi seuraavista riskitekijöistä: ikä ≥ 75 vuotta tai 55–74 vuotta ja joko lääkkeitä vaativa diabetes tai dokumentoitu aiempi sydäninfarkti tai dokumentoitu koronaarisuonten sairaus; hoitoa vaatinut verenpainetauti; aiempi aivohalvaus, ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA) tai keskushermoston ulkopuolinen systeeminen tukos; vasemman kammion vajaatoiminta, jossa vasemman kammion ejektiofraktio $< 45\%$; tai dokumentoitu perifeerinen verisuonisairaus. CHADS₂-keskiarvo oli 2,0 (vaihteluväli 0–6).

Potilaiden tutkimuksesta poissulkemisen pääsyytöksi olivat dokumentoitu peptinen haava viimeisen kuuden kuukauden aikana, aiempi aivoverenvuoto; merkittävä trombosytopenia (verihituleiden määrä $< 50 \times 10^9/l$), tarve saada klopidooreelia tai oraalisia antikoagulantteja (OAC), tai jommankumman aineen huono sieto.

Seitsemänkymmentäkolme prosenttia (73 %) ACTIVE-A-tutkimukseen mukaan otetuista potilaista ei voinut ottaa K-vitamiinin antagonistia lääkärin arvion mukaan, eivät soveltuneet INR-seurantaan (international normalised ratio), olivat alttiita kaatumiselle tai pään vammoille tai oli erityinen riski verenvuodolle; 26 %:ssa tapauksista lääkärin päätös perustui potilaan haluttomuuteen ottaa K-vitamiinin antagonistia.

Potilasjoukosta naisia oli 41,8 %. Keski-ikä oli 71 vuotta, 41,6 % potilaista oli ≥ 75 vuotta. Potilaista 23,0 % sai rytmihäiriölääkkeitä, 52,1 % beetasalpaajia, 54,6 % ACE:n estäjiä ja 25,4 % statiineja.

Ensimmäisen päätepisteen (aika ensimmäiseen aivohalvaukseen, sydäninfarkti, keskushermoston ulkopuolinen systeeminen tukos, verisuoniperäinen kuolema) saavutti 832 (22,1 %) klopidooreeli+ASA-ryhmän potilaista ja 924 (24,4 %) lumelääke+ASA-ryhmän potilaista (suhteellinen riskin vähenemä oli 11,1 %; 95 %:n CI 2,4–19,1 %; $p=0,013$), pääasiassa aivohalvausten ilmaantumisen suuren vähenemisen vuoksi. Aivohalvauksia sattui 296 (7,8 %) potilaalle, jotka saivat klopidooreelia + ASAA ja 408 (10,8 %) potilaalle, jotka saivat lumelääkettä + ASAA (suhteellinen riskin vähenemä, 28,4 %; 95 %:n CI, 16,8–38,3 %; $p=0,00001$).

Pediatriset potilaat

Annosta määrittävässä tutkimuksessa, jossa oli 86 vastasyntyntä tai enintään 24 kk:n ikäistä pikkulasta, joilla oli riski saada tromboosi (PICOLO), klopidooreelia arvioitiin peräkkäisillä annoksilla 0,01, 0,1 ja 0,2 mg/kg vastasyntyneille ja vauvoille sekä 0,15 mg/kg vain vastasyntyneille. Annoksella 0,2 mg/kg saavutettiin vastaava keskimääräinen prosentuaalinen estovaikutus 49,3 % (5 mikroM ADP:n indusoimaan verihituleaggregaatioon), joka oli verrattavissa Plavixia 75 mg/vrk ottavien aikuisten

arvoon.

Randomoidussa, kaksoissokkoutetussa, vertailuryhmätutkimuksessa (CLARINET) 906 pediatrista potilasta (vastasyntyneitä ja vauvoja), joiden syanoottista, synnynnäistä sydänsairautta helpotettiin valtimosuntilla systeemisestä verenkierrosta pulmonaaliseen verenkiertoon, satunnaistettiin saamaan klopidogreelia 0,2 mg/kg (n=467) tai lumelääkettä (n=439) samanaikaisesti lääkityksen lisäksi toisen vaiheen leikkaukseen asti. Keskimääräinen aika sunttipalliaation ja ensimmäisen tutkimuslääkkeen annostelun välillä oli 20 päivää. Arviolta 88 % potilaista sai samanaikaisesti ASAaa (vaihteluväli oli 1–23 mg/kg/vrk). Ryhmien välillä ei ollut merkitsevää eroa ensisijaisessa yhdistetyssä päätetapahtumassa (kuolema, sunttitromboosi tai ennen 120 päivän ikää tromboottiseksi oletetun tapahtuman vuoksi tehty sydäntoimenpide) (89 [19,1 %] klopidogreeliryhmässä ja 90 [20,5 %] lumeryhmässä) (ks. kohta 4.2). Verenvuoto oli tavallisimmin raportoitu haittavaikutus sekä klopidogreeli- että lumelääkeryhmässä; ryhmien välillä ei kuitenkaan ollut merkitsevää eroa vuotojen määrässä. Tämän tutkimuksen pitkäaikaisessa turvallisuusseurannassa 26 potilasta, joilla oli suntti edelleen paikoillaan yhden vuoden iässä, sai klopidogreelia 18 kk:n ikään asti. Tässä pitkäaikaisessa seurannassa ei todettu uusia turvallisuuteen liittyviä huolenaiheita.

CLARINET- ja PICOLO-tutkimukset tehtiin klopidogreeliliuosta käyttäen. Aikuisille tehdyssä tutkimuksessa, jossa selvitettiin biologista hyötyosuutta suhteessa tablettiin, (tehottoman) päämetaboliitin imeytyminen klopidogreeliliuoksesta verenkiertoon oli samansuuruista, mutta hieman nopeampaa kuin myyntiluvan saaneesta tablettista.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta annettu kerta-annos ja toistuva 75 mg:n vuorokausiannos klopidogreelia imeytyy nopeasti. Muuttumattoman klopidogreelin huippupitoisuus plasmassa (noin 2,2–2,5 ng/ml, 75 mg:n kerta-annos suun kautta) saavutetaan noin 45 minuuttia annon jälkeen. Vähintään 50 % klopidogreelistä imeytyy perustuen virtsaan erittyviin klopidogreelin metaboliitteihin.

Jakautuminen

Klopidogreeli ja kiertävä päämetaboliitti (inaktiivinen) sitoutuvat palautuvasti ihmisen plasmaproteiineihin *in vitro* (98 % ja 94 %). Sitoutuminen on kyllästymätöntä *in vitro* laajalla pitoisuusalueella.

Biotransformaatio

Klopidogreeli metaboloituu pääasiassa maksassa. Klopidogreeli metaboloituu *in vitro* ja *in vivo* kahta päämetaboliareittiä: toinen välittyy esteraasien toimesta, ja se johtaa hydrolyysiin ja klopidogreelin inaktiiviseksi karboksyylihappojohdannaisiksi (85 % kiertävistä metaboliiteista), ja toinen lukuisten sytokromi-P450-entsyymien välityksellä. Klopidogreeli metaboloituu ensin välimetaboliitiksi, 2-oksiklopidogreeliksi. Seuraavassa vaiheessa välimetaboliitista, 2-oksi-klopidogreelistä muodostuu aktiivista metaboliittia, klopidogreelin tiolijohdannaisista. Aktiivinen metaboliitti muodostuu suurimmaksi osin CYP2C19:n välityksellä useiden muiden CYP-entsyymien (kuten CYP1A2, CYP2B6 ja CYP3A4) avustamana. Tämä aktiivinen tiolimetaboliitti, joka on eristetty *in vitro*, sitoutuu nopeasti ja palautumattomasti verihytaleiden reseptoreihin ja siten inhiboi verihytaleiden aggregaatiota.

Aktiivisen metaboliitin C_{max} on klopidogreelin yhden 300 mg:n kyllästysannoksen jälkeen kaksi kertaa niin suuri kuin neljän päivän jälkeen 75 mg:n ylläpitoannoksella. C_{max} saavutetaan noin 30–60 minuutin kuluttua annoksesta.

Eliminaatio

Ihmiselle suun kautta annetusta 14C-merkitystä klopidoogreelistä noin 50 % erittyi virtsaan ja noin 46 % ulosteeseen lääkkeen ottamista seuraavien 120 tunnin kuluessa. Suun kautta tapahtuvan 75 mg:n kerta-annoksen jälkeen klopidoogreelin puoliintumisaika on noin 6 tuntia. Kiertävän (inaktiivisen) päämetaboliitin eliminaation puoliintumisaika oli 8 tuntia kerta- ja uusinta-annoksen jälkeen.

Farmakogenetiikka

CYP2C19 on osallisena sekä aktiivisen metaboliitin että välimetaboliitin, 2-oksi-klopidoogreelin muodostuksessa. Klopidoogreelin aktiivisen metaboliitin farmakokinetiikka ja trombosyyttienesto, kuten on mitattu *ex vivo* verihiutaleiden aggregaatiotutkimuksissa, eroaa CYP2C19-genotyypin mukaan.

CYP2C19*1-alleeli vastaa täysin toimivaa metaboliaa kun taas CYP2C19*2- ja CYP2C*3-alleelit eivät ole toimivia. CYP2C19*2- ja CYP2C19*3-alleelit selittävät pääosan alentuneen metabolian alleeleista valkoihoisilla (85 %) ja aasialaisilla (99 %) heikoilla metaboliijilla. Muita harvinaisempia alleeleja, jotka ovat yhteydessä puuttuvaan tai alentuneeseen metaboliaan ovat CYP2C19*4, *5, *6, *7 ja *8. Potilas, joka on heikosti metaboloiva, kantaa kahta edellä mainittua puuttuvan metabolian alleelia. Julkaisujen mukaan genotyypiltään heikosti CYP2C19-entsyymillä metaboloivia on noin 2 % valkoihoisista, 4 % tummaihoisista ja 14 % kiinalaisista. Saatavilla on testejä potilaan CYP2C19-genotyypin määrittämiseksi.

Ristikkäistutkimuksessa 40 terveelle vapaaehtoiselle, joista 10 kuului aina yhteen neljästä CYP2C19-metaboliijaryhmästä (ultranopea, vahva, keskivahva ja heikko), arvioitiin farmakokinetiikkaa ja verihiutaleiden vastetta käyttäen 300 mg:n aloitusannosta, jota seurasi 75 mg/vrk, ja 600 mg:n aloitusannosta, jota seurasi 150 mg/vrk, joista kumpikin hoito kesti kokonaisuudessaan viisi päivää (vakaa tila). Aktiiviselle metaboliitille altistumisessa ja verihiutaleiden aggregaation estämisessä (IPA) ei huomattu oleellisia eroja ultranopeasti, vahvasti ja keskivahvasti metaboloivien välillä. Heikosti metaboloivilla altistus aktiiviselle metaboliitille väheni 63–71 % verrattuna vahvasti metaboloiviin. Annostuksen 300 mg/75 mg jälkeen heikosti metaboloivien verihiutaleiden vaste laski siten, että IPAn (5 mikroM ADP) keskiarvo oli 24 % (24 tunnin jälkeen) ja 37 % (5 päivän jälkeen) verrattuna vahvasti metaboloivien IPA-arvoihin 39 % (24 tunnin jälkeen) ja 58 % (5 päivän jälkeen) keskivahvasti metaboloivien IPA-arvoihin 37 % (24 tunnin jälkeen) ja 60 % (5 päivän jälkeen). Kun heikosti metaboloivat saivat 600 mg:n/150 mg:n annostuksen, altistuminen aktiiviselle metaboliitille oli suurempi kuin 300 mg:n/75 mg:n annostuksella. Lisäksi IPA-arvo oli 32 % (24 tunnin jälkeen) ja 61 % (5 päivän jälkeen), mikä oli enemmän kuin 300 mg:n/75 mg:n annostusta saaneilla heikosti metaboloivilla ja vastasi muita CYP2C19-metaboliijaryhmiä, jotka saivat annostusta 300 mg/75 mg. Kliinisissä tutkimuksissa ei ole osoitettu tälle potilasryhmälle sopivaa annostusta.

Yllä mainittujen tuloksien kanssa yhdenmukainen meta-analyysi, joka sisälsi 6 tutkimusta ja 335 klopidoogreelia saanutta koehenkilöä vakaassa tilassa, osoitti, että keskivahvasti metaboloivien altistuminen aktiiviselle metaboliitille väheni 28 % ja heikosti metaboloivien 72 % verihiutaleiden aggregaation esto laskiessa (5 mikroM ADP) IPA-arvoa 5,9 % ja 21,4 % vastaavasti verrattuna vahvasti metaboliiviin.

CYP2C19-genotyypin vaikutusta potilaan kliiniseen vasteeseen ei ole arvioitu prospektiivisissa, satunnaistetuissa kontrolloiduissa tutkimuksissa. Kuitenkin tätä vaikutusta klopidoogreelia saavien potilaisiin, joiden genotyypit on ollut tiedossa, on tutkittu useissa retrospektiivisissä analyyseissa: CURE (n=2721), CHARISMA (n=2428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1477) ja ACTIVE-A (n=601) sekä myös lukuisissa julkaistuissa kohorttitutkimuksissa.

TRITON-TIMI 38 -tutkimuksessa ja kolmessa kohorttitutkimuksessa (Collet, Sibbing, Giusti) keskivahvasti ja heikosti metaboloivista koostuva potilasryhmä koki useammin

kardiovaskulaarisia tapahtumia (kuolemia, sydäninfarkteja ja aivohalvauksia) tai stenttiin liittyvän trombin, kun verrattiin vahvasti metaboloiviin.

CHARISMA-tutkimuksessa ja yhdessä kohorttitutkimuksessa (Simon) havaittiin enemmän tapahtumia vain heikosti metaboloivilla, kun verrattiin vahvasti metaboloiviin.

CURE-, CLARITY- ja ACTIVE-A-tutkimuksissa ja yhdessä kohorttitutkimuksessa (Trenk) ei havaittu tapahtumien lisääntymistä, joka olisi perustunut metaboloijatyyppeihin.

Yksikään näistä tutkimuksista ei ollut riittävän kokoinen heikosti metaboloivien erojen havaitsemiseksi päätepisteissä.

Erityisryhmät

Klopidogreelin aktiivisen metaboliitin farmakokinetiikkaa ei tunneta erityisryhmillä.

Munuaisten vajaatoiminta

Toistuvien 75 mg:n klopidogreelivuorokausiannosten jälkeen kiertävän päämetaboliitin pitoisuus plasmassa oli vaikeaa munuaissairautta (kreatiniinipuhdistuma 5–15 ml/min) potevilla pienempi kuin terveillä potilailla. Vuotoaika oli kuitenkin samanlainen kuin sellaisilla terveillä koehenkilöillä, jotka saivat 75 mg klopidogreeliä päivässä. Lisäksi kliininen siedettävyys oli hyvä kaikilla potilailla.

Maksan vajaatoiminta

Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille 10 vuorokauden ajan annettujen toistuvien 75 mg:n klopidogreelivuorokausiannosten jälkeen ADP:n indusoima trombosyyttiaggregaatio oli samanlainen kuin terveillä koehenkilöillä. Keskimääräinen vuotoajan pidentyminen oli myös vastaava näissä kahdessa ryhmässä.

Rotu

CYP2C19 alleelien vaikutus, joka johtaa keskivahvaan tai heikentyneeseen CYP2C19 metaboliaan, eroaa rodun/etnisyyden mukaan (ks. farmakogenetiikka). Kirjallisuuden perusteella CYP genotyypityksen kliinisestä merkityksestä aasialaisilla on liian vähän tietoa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Rotalla ja paviaanilla tehdyissä prekliinisissä tutkimuksissa useimmin havaittuja haittavaikutuksia olivat maksamuutokset. Niitä esiintyi annoksilla, jotka vastasivat vähintään 25 kertaa ihmisen kliinistä altistusta 75 mg/vrk annoksia käytettäessä, ja ne johtuivat maksan entsyymimetaboliaan kohdistuneista vaikutuksista. Klopidogreeliä hoitoannoksina käytävillä ihmisillä ei ole havaittu maksan entsyymimetaboliaan kohdistuneita vaikutuksia.

Hyvin suuria klopidogreeliannoksia käytettäessä rotalla ja paviaanilla ilmoitettiin myös mahaan kohdistuneita haittavaikutuksia (gastritti, mahan eroosiot ja/tai oksentelu).

Karsinogeenisuudesta ei saatu näyttöä, kun klopidogreeliä annettiin hiirelle 78 viikon ajan ja rotalle 104 viikon ajan enintään 77 mg/kg/vrk annoksina (jotka vastaavat vähintään 25 kertaa ihmisen kliinistä altistusta 75 mg/vrk annoksia käytettäessä).

Klopidogreeliä on tutkittu monissa *in vitro*- ja *in vivo*-geenitoksisuustutkimuksissa, eikä sen ole todettu olevan genotoksinen.

Klopidogreelin ei todettu vaikuttavan uros- eikä naarasrottien hedelmällisyyteen. Se ei myöskään ollut teratogeeninen rotalla eikä kanilla. Imettäville rotille annettu klopidogreeli

hidasti hieman poikasten kehitystä. Radioleimatulla klopidooreelillä tehdyt farmakokinetiikan tutkimukset ovat osoittaneet, että klopidooreeli tai sen metaboliitit erittyvät maitoon. Näin ollen mahdollisuutta, että lääkkeellä on suoria (lievä toksisuus) tai epäsuoria (huono maittavuus) vaikutuksia, ei voida sulkea pois.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Vedetön laktoosi
Hydroksipropyyliselluloosa
mikrokiteinen selluloosa (E460)
Hydrattu risiiniöljy
piidioksidi, kolloidinen, vedetön

Päällyste:

Hydroksipropyyliselluloosa
Triasetiini
Punainen rautaoksidi
Hypromelloosi
Titaanidioksidi
Laktoosimonohydraatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

6.3 Kesto aika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Klopidooreeli 75 mg:n tabletit on pakattu alumiini-alumiini -läpipainopakkauksiin ja sen jälkeen pahvikoteloihin.

Pakkauskoot: 7, 10, 14, 28, 30, 50, 84, 90 ja 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myytävänä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,

3526KV Utrecht,
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

MT nr 27941

**9. MYYNTILUVAN
MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

18.02.2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

22.11.2018