

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Clopidogrel Actavis 75 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 111,86 mg klopidogreelibesilaattia, vastaten 75 mg klopidogreelia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 73,61 mg vedetöntä laktoosia ja 0,29 mg lesitiiniä (sisältää sojaöljyä, E322).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Vaaleanpunainen, halkaisijaltaan 9 mm:n kokoinen, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”II”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aterotromboottisten tapahtumien sekundaaripreventio

Klopidogreeli on tarkoitettu:

- aikuispotilaille, joilla on ollut sydäninfarkti (josta on muutama vuorokausi, mutta korkeintaan 35 vuorokautta), iskeeminen aivohalvaus (josta on 7 vuorokautta, mutta alle 6 kuukautta) tai todettu ääreisvaltimosairaus.
- aikuispotilaille, joilla on ollut sepelvaltimotautikohtaus:
 - asetyylisalisyylihappoon (ASA) yhdistettynä potilaille, joilla on ollut sepelvaltimotautikohtaus ilman ST-segmentin nousua (epästabiili *angina pectoris* tai myokardiaalinen non-Q-aaltointfarkti), mukaan lukien potilaat, joille asennetaan stentti perkutaanisen sepelvaltimoimenpiteen yhteydessä.
 - asetyylisalisyylihappoon (ASA) yhdistettynä potilaille, joilla on ollut sydäninfarkti, johon liittyy ST-segmentin nousu ja joille soveltuu trombolyyttinen hoito.

Aterotromboottisten ja tromboembolisten tapahtumien estäminen eteisvärinässä

Aikuisilla eteisvärinäpotilailla, joilla on ainakin yksi verisuonitapahtumien riskitekijä, joille hoito K-vitamiiniantagonisteilla (VKA) ei sovellu ja joilla on alhainen verenvuotoriski, klopidogreeli on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä asetyylisalisyylihapon kanssa aterotromboottisten ja tromboembolisten tapahtumien, kuten aivohalvauksen, ehkäisemiseen.

Lisätiedot, ks. kohta 5.1.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset ja iäkkäämmät potilaat

Klopidogreelia annetaan 75 mg:n kerta-annoksena kerran vuorokaudessa.

Aikuispotilaille, joilla on ollut sepelvaltimotautikohtaus:

- potilaille, joilla on ollut sepelvaltimotautikohtaus ilman ST-segmentin nousua (epästabiili *angina pectoris* tai myokardiaalinen non-Q-aaltoinfarkti): klopidogreelihoito tulee aloittaa yhdellä 300 mg:n kyllästysannoksella ja jatkaa sitten 75 mg:n annoksella kerran vuorokaudessa (asetyyilisalisyylihapon (ASA) kanssa; 75 - 325 mg vuorokaudessa). Koska suurempiin ASA-annoksiin liittyy suurempi verenvuotoriski, yli 100 mg:n ASA-annosta ei suositella. Optimaalista hoidon kestoa ei ole virallisesti vahvistettu. Kliiniset tutkimukset tukevat 12 kuukauden käyttöä, ja paras hyöty saavutetaan 3 kuukauden kohdalla (ks. kohta 5.1).
- potilaille, joilla on ollut sydäninfarkti, johon liittyy ST-segmentin nousu: klopidogreeliä annetaan 75 mg:n kerta-annoksena kerran vuorokaudessa aloittaen 300 mg:n kyllästysannoksella asetyyilisalisyylihapon ja mahdollisen trombolyyttisen hoidon kanssa. Yli 75-vuotiaille potilaille klopidogreelihoito on aloitettava ilman kyllästysannosta. Yhdistelmähoito on aloitettava niin pian kuin mahdollista oireiden alkamisen jälkeen ja sitä on jatkettava vähintään 4 viikkoa. Yli 4 viikkoa kestäneen klopidogreelin ja ASAn yhdistelmähoidon hyötyä ei ole tutkittu tällä tutkimusasetelmalla (ks. kohta 5.1).

Eteisvärinäpotilaille annetaan klopidogreelia 75 mg:n kerta-annoksena, ASA-hoito (75–100 mg päivässä) aloitetaan, ja sitä jatketaan sitten 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 tule käyttää lapsille, koska tehoa ei ole pystytty osoittamaan (ks. kohta 5.1).

Munuaisten vajaatoiminta

Käytöstä munuaisten vajaatoiminnasta kärsiville potilaille on rajoitetusti kokemusta (ks. kohta 4.4).

Maksan vajaatoiminta

Käytöstä potilaille, joilla on kohtalainen maksan vajaatoiminta ja mahdollinen vuototaipumus, on rajoitetusti kokemusta (ks. kohta 4.4).

Antotapa

Suun kautta. Otetaan joko ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, sojaöljylle, maapähkinäöljylle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Vaikea-asteinen maksan vajaatoiminta.
- Aktiivinen patologinen verenvuoto, kuten peptinen ulkus tai intrakraniaalinen verenvuoto.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Verenvuoto ja verisairaudet

Verenvuotoriskin ja hematologisten haittavaikutusten riskin vuoksi veren kuvan määrittämistä ja/tai muita asianmukaisia testejä on harkittava pikaisesti, jos hoidon aikana ilmaantuu vuotoon viittaavia kliinisiä oireita (ks. kohta 4.8). Muiden antitromboottisten aineiden tavoin klopidogreelia on käytettävä varoen potilaille, joilla saattaa olla lisääntynyt vuotoriski vamman, leikkauksen tai muun patologisen tilan vuoksi, tai jotka saavat asetyylisalisyylihappoa (ASA), hepariinia, glykoproteiini IIb/IIIa:n estäjiä tai tulehduskipulääkkeitä (NSAID) mukaan lukien COX-2:n estäjiä tai selektiivisiä serotoniinin takaisinoton estäjiä (SSRI-lääkkeet) tai muita lääkevalmisteita, joihin liittyy verenvuotoriski, kuten pentoksifylliiniä (ks. kohta 4.5). Potilaita tulee seurata tarkoin verenvuodon, myös piilevän verenvuodon, varalta etenkin ensimmäisten hoitoviikkojen aikana ja/tai invasiivisten sydäntoimenpiteiden tai leikkauksen jälkeen. Klopidogreelin ja suun kautta otettavien antikoagulanttien samanaikaista käyttöä ei suositella, koska tämä voi lisätä verenvuodon määrää (ks. kohta 4.5).

Jos potilas on menossa elektiiviseen leikkaukseen eikä veren hyytymistä estävä vaikutus ole silloin toivottavaa, klopidogreelihoito on keskeytettävä 7 päivää ennen leikkausta. Potilaan tulee kertoa häntä hoitaville lääkäreille ja hammaslääkäreille klopidogreelin käytöstä ennen leikkausta ja ennen minkä tahansa uuden lääkevalmisteen käytön aloittamista. Klopidogreeli pidentää vuotoaikaa ja valmisteen käytössä on noudatettava varovaisuutta potilailla, joilla on vuotoherkkiä leesioita (erityisesti ruoansulatuskanavassa tai silmänsisäisesti).

Potilaille on kerrottava, että verenvuodon tyrehtyminen saattaa kestää klopidogreelihoiton (yksin tai yhdessä ASA:n kanssa) aikana tavallista pidempään, ja että heidän tulee ilmoittaa lääkärilleen kaikista epätavallisista verenvuodoista (vuotokohta tai vuodon kesto).

Tromboottinen trombosytopeninen purppura (TTP)

Tromboottista trombosytopenista purppuraa (TTP) on raportoitu hyvin harvoin klopidogreelin käytön jälkeen, joskus lyhyenkin altistuksen jälkeen. Sille tyypillisiä oireita ovat trombosytopenia ja mikroangiopaattinen hemolyyttinen anemia, johon voi liittyä joko neurologisia löydöksiä, munuaisten vajaatoimintaa tai kuumetta. TTP voi olla hengenvaarallinen tila, joka vaatii pikaista hoitoa mukaan lukien plasmafereesin.

Hankittu hemofilia

Hankittua hemofiliaa on raportoitu potilailla klopidogreelin käytön jälkeen. Hankitun hemofilian mahdollisuus tulee ottaa huomioon, jos potilaalla todetaan varmistettu, isoitu aktivoituneen partiaalisen 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 iskeeminen aivohalvaus

Tietojen puuttuessa klopidogreelia ei voida suositella 7 ensimmäisen päivän aikana akuutin iskeemisen aivohalvauksen 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 verihituleiden toimintaan. Testejä potilaiden CYP2C19-genotyypin toteamiseksi on saatavilla.

Koska klopidogreeli metaboloituu aktiiviseksi metaboliitiksi osittain CYP2C19:n kautta, voidaan olettaa, että tämän entsyymin aktiivisuutta inhiboivien lääkevalmisteiden käyttö alentaa klopidogreelin aktiivisen metaboliitin pitoisuutta. Tämän interaktion kliinistä merkitystä ei vielä tiedetä. Varotoimena samanaikaista hoitoa voimakkailla tai keskivahvoilla, CYP2C19-entsyymiä inhiboivilla lääkevalmisteilla ei voida suositella (ks. kohdassa 4.5 lista CYP2C19:n inhibiittoreista, ks. myös kohta 5.2).

CYP2C8-substraatit

Varovaisuus on tarpeen potilailla, joita hoidetaan samanaikaisesti klopidogreelillä ja lääkevalmisteilla, jotka ovat CYP2C8-substraatteja (ks. kohta 4.5).

Ristireaktiot tienopyridiiniryhmässä

Potilaiden sairaushistoriasta on selvítettävä mahdollinen aiempi yliherkkyys tienopyridiineille (kuten klopidogreelille, tiklopidiinille, prasugreelille), koska tienopyridiiniryhmässä on ilmoitettu ristireaktiivisuutta (ks. kohta 4.8). Tienopyridiinit voivat aiheuttaa allergisia reaktioita, joiden vaikeusaste voi vaihdella lievästä vaikeasta-asteeseen, 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 tienopyridiini-allergia.

Munuaisten vajaatoiminta

Hoitokokemuksia klopidogreelistä munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on rajoitetusti. Siksi klopidogreelia tulee käyttää varoen näille potilaille (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

Kokemus valmisteesta rajoittuu potilaisiin, joilla on kohtalainen maksasairaus ja mahdollinen vuototaipumus. Siksi on noudatettava varovaisuutta klopidogreelin käytössä näille potilaille (ks. kohta 4.2).

Galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imetyymishäiriö

Clopidogrel Actavis sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imetyymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

Lesitiini

Clopidogrel Actavis sisältää lesitiiniä (soijaöljyä). Läkettä ei tule käyttää, jos potilas on yliherkkä maapähkinälle tai soijalle.

Läikepurkki sisältää kuivausainetta, jota ei tule niellä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Läikevalmisteet, joihin liittyy verenvuotoriski: Valmisteiden käyttöön liittyy suurentunut

verenvuotoriski mahdollisen additiivisen vaikutuksen vuoksi. Sellaisten lääkevalmisteiden samanaikaiseen käyttöön, joihin liittyy verenvuotoriski, tulee suhtautua varoen (ks. kohta 4.4).

Suun kautta otettavat antikoagulaatiiviset lääkkeet: Klopidoogreelin samanaikaista käyttöä suun kautta otettavien antikoagulaatiivisten lääkkeiden kanssa ei suositella, koska verenvuodon määrä saattaa lisääntyä (ks. kohta 4.4). Vaikka klopidoogreelin antaminen 75 mg/vrk ei muuttanut S-varfariinin farmakokinetiikkaa tai pitkäkestoista varfariinihoitoa saavien potilaiden INR-arvoa (International Normalised Ratio), klopidoogreelin antaminen varfariinin kanssa lisää verenvuodon riskiä, koska sillä on oma vaikutuksensa hemostaasiin.

Glykoproteiini IIb/IIIa:n estäjät: Klopidoogreelia on käytettävä varoen potilaille, jotka saavat glykoproteiini IIb/IIIa:n estäjiä (ks. kohta 4.4).

Asetyyლისალისილიჰაპო (ASA): ASA ei muuttanut klopidoogreelivälitteistä ADP:n aiheuttaman verihituleiden aggregaation estoa, mutta klopidoogreeli voimisti asetyyლისალისილიჰაპონ vaikutusta kollageenin aiheuttamaan verihituleiden aggregaatioon. Kuitenkaan samanaikaisesti annettu ASA 500 mg kahdesti päivässä yhden vuorokauden ajan ei lisännyt merkittävästi klopidoogreelin käytöstä johtuvaa vuotoajan pitenemistä. Klopidoogreelin ja asetyyლისალისილიჰაპონ välinen farmakodynaaminen yhteisvaikutus on mahdollinen, ja se voi johtaa verenvuotoriskin lisääntymiseen. Tämän vuoksi varovaisuutta on noudatettava käytettäessä näitä lääkkeitä samanaikaisesti (ks. kohta 4.4). Klopidoogreelia ja ASA:a on kuitenkin käytetty samanaikaisesti enimmillään vuoden ajan (ks. kohta 5.1).

Hepariini: Terveillä koehenkilöillä suoritetussa kliinisessä tutkimuksessa klopidoogreeli ei aiheuttanut tarvetta muuttaa hepariinin annostusta, eikä klopidoogreeli muuttanut hepariinin vaikutusta veren hyytymiseen. Samanaikainen hepariinin antaminen ei vaikuttanut klopidoogreelin aiheuttamaan verihituleiden aggregaation estoon. Klopidoogreelin ja hepariinin välinen farmakodynaaminen yhteisvaikutus on mahdollinen, ja se voi johtaa verenvuotoriskin lisääntymiseen. Tämän vuoksi varovaisuutta on noudatettava käytettäessä näitä lääkkeitä samanaikaisesti (ks. kohta 4.4).

Trombolyytit: Klopidoogreelin, fibrinispesifisten ja ei-fibrinispesifisten trombolyyttisten aineiden ja hepariinin samanaikaisen käytön turvallisuutta arvioitiin potilailla, joilla oli akuutti sydäninfarkti. Kliinisesti merkittävää verenvuotoa havaittiin yhtä usein kuin trombolyyttisten aineiden ja hepariinin samanaikaisessa käytössä ASA:n kanssa (ks. kohta 4.8).

Tulehduskipulääkkeet (NSAID): Terveillä vapaaehtoisilla suoritetussa kliinisessä tutkimuksessa klopidoogreelin ja naprokseenin samanaikainen käyttö lisäsi piilevää verenhukkaa ruoansulatuskanavassa. Koska yhteisvaikutustutkimuksia muiden tulehduskipulääkkeiden kanssa ei ole tehty, on tätä nykyä epäselvää, liittyykö kaikkien tulehduskipulääkkeiden käyttöön ruoansulatuskanavan verenvuotoriskin lisääntyminen. Tämän vuoksi tulehduskipulääkkeiden, mukaan lukien COX-2:n estäjien, ja klopidoogreelin samanaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta (ks. kohta 4.4).

SSRI-lääkkeet: Koska SSRI-lääkkeet vaikuttavat verihituleiden aktivaatioon ja lisäävät vuotoriskiä, samanaikaisessa annossa klopidoogreelin kanssa on noudatettava varovaisuutta.

Muu samanaikainen hoito: Koska klopidoogreeli metaboloituu aktiiviseksi metaboliitiksi osittain CYP2C19:n kautta, voidaan olettaa, että tämän entsyymin aktiivisuutta inhiboivien lääkevalmisteiden käyttö alentaa klopidoogreelin aktiivisen metaboliitin

pitoisuutta. Tämän interaktion kliinistä merkitystä ei vielä tiedetä. Varotoimena samanaikaista hoitoa voimakkailla tai keskivahvoilla, CYP2C19-entsyymiä inhiboivilla lääkevalmisteilla ei voida suositella varotoim(ks. kohdat 4.4. ja 5.2).

Voimakkaisiin tai kohtalaisiin CYP2C19:n estäjiin kuuluvat esimerkiksi omepratsoli ja esomepratsoli, fluvoksamiini, fluoksetiini, moklobemidi, vorikonatsoli, flukonatsoli, tiklopidiini, karbamatsepiini ja efavirentsi.

Protonipumpun estäjät (PPI): Samaan aikaan tai 12 tuntia klopidogreeliannosta ennen tai jälkeen otettu omepratsoli (80 mg/vrk) vähensi altistumista aktiiviselle metaboliitille 45 % (kyllästysannos) tai 40 % (ylläpitoannos). Väheneeseen liittyi 39 % (kyllästysannos) ja 21 % (ylläpitoannos) heikentynyt verihutaleiden aggregaation estyminen. Esomepratsolilla oletetaan olevan samanlainen yhteisvaikutus.

Havainnoivien ja kliinisten tutkimusten kautta saatu tieto farmakokineettisten ja farmakodynaamisten interaktioiden kliinisestä merkityksestä merkittäviin kardiovaskulaaritahtumiin on ollut ristiriitaista. Varotoimena samanaikaista hoitoa omepratsolilla tai esomepratsolilla ei voida suositella (ks. kohta 4.4).

Pantopratsolin ja 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 estyminen. Nämä tulokset osoittavat, että klopidogreelia voidaan antaa samanaikaisesti pantopratsolin kanssa.

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

Muut lääkevalmisteet: Klopidogreelilla ja muilla samanaikaisesti annetuilla lääkevalmisteilla on tehty useita kliinisiä tutkimuksia mahdollisten farmakodynaamisten ja farmakokineettisten yhteisvaikutusten selvittämiseksi. Kliinisesti merkittäviä farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia ei havaittu, kun klopidogreelia annettiin samanaikaisesti joko atenololin tai nifedipiinin, tai molempien kanssa. Samanaikaisesti annettu fenobarbitaali tai estrogeeni eivät myöskään vaikuttaneet merkittävästi klopidogreelin farmakodynaamiseen aktiivisuuteen.

Samanaikainen klopidogreelin käyttö ei vaikuttanut digoksiinin eikä teofylliinin farmakokinetikkaan. Antasidit eivät muuttaneet klopidogreelin imeytymistä.

CAPRIE-tutkimuksen tulokset antavat viitteitä siitä, että fenytoiinia ja tolbutamidia, jotka metaboloituvat CYP2C9-entsyymin kautta, voidaan käyttää turvallisesti samanaikaisesti klopidogreelin kanssa.

Lääkevalmisteet, jotka ovat CYP2C8-substraatteja: Klopidogreelin on todettu lisäävän repaglinidialtistusta terveillä vapaaehtoisilla. *In vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että repaglinidialtistuksen lisääntyminen johtuu klopidogreelin glukuronidimetaboliitin aiheuttamasta CYP2C8-entsyymin estymisestä. Plasmapitoisuuksien suurentumisriskin vuoksi klopidogreelin ja ensisijaisesti CYP2C8-metabolismin vaikutuksesta puhdistuvien lääkevalmisteiden (esim. repaglinidin, paklitakselin) samanaikaiseen käyttöön tulee suhtautua varoen (ks. kohta 4.4).

Yllä kuvatun spesifisen lääkevalmisteiden yhteisvaikutuksia koskevan tiedon lisäksi ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia klopidogreelin ja eräiden aterotromboosipotilaille yleisesti annettavien lääkevalmisteiden kesken. Kliinisiin klopidogreelitutkimuksiin osallistuneet potilaat saivat kuitenkin samanaikaisesti useita lääkevalmisteita, kuten diureetteja, beetasalpaajia, ACE:n estäjiä, kalsiumsalpaajia, kolesterolilääkkeitä, sepelvaltimoita laajentavia lääkkeitä, diabeteslääkkeitä (insuliini mukaan lukien), epilepsialääkkeitä ja GPIIb/IIIa:n estäjiä, eikä heillä ilmennyt merkkejä kliinisesti merkittävistä haitallisista yhteisvaikutuksista.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Koska kliinistä tietoa raskaudenaikaisesta altistumisesta klopidogreelille ei ole, klopidogreelin käyttöä raskauden aikana ei suositella varovaisuussyistä.

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 ihmisellä rintamaitoon. Eläinkokeissa on osoitettu, että klopidogreeli erittyy rintamaitoon. Varovaisuussyistä imetystä ei tule jatkaa Clopidogrel Actavis -hoidon aikana.

Hedelmällisyys

Klopidogreelin ei ole osoitettu muuttavan hedelmällisyyttä eläintutkimuksissa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Klopidogreelilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Klopidogreelin turvallisuutta on arvioitu yli 44 000 potilaalla, jotka ovat osallistuneet kliinisiin tutkimuksiin, joissa yli 12 000 potilasta sai klopidogreelia vähintään vuoden ajan. Kaiken kaikkiaan klopidogreeli 75 mg/vrk oli verrannollinen ASA-annostasoon 325 mg/vrk CAPRIE-tutkimuksessa iästä, sukupuolesta ja rodusta riippumatta. Alla tarkastellaan kliinisesti merkittäviä haittavaikutuksia, joita havaittiin CAPRIE-, CURE-, CLARITY-, COMMIT- ja ACTIVE-A-tutkimuksissa. Kliinisistä tutkimuksista saadun kokemuksen lisäksi haittavaikutuksia on ilmoitettu spontaanisti.

Verenvuoto on kaikkein yleisimmin raportoitu haitta sekä kliinisissä tutkimuksissa että valmisteiden markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa, jossa siitä raportoitiin eniten ensimmäisen hoitokuukauden aikana.

CAPRIE-tutkimuksessa klopidogreelilla tai ASA:lla hoidetuilla potilailla yleinen verenvuodon ilmaantuvuus oli 9,3 %. Vaikeiden tapausten esiintyvyys oli sama klopidogreeliryhmässä ja ASA-ryhmässä.

CURE-tutkimuksessa vakavat vuodot eivät lisääntyneet klopidogreelin ja ASA:n yhdistelmän käytön yhteydessä sepelvaltimo-ohitusleikkauksen jälkeisenä 7 päivänä potilailla, jotka olivat lopettaneet lääkityksen yli viisi päivää ennen leikkausta. Potilailla, jotka jatkoivat hoitoa viiden

ohitusleikkausta edeltäneen päivän aikana, vuotojen esiintyvyys oli klopidogreeli + ASA:lla 9,6 % ja lumelääke + ASA:lla 6,3 %.

CLARITY-tutkimuksessa verenvuodot lisääntyivät kokonaisvaltaisesti klopidogreeli ja ASA-ryhmässä verrattuna lumelääke ja ASA-ryhmään. Vaikeiden vuotojen esiintyvyys oli samanlaista ryhmien välillä. Tulos oli yhdenmukainen potilasalaryhmissä määritettynä alkutilanteessa todettujen potilaiden ominaisuuksien ja käytetyn fibrinolyytin tai hepariinihoidon mukaan.

COMMIT-tutkimuksessa vakavien, muiden kuin aivoverenvuotojen ja aivoverenvuotojen kokonaismäärä oli alhainen ja samanlainen 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 ruuansulatuskanavassa (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 johtaneiden 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.

Taulukkomuotoinen haittavaikutusluettelo

Haittavaikutukset, jotka ilmaantuivat joko kliinisten tutkimusten aikana tai raportoitiin spontaanisti seurannassa, on esitetty seuraavassa taulukossa. Esiintymistiheyden arvioinnissa on käytetty seuraavaa luokitusta:

Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutusten vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmä	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen tuntematon
Veri ja imukudos		Trombosytopenia, leukopenia, eosinofilia	Neutropenia mukaan lukien vaikeasteinen neutropenia	Tromboottinen trombosytopeninen purppura (TTP) (ks. kohta 4.4), aplastinen anemia, pansytopenia, agranulosytoosi, vaikeasteinen trombosytopenia, hankittu hemofilia A, granulosytopenia, anemia
Sydän				Kounis-oireyhtymä (vasospastinen)

				allerginen angiina / allerginen sydäninfarkti) klopidogreelin aiheuttamaan yliherkkyyden yhteydessä*
Immuunijärjestelmä				Seerumitauti, anafylaktiset reaktiot, ristireaktiivinen lääkeaineyleherkkyys tienopyridiini-ryhmässä (kuten tiklopidiini, prasugreeli) (ks. kohta 4.4)*
Psyykkiset häiriöt				Harhat, sekavuus
Hermosto		Kallonsisäiset verenvuodot (osa raportoitu kuolemaan johtaneina), päänsärky, tuntehäiriöt, heitehuimaus		Makuaistin muutokset, makuaistin puute
Silmät		Silmän verenvuoto (sidekalvo, silmän sisäinen, verkkokalvo)		
Kuulo- ja tasapainoelin			Huimaus	
Verisuonisto	Verenpurkauma			Vaikea-asteinen verenvuoto, leikkaushaavan verenvuoto, vaskuliitti, hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Nenäverenvuoto			Hengitysteiden verenvuoto (veriyskä, keuhkojen verenvuoto), bronkospasmi, interstitiaali-pneumonia, eosinofiilinen pneumonia
Ruoansulatuselimistö	Gastrointestinaalinen verenvuoto, ripuli,	Mahahaava ja pohjukais-suolihaava, gastriitti,	Vatsakalvontakainen verenvuoto	Kuolemaan johtava maha-suolikanavan ja vatsakalvontakainen verenvuoto,

	vatsakipu, ruoansulatushäiriö	oksentelu, pahoinvointi, ummetus, ilmavaivat		haimatulehdus, paksusuolentulehdus (mukaan lukien haavainen tai lymfosyyttinen koliitti), stomatiitti
Maksa ja sappi				Akuutti maksan vajaatoiminta, hepatiitti, poikkeavat arvot maksan toimintakokeissa
Iho ja ihonalainen kudos	Mustelmat	Ihottuma, kutina, ihon verenvuoto (purppura)		Rakkulainen dermatiitti (toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, <i>erythema multiforme</i>), akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP), angioedeema, lääkeaineen aiheuttama yliherkkysoireyhtymä, lääkeaineeseen liittyvä eosinofiilinen ihottuma systeemioireineen (DRESS), punoittava tai hilseilevä ihottuma, nokkosihottuma, ekseema, punajäkälä
Sukupuolielimet ja rinnat			Gynekomastia	
Luusto, lihakset ja sidekudos				Luuston ja lihasten verenvuodot (verta nivelissä), artriitti, nivelkivut, lihaskivut
Munuaiset ja virtsatiet		Verivirtsaisuus		Glomerulonefriitti, veren kreatiniinin nousu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Pistoskohdan verenvuoto			Kuume
Tutkimukset		Pitkittynyt verenvuotoaika, neutrofiilien määrän lasku, verihiutaleiden		

		määrän lasku		
--	--	--------------	--	--

* Klopidooreelille ilmoitetut tiedot, joiden yleisyys on ”tuntematon”.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystuollon 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

Klopidooreelin yliannostus voi johtaa pidentyneeseen vuotoaikaan ja siitä johtuviin vuotokomplikaatioihin. Jos vuotoja havaitaan, on ryhdyttävä asianmukaisiin hoitotoimenpiteisiin. Klopidooreelin farmakologiselle vaikutukselle ei ole löydetty vasta-ainetta. Jos pidentynyt vuotoaika on korjattava nopeasti, verihiutaleinfuusio saattaa kumota klopidooreelin vaikutukset.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Aggregaation estäjät lukuun ottamatta hepariinia
ATC-koodi: B01AC04

Vaikutusmekanismi

Klopidooreeli on ahiolääke, jonka yksi metaboliitti estää verihiutaleiden aggregaatiota. Klopidooreelin pitää metaboloitua CYP450-entsyymin välityksellä, jotta verihiutaleiden aggregaatiota estävä aktiivinen metaboliitti muodostuu. Klopidooreelin aktiivinen metaboliitti estää selektiivisesti adenosiinidifosfaatin (ADP) sitoutumisen verihiutaleiden P2Y₁₂-reseptoreihin ja tätä seuraavan ADP-välitteisen glykoproteiini GPIIb/IIIa -kompleksin aktivoimisen, ja estää näin verihiutaleiden aggregaation. Pysyvästä sitoutumisesta johtuen vaikutus säilyy altistuneiden verihiutaleiden kohdalla niiden elinkaaren loppuun (noin 7–10 päivää) ja verihiutaleiden toiminta normalisoituu, kun uusia verihiutaleita muodostuu. Myös muiden agonistien kuin ADP:n indusoima verihiutaleiden aggregaatio estyy, koska vapautuneen ADP:n aiheuttama verihiutaleiden aktivaation lisääntyminen estyy.

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

Farmakodynaamiset vaikutukset

Toistuvasti annettu 75 mg:n vuorokausiannos klopidooreelia esti huomattavasti ADP:n aiheuttamaa verihiutaleiden aggregaatiota jo ensimmäisestä hoitopäivästä alkaen. Estovaikutus voimistui vähitellen ja vakaa tila saavutettiin 3. ja 7. päivän välillä. Vakaassa tilassa 75 mg:n vuorokausiannoksen estovaikutuksen havaittiin olevan keskimäärin 40–60 %. Verihiutaleiden

aggregaatio ja vuotoaika palautuivat asteittain lähtötasolle, yleensä 5 päivän kuluessa hoidon päättymisestä.

Kliininen teho ja turvallisuus

Klopidogreelin turvallisuutta ja tehokkuutta on arvioitu viidessä kaksoissokkotutkimuksessa käsittäen yli 88 000 potilasta: CAPRIE-tutkimuksessa verrattiin klopidogreelia ASA:an. CURE-, CLARITY-, COMMIT- ja ACTIVE-A-tutkimuksissa verrattiin klopidogreelia lumelääkkeeseen antaen molemmat lääkevalmisteet yhdessä ASA:n ja muun normaalihoiton kanssa.

Äskettäinen sydäninfarkti, aivohalvaus tai todettu ääreisvaltimosairaus

CAPRIE-tutkimukseen osallistui 19 185 potilasta, joilla oli aterotromboottinen tapahtuma, kuten äskettäin sairastettu sydäninfarkti (< 35 päivää), äskettäin sairastettu iskeeminen aivohalvaus (7 päivästä 6 kuukauteen) tai todettu ääreisvaltimosairaus (PAD). Potilaat satunnaistettiin saamaan joko 75 mg klopidogreelia vuorokaudessa tai 325 mg ASA:a vuorokaudessa ja seuranta-aika oli 1–3 vuotta. Sydäninfarktin sairastaneiden potilaiden alaryhmässä suurin osa potilaista sai ASA:a ensimmäisten päivien aikana akuutin sydäninfarktin jälkeen.

Klopidogreeli vähensi merkittävästi uusien iskeemisten tapahtumien esiintyvyyttä verrattuna ASA:an (sydäninfarktin, iskeemisen aivohalvauksen ja verisuoniperäisen kuoleman yhdistetty päätetapahtuma). ”Intention to treat” -analyysissä klopidogreelia saaneilla esiintyi 939 tapahtumaa ja ASA:a saaneilla 1 020 tapahtumaa, (suhteellisen riskin pieneneminen (RRR) 8,7 %, [95 % CI: 0,2–16,4], $p = 0,045$), joka vastaa sitä, että jokaista 1 000:ttä kahden vuoden ajan hoidettua potilasta kohti, klopidogreelilla estetään 10 [CI: 0–20] uutta iskeemistä tapahtumaa enemmän kuin ASA:lla. Toissijainen päätetapahtuma oli kokonaiskuolleisuus, jota analysoitaessa ei havaittu merkittävää eroa klopidogreelin (5,8 %) ja ASA:n (6,0 %) välillä.

Diagnoosin mukaan tehdyssä alaryhmäanalyysissä (sydäninfarkti, iskeeminen aivohalvaus ja PAD) hyöty näytti olevan suurin (saavutti tilastollisen merkitsevyyden $p = 0,003$) potilailla, jotka oli otettu mukaan PAD:n takia (erityisesti ne, joilla oli aikaisemmin ollut myös sydäninfarkti) (RRR = 23,7 %, CI: 8,9–36,2) ja pienempi (ei merkitsevää eroa ASA:an) aivohalvauspotilailla (RRR=7,3 %, CI: -5,7–18,7 [$p = 0,258$]). Potilailla, jotka oli otettu tutkimukseen mukaan ainoana perusteena äskettäin sairastettu sydäninfarkti, klopidogreeli oli lukumääräisesti huonompi, mutta ei tilastollisesti eronnut ASA:sta (RRR = -4,0 %, CI: -22,5–11,7 [$p = 0,639$]). Lisäksi iän mukaan tehty alaryhmäanalyysi viittaa klopidogreelin hyödyttävän yli 75-vuotiaita potilaita vähemmän kuin enintään 75-vuotiaita.

Koska CAPRIE-tutkimuksella ei ollut tilastollista voimaa tarkastella lääkkeen tehokkuutta yksittäisissä alaryhmissä, ei ole selvää, ovatko erot suhteellisen riskin pientymisessä diagnoosin mukaan tehdyssä analyysissä todellisia vai johtuvatko tulokset sattumasta.

Sepelvaltimotautikohtaus

CURE-tutkimuksessa oli 12 562 potilasta, joilla oli akuutti sepelvaltimotautikohtaus ilman ST-segmentin nousua (epästabiili *angina pectoris* tai non-Q-aaltainfarkti) ja jotka olivat tulleet hoitoon 24 tunnin kuluessa siitä, kun rintakivut tai iskemiaan viittaavat oireet viimeksi alkoivat. Potilailla tuli olla joko uuteen iskemiaan sopivia EKG-muutoksia tai sydänentsyymiarvojen nousua tai I- tai T-troponiiniarvo ainakin kaksinkertainen normaalin ylärajaan nähden. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko klopidogreeliä (300 mg:n kyllästysannos, jonka jälkeen 75 mg/vrk, N = 6 259) tai lumelääkettä (N = 6 303), joita kumpaakin annettiin samanaikaisesti ASA:n (75 - 325 mg kerran vuorokaudessa) ja muiden asiaankuuluvien hoitojen kanssa. Potilaita hoidettiin enintään vuoden ajan. CURE-tutkimuksessa 823 (6,6 %) potilasta sai samanaikaista GPIIb/IIIa:n

estäjälääkitystä. Hepariniä annettiin yli 90 %:lle potilaista, eikä samanaikainen hepariinihoito vaikuttanut merkitsevästi suhteelliseen vuotofrekvenssiin klopidogreelin ja lumelääkkeen välillä.

Ensisijaisen päätetapahtuman [sydän- ja verisuonitautiperäinen kuolema, sydäninfarkti tai aivohalvaus] kokeneiden potilaiden määrä oli 582 (9,3 %) klopidogreelihoitoa saaneiden ryhmässä ja 719 (11,4 %) lumelääkettä saaneiden ryhmässä; suhteellinen riski pieneni 20 % (95 % CI 10 % - 28 %; $p = 0,00009$) klopidogreelihoitoa saaneiden ryhmässä (17 %:n suhteellinen riskin pieneminen konservatiivisesti hoidetuilla potilailla, 29 % kun heille tehtiin pallolaajennus stenttauksen kera tai ilman sitä, ja 10 % silloin kun heille tehtiin ohitusleikkaus). Uudet sydän- ja verisuonitapahtumat (ensisijainen päätepiste) estyivät, suhteellisen riskin pienentyessä 22 % (CI: 8,6, 33,4), 32 % (CI: 12,8, 46,4), 4 % (CI: -26,9, 26,7), 6 % (CI: -33,5, 34,3) ja 14 % (CI: -31,6, 44,2), 0 - 1, 1 - 3, 3 - 6, 6 - 9 ja 9 - 12 kuukauden tutkimusvälien aikana, tässä järjestyksessä. Siten ei klopidogreeli + ASA -ryhmässä tapahtunut enää hyödyn lisääntymistä kolmen kuukauden hoidon jälkeen, mutta verenvuotoriski säilyi (ks. kohta 4.4).

Klopidogreelin käyttöön CURE-tutkimuksessa liittyi trombolyyttisen hoidon (RRR = 43,3 %; CI: 24,3 %, 57,5 %) ja GPIIb/IIIa:n estäjien (RRR = 18,2 %; CI: 65 %, 28,3 %) tarpeen väheneminen.

Toisen ensisijaisen päätetapahtuman (sydän- ja verisuonitautiperäinen kuolema, sydäninfarkti, aivohalvaus tai refraktaarinen iskemia) kokeneiden potilaiden määrä oli 1 035 (16,5 %) klopidogreelihoitoa saaneiden ryhmässä ja 1 187 (18,8 %) lumehoitoa saaneiden ryhmässä; suhteellinen riski pieneni 14 % (95 % CI 6 % - 21 %, $p = 0,0005$) klopidogreelihoitoa saaneessa ryhmässä. Tämä hyöty johtui lähinnä tilastollisesti merkitsevästä sydäninfarktin ilmaantuvuuden vähenemisestä [287 (4,6 %) klopidogreeliryhmässä ja 363 (5,8 %) lumelääkeryhmässä]. Muutosta ei nähty epästabiliin *angina pectorixen* vuoksi tapahtuneiden uusien sairaalahoitojaksojen määrässä.

Tulokset, jotka saatiin erilaisissa potilasryhmissä (esim. epästabili *angina pectorixen* tai non-Q-aaltointinfarkti, riskitaso pieni–suuri, diabetes, revaskularisaation tarve, ikä, sukupuoli jne.), olivat yhteneväiset ensisijaisen analyysin tulosten kanssa. Erityisesti post-hoc-analyysi niistä 2172 potilaasta (17 % koko CURE-tutkimukseen osallistuneesta ryhmästä), joille asennettiin stentti (Stent-CURE) osoitti, että klopidogreeli vähensi ensisijaisen päätetapahtumien yhdistelmän (sydän- ja verisuonitautiperäinen kuolema, sydäninfarkti, aivohalvaus) ilmaantuvuutta merkitsevästi 26,2 % (RRR) lumelääkkeeseen verrattuna. Klopidogreeliin ei todettu liittyvän erityisiä turvallisuusongelmia tässä potilasryhmässä. Siten tämän alaryhmäanalyysin tulokset ovat yhteneväiset koko tutkimuksen tulosten kanssa.

Klopidogreelin yhteydessä todetut edut eivät olleet riippuvaisia muista lyhyt- tai pitkäaikaisista kardiiovaskulaarihoidoista (kuten hepariini/LMWH, GPIIb/IIIa:n estäjät, hyperlipidemia lääkevalmisteet, beetasalpaajat ja ACE:n estäjät). Klopidogreelin tehokkuus havaittiin ASA-annoksesta (75–325 mg kerran vuorokaudessa) riippumatta.

Potilailla, joilla on akuutti sydäninfarkti ST-segmentin nousulla, klopidogreelin turvallisuutta ja tehoa on tutkittu kahdessa satunnaistetussa, lumekontrolloidussa, kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa, CLARITY ja COMMIT.

CLARITY-tutkimuksessa oli 3 491 potilasta, joiden sydäninfarktista johtuva ST-segmentin nousu oli tapahtunut 12 tunnin kuluessa ja joille suunniteltiin trombolyyttistä hoitoa. Potilaat saivat klopidogreeliä (300 mg kyllästysannos, jota seurasi 75 mg/vrk, $n = 1 752$) tai lumelääkettä ($n = 1 739$), molemmat ryhmät saivat myös ASAa (150 - 325 mg kyllästysannoksena, jota

seurasi 75 - 162 mg/vrk), fibrinolyttistä ainetta ja tarvittaessa hepariinia. Potilaita seurattiin 30 vuorokautta. Ensisijainen yhdistetty päätetapahtuma oli infarktin vuoksi tukkeutunut valtimo ennen kotiuttamista tehdyssä sepelvaltimoiden varjoainekuvauksessa tai kuolema tai uusiutunut sydäninfarkti ennen varjoainekuvausta. Potilaiden, joille ei suoritettu varjoainekuvausta, ensisijainen päätetapahtuma oli kuolema tai uusi sydäninfarkti kahdeksanteen päivään tai kotiutukseen mennessä. Potilaista 19,7 % oli naisia ja 29,2 % \geq 65-vuotiaita. Yhteensä 99,7 % potilaista sai fibrinolyyttejä (fibriinispesifisiä: 68,7 %, ei-fibriinispesifisiä: 31,1 %) 89,5 % hepariinia, 78,7 % beetasalpaajia, 54,7 % ACE:n estäjiä ja 63 % statiineja.

15 % potilaista klopidogreeliryhmässä ja 21,7 % lumelääkeryhmässä saavutti ensisijaisen päätetapahtuman, mikä merkitsi 6,7 % absoluuttisen riskin ja 36 % suhteellisen riskin vähenemistä klopidogreelin eduksi (95 % CI: 24,47 %; $p < 0,001$), pääosin liittyen infarktista johtuvien valtimoiden tukkeutumien vähenemiseen. Tämä hyöty oli yhdenmukainen kaikissa ennalta määritellyissä alaryhmissä, mukaan lukien potilaiden ikä, sukupuoli, infarktin sijainti ja käytetty fibrinolyytti- tai hepariinityyppi.

2x2-faktorianalyysimallin COMMIT-tutkimuksessa oli 45 852 potilasta, joilla epäillyn sydäninfarktin oireet olivat alkaneet 24 tunnin kuluessa. Epäiltyyn sydäninfarktiin liittyi EKG-poikkeamia (kuten ST-nousu, ST-lasku tai vasen haarakatkos). Potilaat saivat klopidogreelia (75 mg/vrk, $n = 22\,961$) tai lumelääkettä ($n = 22\,891$) yhdistelmänä ASAn kanssa (162 mg/vrk), 28 päivän ajan tai kotiutukseen asti. Yhdistetty päätetapahtuma oli kuolema mistä tahansa syystä ja ensimmäinen uusiutunut sydäninfarkti, aivohalvaus tai kuolema. Potilaspopulaatiosta 27,8 % oli naisia, 58,4 % \geq 60-vuotiaita (26 % \geq 70-vuotiaita) ja 54,5 % potilaista sai fibrinolyyttejä.

Klopidogreeli vähensi mistä tahansa syystä johtuvien kuolemien suhteellista riskiä 7 % ($p = 0,029$), ja yhdistetyn uuden infarktin, aivohalvauksen tai kuoleman suhteellista riskiä 9 % ($p = 0,002$), edustaen vastaavasti absoluuttisen riskin vähenemää 0,5 % ja 0,9 %. Tämä hyöty oli yhdenmukainen riippumatta iästä, sukupuolesta ja fibrinolyyttien käytöstä ja se havaittiin jo 24 tunnin kuluessa.

Eteisvärinä

ACTIVE-W- ja ACTIVE-A-tutkimuksissa, jotka olivat ACTIVE-ohjelmaan kuuluvia erillisiä tutkimuksia, tarkasteltiin eteisvärinäpotilaita, joilla oli ainakin yksi sydän- ja verisuonitapahtumien riskitekijä. Valintakriteerien mukaan lääkärit valitsivat ACTIVE-W-tutkimukseen potilaita, joille harkittiin hoitoa K-vitamiiniantagonisteilla (kuten varfariinilla). ACTIVE-A-tutkimuksessa oli mukana potilaita, jotka eivät voineet saada VKA-hoitoa, koska he eivät voineet tai halunneet saada sitä.

ACTIVE-W-tutkimus osoitti, että antikoagulanttihoito K-vitamiinin estäjillä oli tehokkaampi kuin klopidogreelillä ja ASalla.

ACTIVE-A-tutkimus ($N = 7\,554$) oli satunnaistettu, kaksoissokkoistettu ja lumekontrolloitu monikeskustutkimus, jossa verrattiin 75 mg päivittäisen klopidogreeliannoksen + ASAn yhdistelmää ($N = 3\,772$) lumelääkkeen ja ASAn yhdistelmään ($N = 3\,782$). ASAn suositusannos oli 75 - 100 mg/vrk. Potilaita hoidettiin enintään viiden vuoden ajan.

ACTIVE-ohjelmassa satunnaistetuilla potilailla oli dokumentoitu eteisvärinä, eli joko pysyvä eteisvärinä tai vähintään kaksi ajoittaista eteisvärinäjaksoa kuuden viime kuukauden aikana, sekä vähintään yksi seuraavista riskitekijöistä: ikä \geq 75 vuotta tai ikä 55 - 74 vuotta ja joko lääkehoitoa vaativa *diabetes mellitus* tai dokumentoitu aiempi sydäninfarkti tai dokumentoitu

sepelvaltimotauti; hoidettu systeemisen verenpainetaudin vuoksi; aiempi aivohalvaus tai ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA-kohtaus) tai systeeminen ei-CNS-tulppautuma; sydämen vasemman kammion toimintahäiriö, jossa vasemman kammion ejektiofraktio < 45 %; tai dokumentoitu ääreisverenkierron sairaus. Keskimääräiset CHADS2-pisteet olivat 2,0 (vaihteluväli 0 - 6).

Tärkeimmiksi potilaiden hylkäämiskriteereiksi dokumentoitiin mahahaava kuuden edellisen kuukauden aikana; aiempi aivojensisäinen verenvuoto; merkittävä trombosytopenia (verihiutalemäärä $50 \times 10^9/l$); klopidogreelin tai suun kautta otettavien antikoagulanttien tarve; tai yliherkkyys jommallekummalle yhdisteelle.

Seitsemänkymmentäkolme prosenttia (73 %) ACTIVE-A-tutkimukseen valituista potilaista ei pystynyt käyttämään VKA:ta lääkärin arvioinnin, INR-arvojen (international normalised ratio) seurantakyvyttömyyden, kaatumis- tai päävamma-alttiuden tai erityisen verenvuotoriskin vuoksi; 26 prosentilla potilaista lääkärin päätös perustui potilaan haluttomuuteen ottaa VKA:ta.

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

Ensisijaisen päätepisteen (aika ensimmäiseen aivohalvaukseen, sydäninfarktiin, systeemiseen ei-CNS-tukkeutumiseen tai sydän- ja verisuonisairaudesta johtuvaan kuolemaan) saavutti 832 potilasta (22,1 %) klopidogreelillä ja asetyylisalisylihapolla hoidetussa ryhmässä ja 924 potilasta (24,4 %) lumelääkettä ja asetyylisalisylihappoa saaneessa ryhmässä (suhteellinen riski pienentyi 11,1 %; 95 % CI 2,4-19,1 %; $p = 0,013$) lähinnä aivohalvausten huomattavan vähenemisen vuoksi. Aivohalvauksia sai 296 (7,8 %) klopidogreeliä ja ASAa saaneista potilaista ja 408 (10,8 %) lumelääkettä ja ASAa saaneista (suhteellinen riski pienentyi 28,4 %; 95 % CI, 16,8-38,3 %; $p = 0,00001$).

Pediatriset potilaat

Annosta määrittävässä tutkimuksessa, jossa oli 86 vastasyntynyttä tai enintään 24 kk:n ikäistä pikkulasta, joilla oli riski saada tromboosi (PICOLO), klopidogreelia 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/ml saavutettiin vastaava keskimääräinen prosentuaalinen estovaikutus 49,3 % (5 mikroM ADP:n indusoimaan verihiutaleaggregaatioon), joka oli verrattavissa klopidogreelia 75 mg/vrk ottavien aikuisten arvoon.

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, vertailuryhmätutkimuksessa (CLARINET) 906 pediatria 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 ($n = 439$) muun samanaikaisen lääkityksen lisäksi toisen vaiheen leikkaukseen asti. Keskimääräinen aika sunttipalliaation ja ensimmäisen tutkimuslääkkeen annostelun välillä oli 20 päivää. Arviolta 88 % potilaista sai samanaikaisesti ASA:aa (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 lumelääkeryhmissä; ryhmien välillä ei kuitenkaan ollut merkitsevää eroa vuotojen määrässä. Tämän tutkimuksen pitkäaikaisessa turvallisuusseurannassa 26 potilasta, joilla oli suntti edelleen paikoillaan yhden vuoden iässä, saivat 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 liuoksen biologista hyötyosuutta suhteessa tablettiin, kiertävän päämetaboliitin (inaktiivisen) imeytyminen klopidogreeliliuoksesta oli samansuuruista, mutta hieman nopeampaa kuin myyntiluvan saaneesta tabletista.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Suun kautta annettu, toistuva 75 mg:n vuorokausiannos klopidogreelia imeytyy nopeasti. Muuttumattoman klopidogreelin keskimääräinen huippupitoisuus plasmassa (noin 2,2–2,5 ng/ml 75 mg:n suun kautta otettavan kerta-annoksen jälkeen) mitattiin noin 45 minuuttia lääkkeen annon jälkeen. Vähintään 50 % klopidogreelistä imeytyy perustuen virtsaan erityyppisiin 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 laajalti maksassa. *In vitro* ja *in vivo* klopidogreeli metaboloituu kahden pääasiallisen metaboliareitin kautta: toinen välittyy esteraasien toimesta ja se johtaa hydrolyysiin ja klopidogreelin inaktiiviseksi karboksyylihappojohdannaiseksi (85 % kiertävistä metaboliiteista) ja toinen lukuisten sytokromi P450 -entsyymien välityksellä. Klopidogreeli metaboloituu ensin välimetaboliitiksi, 2-oksi-klopidogreeliksi. Seuraavassa vaiheessa 2-oksi-klopidogreelistä muodostuu aktiivista metaboliittia, klopidogreelin tiolijohdannaisista. Aktiivinen metaboliitti muodostuu pääosin CYP2C19-entsyymin vaikutuksesta, ja siihen vaikuttavat useat muut CYP-entsyymit, kuten CYP1A2, CYP2B6 ja CYP3A4. Aktiivinen tiolimetaboliitti, joka on eristetty *in vitro*, sitoutuu nopeasti ja palautumattomasti verihytaleiden reseptoreihin ja estää näin 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 klopidogreelistä noin 50 % erittyi virtsaan ja noin 46 % ulosteeseen lääkkeen ottamista seuraavien 120 tunnin aikana. Suun kautta otettavan 75 mg:n kerta-annoksen jälkeen klopidogreelin puoliintumisaika on noin 6 tuntia. Kiertävän päämetaboliitin (inaktiivinen) eliminaation puoliintumisaika oli 8 tuntia kerta- ja uusinta-annoksen jälkeen.

Farmakogenetiikka

CYP2C19-entsyymi osallistuu sekä aktiivisen metaboliitin että välimetaboliitin, 2-oksi-klopidogreelin muodostukseen. Klopidogreelin aktiivisen metaboliitin farmakokineetiikka ja trombosyyttien esto, kuten on mitattu *ex vivo* verihytaleiden aggregaatiotutkimuksissa, vaihtelee 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 metaboloijilla. 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 % mustaihoisista ja 14 % kiinalaisista. Saatavilla on testejä potilaan CYP2C19-genotyypin määrittämiseksi.

Ristikkäistutkimuksessa 40 terveelle vapaaehtoiselle, joista 10 kuului aina yhteen neljästä CYP2C19-metaboloijaryhmästä (ultranopea, vahva, keskivahva ja heikko), arvioitiin farmakokinetiikkaa ja verihäntaleiden 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 verihäntaleiden aggregaation estämisessä (IPA) ei huomattu oleellisia eroja ultranopeasti, vahvasti ja keskivahvasti metaboloivien välillä. Heikosti metaboloivilla altistuminen aktiiviselle metaboliitille väheni 63–71 % verrattuna vahvasti metaboloiviin. Annostuksen 300 mg/75 mg jälkeen heikosti metaboloivien verihäntaleiden vaste laski siten, että IPA:n (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) ja keskivahvasti metaboloivien IPA-arvoihin 37 % (24 tunnin jälkeen) ja 60 % (5 päivän jälkeen). Kun heikosti metaboloivat saivat 600 mg/150 mg annostuksen, altistuminen aktiiviselle metaboliitille oli suurempaa kuin 300 mg/75 mg annostuksella. Lisäksi IPA-arvo oli 32 % (24 tunnin jälkeen) ja 61 % (5 päivän jälkeen), mikä oli enemmän kuin 300 mg/75 mg annostusta saaneilla heikosti metaboloivilla ja vastasi muita CYP2C19-metaboloijaryhmiä, jotka saivat annostusta 300 mg/75 mg. Kliinisissä tutkimuksissa ei ole osoitettu tälle potilasryhmälle sopivaa annostusta.

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

CYP2C19-genotyypin vaikutusta potilaan kliiniseen vasteeseen kloidogreelille ei ole arvioitu prospektiivisissa, satunnaistetuissa, kontrolloiduissa tutkimuksissa. Kuitenkin tätä vaikutusta kloidogreelia saaviin potilaisiin, joiden genotyyppi on ollut tiedossa, on tutkittu useissa retrospektiivisissä analyyseissä: CURE (n = 2 721), CHARISMA (n = 2 428), CLARITY-TIMI 28 (n = 227), TRITON-TIMI 38 (n = 1 477) 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 sekä yhdessä kohorttitutkimuksessa (Trenk) ei havaittu tapahtumien lisääntymistä, joka olisi perustunut metaboloijatyypin.

Yksikään näistä tutkimuksista ei ollut riittävän kokoinen heikosti metaboloivien erojen

havaitsemiseksi päätepisteissä.

Erityisryhmät

Klopidogreelin aktiivisen metaboliitin farmakokinetiikkaa ei tunneta erityisryhmillä.

Munuaisten vajaatoiminta

Toistuvien klopidogreelin 75 mg:n vuorokausiannosten jälkeen ADP:n aiheuttama verihutaleiden aggregaation esto oli vähäisempää (25 %) potilailla, joilla oli vaikea-asteinen munuaissairaus (kreatiniinipuhdistuma 5–15 ml/min) kuin terveillä potilailla. Vuotoaika kuitenkin pidentyi yhtä paljon kuin sellaisilla terveillä koehenkilöillä, jotka saivat 75 mg klopidogreelia päivässä. Lisäksi kliininen siedettävyyttä oli hyvä kaikilla potilailla.

Maksan vajaatoiminta

Vaikea-asteista maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille 10 vuorokauden ajan annettujen toistuvien 75 mg:n klopidogreelin vuorokausiannosten jälkeen ADP:n indusoima verihutaleiden aggregaatio oli samanlainen kuin terveillä koehenkilöillä. Keskimääräinen vuotoajan pidentyminen oli myös vastaava näissä kahdessa ryhmässä.

Rotu

CYP2C19-alleelien vaikutus, joka johtaa keskivahvaan tai heikentyneeseen CYP2C10-metaboliaan, eroaa rodun/etnisyyden mukaan (ks. farmakogenetiikka). Kirjallisuudesta on saatu vain vähän tietoa CYP-geenotyypityksen kliinisestä merkityksestä aasialaisilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Rotalla ja paviaanilla tehdyissä ei-kliinisissä tutkimuksissa yleisimmät vaikutukset olivat maksamuutokset. Näitä ilmeni annostasoilla, joissa altistus oli vähintään 25-kertainen verrattuna kliiniseen 75 mg:n vuorokausiannokseen ihmisellä, ja ne johtuivat maksametaboliaan osallistuviin entsyymeihin kohdistuvasta vaikutuksesta. Klopidogreelin hoitoannosten ei ole havaittu vaikuttavan maksametaboliaan osallistuviin entsyymeihin. Hyvin suurilla klopidogreeliannoksilla kuvattiin rotalla ja paviaanilla huonoa gastrointestinaalista siedettävyyttä (gastritiä, mahaeroosiota ja/tai oksentelua).

Klopidogreelin ei havaittu olevan karsinogeeninen, kun sitä annettiin 78 viikon ajan hiirille ja 104 viikon ajan rotille enintään 77 mg/kg:n vuorokausiannoksilla (vastaten vähintään 25-kertaista altistusta verrattuna kliiniseen 75 mg:n vuorokausiannokseen ihmisillä).

Klopidogreelin geenitoksisuutta on selvitetty useissa *in vitro*- ja *in vivo* -tutkimuksissa, eikä geenitoksisuutta havaittu.

Klopidogreelilla ei todettu olevan vaikutusta uros- eikä naarasrottien hedelmällisyyteen eikä se myöskään ollut teratogeeninen rotilla eikä kaneilla. Imettäville rotille annettaessa klopidogreeli hidasti hieman poikasten kehitystä. Spesifiset farmakokineettiset tutkimukset, joissa käytettiin radioaktiivisesti merkittyä klopidogreelia, osoittivat, että lähtöaine tai sen metaboliitit erittyvät maitoon. Tämän vuoksi suoran (lievä toksisuus) tai epäsuoran vaikutuksen (ruokahalun heikkeneminen) mahdollisuutta ei voida sulkea pois.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

laktoosi, vedetön
selluloosa, mikrokiteinen
krospovidoni (tyyppi A)
glyserolidibehenaatti
talkki

Kalvopäällyste:

polyvinyylialkoholi
talkki
makrogoli 3350
lesitiini (soijaöljy, E322)
titaanidioksidi (E 171)
punainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Alumiini/alumiini-läpipainopakkaukset ja lääkepurkit (HDPE), joissa on lukkiutuva korkki (LDPE) ja sinettirengas sekä kuivausaine (piidioksidigeeli).

Pakkauskoot:

Läpipainopakkaus: 10, 20, 28, 30, 50 x 1, 56, 60, 84, 98 tai 100 tablettia.
Tablettipurkki: 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegur 76–78
220 Hafnarfjörður
Islanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO

25463

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 26.10.2009

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 22.10.2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

27.6.2018