

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Plavix 300 mg kalvopäällysteiset tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää klopidogreelivetetyylisulfaattia, joka vastaa 300 mg klopidogreelia.  
Apuaineet: Yksi tabletti sisältää 12 mg laktoosia ja 13,2 mg kovetettua risiiniöljyä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

Vaaleanpunainen, pitkulainen, toisella puolella merkintä "300" ja toisella "1332".

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Klopidogreeli on tarkoitettu aikuisille aterotromboottisten tapahtumien estämiseen:

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

Lisätietoja ks. kohta 5.1.

### 4.2 Annostus ja antotapa

- Aikuiset ja iäkkäät potilaat

Tämä 300 mg klopidogreelia sisältävä tabletti on tarkoitettu kyllästysannokseksi potilaille, joilla on sepelvaltimotautikohtaus:

- Sepelvaltimotautikohtaus ilman ST-segmentin nousua (epästabiili angina pectoris tai non-Q-aaltointfarkti): klopidogreelihoito on aloitettava yhdellä 300 mg:n kyllästysannoksella, ja sitä on jatkettava 75 mg:n annoksella kerran vuorokaudessa (yhdessä asetyylihalisyylisulfaatin (ASA) 75 mg – 325 mg vuorokaudessa kanssa). Koska suuriin ASA-annoksiin on liittynyt vuotoriskin suureneminen, ei yli 100 mg:n ASA-annosta 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).

- Akuutti sydäninfarkti, johon liittyy ST-segmentin nousu: klopidogreelihoito on annettava päivittäisenä 75 mg:n kerta-annoksena aloittaen 300 mg:n kyllästysannoksella yhdessä ASAn 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)

Ylläpitoannoksena annetaan yksi klopidogreeli 75 mg annos vuorokaudessa ruuan kanssa tai ilman. Tätä varten on saatavilla 75 mg sisältäviä tabletteja.

- Farmakogenetiikka  
CYP2C19:n kautta heikosti metaboloivilla on heikentynyt vaste klopidogreelille. Optimaalinen annosalue heikosti metaboloivilla on vielä määritettävä (ks. kohta 5.2).
- Lapsipotilaat  
Klopidogreelin turvallisuutta ja tehoa lapsille ja nuorille ei ole vielä osoitettu.
- Munuaisten vajaatoiminta  
Käytöstä munuaisten vajaatoimintapotilaille, 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).

### 4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineelle.
- Vaikea maksan vajaatoiminta.
- Sairaudesta, kuten mahahaavasta tai kallonsisäisestä vuodosta johtuva jatkuva verenvuoto.

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Verenvuotoriskin ja hematologisten häirtävien vaikutusten riskin vuoksi verenkuvan määrittämistä ja/tai muita tarkoituksenmukaisia selvityksiä 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 sairaustilan vuoksi, tai jotka saavat asetyylisalisyylihappoa, hepariinia, glykoproteiini IIb/IIIa:n estäjiä tai ei-steroidisia tulehduskipulääkkeitä (NSAID) mukaan lukien Cox-2:n estäjiä. Potilaita on seurattava tarkoin verenvuodon, myös piilevän verenvuodon, varalta etenkin ensimmäisten hoitoviikkojen aikana ja/tai invasiivisten sydäntoimenpiteiden tai leikkauksen jälkeen. Klopidogreelin ja suun kautta otettavien antikoagulanttiivisten lääkkeiden samanaikaista käyttöä ei suositella, koska se voi lisätä verenvuodon määrää (ks. kohta 4.5).

Jos potilas on menossa elektiiiviseen leikkaukseen eikä antitromboottinen vaikutus ole väliaikaisesti toivottavaa, klopidogreelihoito on keskeytettävä 7 päivää ennen leikkausta. Potilaan on kerrottava häntä hoitaville lääkäreille ja hammaslääkäreille klopidogreelihoitosta ennen leikkausta ja ennen minkä tahansa uuden lääkevalmisteen käytön aloittamista. Klopidogreeli pidetään vuotoaika ja valmisteen käytössä on noudatettava varovaisuutta potilailla, joilla on vuotoherkkiä leesioita (erityisesti ruuansulatuskanavassa tai silmänsisäisesti).

Potilaille on kerrottava, että verenvuodon tyrehtyminen voi kestää klopidogreelihoiton (yksin tai yhdessä asetyylisalisyylihapon kanssa) aikana tavallista pitempään, ja että heidän on ilmoitettava lääkärilleen kaikista epätavallisista verenvuodoista (vuoto kohta tai vuodon kesto).

Tromboottista trombositopenista purppuraa (TTP) on raportoitu erittäin harvoin klopidogreelin käyttöön liittyen, joskus lyhyen altistuksen jälkeen. Sille tyypillisiä oireita ovat trombositopenia ja mikroangiopaattinen hemolyyttinen anemia, johon voi liittyä joko neurologisia löydöksiä, munuaisten vajaatoimintaa tai kuumetta. TTP voi olla hengenvaarallinen tila ja se vaatii pikaista hoitoa mukaanlukien plasmafereesin.

Tutkimusnäytön puuttuessa klopidogreelia ei voida suositella 7 ensimmäisen päivän aikana akuutin iskeemisen aivohalvauksen jälkeen.

Farmakogenetiikka: Kirjallisuuteen perustuen potilailla, joilla on geneettisesti alentunut CYP2C19 toiminta, on pienempi systeeminen altistuminen klopidogreelin aktiiviselle metaboliitille ja heikentyneet vasteet trombositopeniastolle. Yleisesti heillä esiintyy enemmän sydäninfarktin jälkeisiä kardiovaskulaarisia tapahtumia kuin potilailla, joilla on normaali CYP2C19 toiminta (ks. kohta 5.2).

Koska klopidogreeli metaboloituu aktiiviseksi metaboliitiksi osittain CYP2C19:n kautta, voidaan olettaa, että tämän entsyymin aktiivisuutta inhiboivien lääkkeiden käyttö alentaa klopidogreelin aktiivisen metaboliitin pitoisuutta, ja kliininen teho alenee. Samanaikaista hoitoa CYP2C19 entsyymiä inhiboivilla lääkkeillä ei voida suositella (ks. kohdassa 4.5 lista CYP2C19:n inhibiittoreista, ks. myös kohta 5.2). Vaikka näyttö CYP2C19 inhibitiosta vaihtelee protonipumpun estäjien luokan mukaan kliiniset tutkimukset osoittavat interaktiota klopidogreelin ja mahdollisesti kaikkien tämän ryhmän edustajien välillä. Siksi samanaikaista käyttöä protonipumpun estäjillä tulee välttää ellei todella tarpeellista. Ei ole todisteita siitä, että muut mahahappoja alentavat lääkkeet, kuten H<sub>2</sub>-salpaajat tai antasidit, häiritsevät klopidogreelin trombositopeniaston aktiivisuutta.

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

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

Plavix sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkevalmistetta.

Tämä lääkevalmiste sisältää kovetettua risiiniöljyä, joka voi aiheuttaa vatsavaivoja ja ripulia.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

*Suun kautta otettavat antikoagulanttiiviset lääkkeet:* Klopidogreelin samanaikaista käyttöä suun kautta otettavien antikoagulanttiivisten lääkkeiden kanssa ei suositella, koska verenvuodon määrä saattaa lisääntyä (ks. kohta 4.4).

*Glykoproteiini IIb/IIIa:n estäjät:* Klopidogreelia on käytettävä varoen potilaille, joilla voi olla lisääntynyt verenvuotoriski johtuen vammasta, leikkauksesta tai muusta sairaustilasta, johon käytetään glykoproteiini IIb/IIIa:n estäjiä (ks. kohta 4.4).

*Asetyylisalisyylihappo (ASA):* Asetyylisalisyylihappo ei muuttanut klopidogreelivälitteistä ADP:n aiheuttaman verihituleiden aggregaation estoa, mutta klopidogreeli voimisti asetyylisalisyylihapon vaikutusta kollageenin aiheuttamaan verihituleiden aggregaatioon. Kuitenkaan samanaikaisesti annettu asetyylisalisyylihappo 500 mg kahdesti päivässä yhden vuorokauden ajan ei lisännyt merkittävästi klopidogreelistä johtuvaa vuotoajan pitenemistä. On mahdollista, että klopidogreelin ja asetyylisalisyylihapon välillä on farmakodynaamista yhteisvaikutusta, joka voi johtaa verenvuotoriskin lisääntymiseen. Tämän vuoksi varovaisuutta on noudatettava käytettäessä näitä lääkkeitä samanaikaisesti (ks. kohta 4.4). Klopidogreelia ja asetyylisalisyylihappoa on kuitenkin käytetty samanaikaisesti enimmillään vuoden ajan (ks. kohta 5.1).

*Hepariini:* Terveillä koehenkilöillä suoritetussa kliinisessä tutkimuksessa klopidoogreeli ei aiheuttanut tarvetta muuttaa hepariinin annosta eikä muuttanut sen vaikutusta veren hyytymiseen. Samanaikainen hepariinin antaminen ei vaikuttanut klopidoogreelin aiheuttamaan verihituleiden aggregaation estoon. On mahdollista, että klopidoogreelin ja hepariinin välillä on farmakodynaamista yhteisvaikutusta, joka voi johtaa verenvuotoriskin lisääntymiseen. Tämän vuoksi varovaisuutta on noudatettava käytettäessä näitä lääkkeitä samanaikaisesti (ks. kohta 4.4).

*Trombolyytit:* Klopidoogreelin, fibriinispesifisten ja ei-fibriinispesifisten trombolyyttisten aineiden ja hepariinin samanaikaisen käytön turvallisuutta arvioitiin potilailla, joilla oli akuutti sydäninfarkti. Kliinisesti merkitseviä verenvuotoja havaittiin yhtä paljon kuin trombolyyttisten aineiden, hepariinin ja ASAn samanaikaisessa käytössä (ks. kohta 4.8).

*NSAID:* Terveillä vapaaehtoisilla suoritetussa kliinisessä tutkimuksessa klopidoogreelin ja naprokseenin samanaikainen käyttö lisäsi piilevää verenhukkaa ruuansulatuskanavassa. Koska interaktiotutkimuksia muiden NSAID-lääkkeiden kanssa ei ole tehty, on toistaiseksi epäselvää, liittyykö kaikkien NSAID-lääkkeiden käyttöön ruuansulatuskanavan verenvuotoriskin lisääntyminen. Tämän vuoksi NSAID-lääkkeiden, mukaan lukien Cox-2:n estäjien, ja klopidoogreelin samanaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta (ks. kohta 4.4).

*Muu samanaikainen hoito:* Koska klopidoogreeli metaboloituu aktiiviseksi metaboliitiksi osittain CYP2C19:n kautta, voidaan olettaa, että tämän entsyymin aktiivisuutta inhiboivien lääkkeiden käyttö alentaa klopidoogreelin aktiivisen metaboliitin pitoisuutta, ja kliininen teho alenee. Samanaikaista hoitoa CYP2C19 entsyymiä inhiboivilla lääkkeillä ei voida suositella (ks. kohdat 4.4. ja 5.2).

CYP2C19 entsyymiä inhiboiviin lääkeaineisiin kuuluvat omepratsoli, esomepratsoli, fluvoksamiini, fluoksetiini, moklobemidi, vorikonatsoli, flukonatsoli, tiklopidiini, siprofloksasiini, simetidiini, karbamatsepiini, okskarbamatsepiini ja kloramfenikoli.

#### *Protonipumpun estäjät*

Vaikka näyttö CYP2C19:n inhibitiosta vaihtelee protonopumpun estäjien luokan mukaan, kliiniset tutkimukset osoittavat interaktiota klopidoogreelin ja mahdollisesti kaikkien tämän ryhmän edustajien välillä. Siksi samanaikaista käyttöä protonipumpun estäjillä tulee välttää ellei todella tarpeellista. Ei ole todisteita siitä, että muut mahahappoja alentavat lääkkeet, kuten H<sub>2</sub>-salpaajat tai antasidit, häiritsevät klopidoogreelin trombosyyttieneston aktiivisuutta.

Klopidoogreelilla ja muilla samanaikaisesti annetuilla lääkevalmisteilla on tehty useita kliinisiä tutkimuksia mahdollisten farmakodynaamisten ja farmakokineettisten yhteisvaikutusten selvittämiseksi. Kliinisesti merkitseviä farmakodynaamisia interaktioita ei havaittu, kun klopidoogreelia annettiin samanaikaisesti joko atenololin tai nifedipiinin tai niiden molempien kanssa. Samanaikaisesti annettu fenobarbitaali, simetidiini tai estrogeeni eivät myöskään vaikuttaneet merkittävästi klopidoogreelin farmakodynamiikkaan.

Samanaikainen klopidoogreelin käyttö ei vaikuttanut digoksiinin eikä teofylliinin farmakokinetiikkaan. Antasidit eivät muuttaneet klopidoogreelin imeytymistä.

Ihmisen maksan mikrosomeilla tehdyt tutkimukset osoittavat, että klopidoogreelin karboksylaattimetaboliitti voi estää sytokromi P<sub>450</sub>2C9:n aktiivisuutta. Tämä saattaa nostaa sytokromi P<sub>450</sub>2C9:n metaboloimien lääkevalmisteiden, kuten fenytoiinin, tolbutamidin sekä NSAID-lääkkeiden pitoisuutta plasmassa. CAPRIE-tutkimuksen tulokset antavat viitteitä siitä, että fenytoiinia ja tolbutamidia voidaan käyttää turvallisesti samanaikaisesti klopidoogreelin kanssa.

Ylläolevan spesifisen lääkevalmisteiden yhteisvaikutuksia koskevan tiedon lisäksi ei interaktiotutkimuksia klopidoogreelin ja eräiden aterotromboosipotilaille yleisesti annettavien lääkevalmisteiden kesken ole tehty. Kliinisiin klopidoogreelitutkimuksiin osallistuneet potilaat saivat samanaikaisesti useita lääkevalmisteita, kuten diureetteja, beetasalpaajia, ACE:n estäjiä, kalsiumsalpaajia, kolesterolilääkkeitä, sepelvaltimoita

laajentavia lääkkeitä, diabeteslääkkeitä (insuliini mukaan luettuna), epilepsialääkkeitä ja GPIIb/IIIa:n estäjiä, ilman merkkejä kliinisesti merkitsevistä haitallisista yhteisvaikutuksista.

#### 4.6 Raskaus ja imetys

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

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

Ei tiedetä, erittykö klopidogreeli ihmisellä rintamaitoon. Eläinkokeissa on osoitettu, että klopidogreeli erittyy rintamaitoon. Varovaisuussyistä imetystä ei saa jatkaa Plavix-hoidon aikana.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Klopidogreelilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

#### 4.8 Haittavaikutukset

Klopidogreelin turvallisuutta on arvioitu yli 42 000 potilaalla, jotka ovat osallistuneet kliinisiin tutkimuksiin, joissa yli 9 000 potilasta sai klopidogreelia vähintään vuoden ajan. Kliinisesti merkittävistä haittavaikutuksista, joita havaittiin CAPRIE-, CURE-, CLARITY- sekä COMMIT-tutkimuksissa on mainittu alla. Kaiken kaikkiaan klopidogreeli 75 mg/vrk oli hyvin siedetty verrattuna ASAan annostasolla 325 mg/vrk CAPRIE-tutkimuksessa iästä, sukupuolesta ja rodusta riippumatta.

Kliinisistä tutkimuksista saadun kokemuksen lisäksi haittavaikutuksia on ilmoitettu spontaanisti.

Verenvuoto on kaikkein yleisimmin raportoitu haitta sekä kliinisissä tutkimuksissa että valmisteen markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa. Verenvuotoa raportoitiin yleisimmin ensimmäisen hoitokuukauden aikana.

CAPRIE-tutkimuksessa klopidogreelilla tai ASAlla hoidetuilla potilailla yleinen verenvuodon ilmaantuvuus oli 9,3 %. Vaikeiden tapausten esiintyvyys oli klopidogreeliryhmässä 1,4 % ja ASA-ryhmässä 1,6 %.

CURE-tutkimuksessa vakavien verenvuotojen frekvenssi annettaessa klopidogreelia + ASAa riippui ASA-annoksesta (< 100 mg: 2,6 %; 100–200 mg: 3,5 %; > 200 mg: 4,9 %) samoin kuin vakavien verenvuotojen frekvenssi annettaessa lumelääkettä + ASAa (< 100 mg: 2,0 %; 100–200 mg: 2,3 %; > 200 mg: 4,0 %). Vuotoriski (hengenvaaralliset, suuret, vähäiset, muut) pieneni tutkimuksen aikana: 0-1 kuukautta (klopidogreeli: 9,6 %; lumelääke: 6,6 %), 1-3 kuukautta (klopidogreeli: 4,5 %; lumelääke: 2,3 %), 3-6 kuukautta (klopidogreeli: 3,8 %; lumelääke: 1,6 %), 6-9 kuukautta (klopidogreeli: 3,2 %; lumelääke: 1,5 %), 9-12 kuukautta (klopidogreeli: 1,9 %; lumelääke: 1,0 %). Vakavat vuodot eivät lisääntyneet klopidogreeli + ASA-yhdistelmän käytön yhteydessä sepelvaltimo-ohitusleikkauksen jälkeisenä 7 päivänä potilailla, jotka olivat lopettaneet lääkityksen yli viisi päivää ennen leikkausta (klopidogreeli + ASA 4,4 % vs. lumelääke + ASA 5,3 %). Potilailla, jotka jatkoivat hoitoa viiden ohitusleikkausta edeltäneen päivän aikana, vuotojen esiintyvyys oli klopidogreeli + ASAlla 9,6 % ja lumelääke + ASAlla 6,3 %.

CLARITY-tutkimuksessa verenvuodot lisääntyivät kokonaisvaltaisesti klopidogreeli + ASA-ryhmässä (17,4 %) verrattuna lumelääke + ASA-ryhmään (12,9 %). Vaikeiden vuotojen esiintyvyys oli samanlaista ryhmien välillä (1,3 % klopidogreeli + ASA-ryhmässä verrattuna 1,1 % lumelääke + ASA-ryhmään). 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 (0,6 % klopidogreeli + ASA-ryhmässä vs. 0,5 % lumelääke + ASA-ryhmässä).

Haittavaikutukset, jotka ilmaantuivat joko kliinisten tutkimusten aikana tai raportoitiin markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa on esitetty alla olevassa taulukossa. Esiintymistiheyden arvioinnissa on käytetty seuraavaa luokitusta: yleinen (>1/100, <1/10), melko harvinainen (>1/1000, <1/100), harvinainen (>1/10000, <1/1000), hyvin harvinainen (<1/10000). Kunkin elinluokan haittavaikutukset on esitetty vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

<b>Elinluokka</b>	<b>Yleinen</b>	<b>Melko harvinainen</b>	<b>Harvinainen</b>	<b>Hyvin harvinainen</b>
Veri ja imukudos		trombosytopenia, leukopenia, eosinofilia	neutropenia mukaan lukien vaikea neutropenia	tromboottinen trombosytopeeninen purppura (TTP) (ks. kohta 4.4), aplastinen anemia, pansytopenia, agranulosytoosi, vaikea trombosytopenia, granulosytopenia, anemia
Immuunijärjestelmä				seerumitauti, anafylaktiset reaktiot
Psykkiset häiriöt				harhat, sekavuus
Hermosto		kallonsisäiset verenvuodot (osa raportoitu kuolemaan johtaneina), päänsärky, tuntohäiriöt, heitehuimaus		makuuain muuokset
Silmät		silmän verenvuoto (sidekalvo, silmän sisäinen, verkkokalvo)		
Kuulo ja tasapainoelin			kierto-huimaus	
Verisuonisto	verenpurkautuma			vaikea verenvuoto, leikkaushaavan verenvuoto, vaskuliitti, hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	nenäverenvuoto			hengitysteiden verenvuoto (veriyskä, keuhkojen verenvuoto), bronkospasmi, interstitielli pneumoniitti

<b>Elinluokka</b>	<b>Yleinen</b>	<b>Melko harvinainen</b>	<b>Harvinainen</b>	<b>Hyvin harvinainen</b>
Ruuansulatus-elimistö	maha-suolikanavan verenvuoto, ripuli, vatsakipu, ruuansulatushäiriö	mahahaava ja pohjukais-suolihaava, gastriitti, oksentelu, pahoinvointi, ummetus, ilmavaivat	vatsakalvontakainen verenvuoto	maha-suolikanavan ja vatsakalvontakainen verenvuoto kuolemaan johtavana, haimatulehdus, paksunsuolentulehdus (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 pemfigoidi (toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, erythema multiforme), angioedeema, punoittava ihottuma, nokkosrokko, ihottuma, punajäkälä
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		

#### **4.9 Yliannostus**

Klopidogreelin yliannostus voi johtaa pidentyneeseen vuotoaikaan ja siitä johtuviin vuotokomplikaatioihin. Jos vuotoja havaitaan, on ryhdyttävä asianmukaisiin hoitotoimenpiteisiin.

Klopidogreelin farmakologiselle vaikutukselle ei ole löydetty vasta-ainetta. Jos pidentynyt vuotoaika on korjattava nopeasti, verihiutaleinfuusio saattaa kumota klopidogreelin vaikutukset.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

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

Klopidogreeli on aihiolääke, jonka yksi metaboliitti estää verihituleiden aggregaatiota. Klopidogreelin pitää metaboloitua CYP450 entsyymien välityksellä, jotta verihituleiden aggregaatiota estävä aktiivinen metaboliitti muodostuu. Tämä klopidogreelin aktiivinen metaboliitti estää selektiivisesti adensiinidifosfaatin (ADP) sitoutumisen verihituleiden P2Y<sub>12</sub> -reseptoreihin ja tätä seuraavan ADP-välitteisen glykoproteiini GPIIb/IIIa-kompleksin aktivoitumisen, jolloin verihituleiden aggregaatio estyy. Pysyvästä 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 entsyymin välityksellä, joista osa on polymorfisia tai altistuneita toisten lääkeaineiden aiheuttamalle inhibitiolle, kaikki potilaat eivät saa tarpeellista verihituleiden estoa.

Toistuvasti annettu 75 mg:n vuorokausiannos klopidogreelia esti huomattavasti ADP:n aiheuttamaa verihituleiden aggregaatiota jo ensimmäisestä hoitopäivästä alkaen. Estovaikutus voimistui vähitellen ja vakaa tila saavutettiin 3. ja 7. päivän välillä. Vakaassa tilassa 75 mg:n vuorokausiannoksen estovaikutus oli keskimäärin 40 – 60 %. Verihituleiden aggregaatio ja vuotoaika palautuivat asteittain lähtötasolle, yleensä 5 päivän kuluessa hoidon päättymisestä.

Klopidogreelin turvallisuutta ja tehokkuutta on arvioitu neljässä kaksoissokkotutkimuksessa käsittäen yli 80 000 potilasta: CAPRIE-tutkimuksessa verrattiin klopidogreelia ASAan. CURE-, CLARITY- ja COMMIT-tutkimuksissa verrattiin klopidogreelia lumelääkkeeseen antaen molemmat lääkevalmisteet yhdessä ASA:n ja muun normaalihoiton kanssa.

### **Äskettäinen sydäninfarkti, aivohalvaus tai todettu perifeerinen valtimosairaus**

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

Klopidogreeli vähensi merkitsevästi uusien iskeemisten tapahtumien esiintyvyyttä verrattuna asetyylisalisyyliliyhappoon (sydäninfarktin, iskeemisen aivohalvauksen ja verisuoniperäisen kuoleman yhdistetty päätapahtuma): "Intention-to-treat"- analyysissä klopidogreelia saaneilla esiintyi 939 tapahtumaa ja ASAa 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:tta kahden vuoden ajan hoidettua potilasta kohti, klopidogreelilla estetään 10 [CI:0 - 20] uutta iskeemistä tapahtumaa enemmän kuin ASalla. Toissijainen päätapahtuma oli kokonaiskuolleisuus, jota analysoitaessa ei havaittu merkitsevää 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 ASAan) 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 ASasta (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 pienentymisessä 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-aaltointfarkti) 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 klopidogreelia (300 mg:n kyllästysannos, jonka jälkeen 75 mg/vrk, N=6259) tai lumelääkettä (N=6303), joita kumpaakin annettiin samanaikaisesti ASAn (75-325 mg kerran vuorokaudessa) ja muiden asiaankuuluvien hoitojen kanssa. Potilaita hoidettiin enintään vuoden ajan. CURE-tutkimuksessa 823 (6,6 %) potilasta saivat samanaikaista GPIIb/IIIa:n estäjälääkitystä. Hepariniä annettiin yli 90 %:lle potilaista, eikä samanaikainen hepariinihoito vaikuttanut merkittävästi suhteelliseen vuotofrekvenssiin klopidogreelin ja lumelääkkeen välillä.

Ensisijaisen päätetapahtuman [sydän- ja verisuonitautiperäinen kuolema, sydäninfarkti tai aivohalvaus] kokoneiden 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 pieneneminen konservatiivisesti hoidetuilla potilailla, 29 %:n kun heille tehtiin pallolaajennus stenttauksen kera (PTCA) tai ilman sitä, ja 10 %:n silloin, kun heille tehtiin ohitusleikkaus (CABG)). Uudet sydän- ja verisuonitautitapahtumat (ensisijainen päätetapahtuma) estyivät ja suhteellisen riskin väheneminen oli 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), tutkimuksen vaiheissa 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 ja 9-12 kuukautta. 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-estäjän (RRR = 18,2 %; CI: 6,5 %, 28,3 %) tarpeen väheneminen.

Toisen ensisijaisen päätetapahtuman (sydän- ja verisuonitautiperäinen kuolema, sydäninfarkti, aivohalvaus tai refraktaarinen iskemia) kokoneiden potilaiden määrä oli 1035 (16,5 %) klopidogreelihoitoa saaneiden ryhmässä ja 1187 (18,8 %) lumehoitoa saaneiden ryhmässä; suhteellinen riski pieneni 14 % (95 % CI 6 % - 21 %, p = 0,0005) klopidogreelihoitoa saaneessa ryhmässä. Tämä hyöty johtui lähinnä tilastollisesti merkittävästä sydäninfarktin ilmaantuvuuden vähenemisestä [287 (4,6 %) klopidogreeliryhmässä ja 363 (5,8 %) lumelääkeryhmässä]. Muutosta ei nähty epästabiilin angina pectoriksen vuoksi tapahtuneiden uusien sairaalahoitokasojen määrässä.

Tulokset, jotka saatiin erilaisissa potilasryhmissä (esim. epästabiili angina pectoris tai non-Q-aaltointfarkti, riskitaso pieni – suuri, diabetes, revaskularisaation tarve, ikä, sukupuoli jne.), olivat yhteneväiset ensisijaisen analyysin tulosten kanssa. Erityisesti post-hoc analyysi niistä 2172 potilaasta (17 %:a koko CURE-tutkimukseen osallistuneesta ryhmästä), joille asennettiin stentti (Stent-CURE) osoitti, että klopidogreeli vähensi ensisijaisen päätetapahtumien yhdistelmän (sydän- ja verisuonitautiperäinen kuolema, sydäninfarkti, aivohalvaus) ilmaantuvuutta merkittävästi 26,2 % (RRR) lumelääkkeeseen verrattuna. Klopidogreeli vähensi myös vaihtoehtoisen ensisijaisen päätetapahtumien yhdistelmän (sydän- ja verisuonitautiperäinen kuolema, sydäninfarkti, aivohalvaus tai refraktaarinen iskemia) ilmaantuvuutta merkittävästi (RRR 23,9 %). 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 3491 potilasta, joiden sydäninfarktista johtuva ST-segmentin nousu oli tapahtunut 12 tunnin kuluessa ja joille suunniteltiin trombolyyttistä hoitoa. Potilaat saivat klopidogreelia (300 mg kyllästysannos, jota seurasi 75 mg /vrk, n=1752) tai lumelääkettä (n=1739). 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 saavuttivat ensisijaisen päätetapahtuman, merkiten 6,7 % absoluuttisen riskin ja 36 % suhteellisen riskinvähennemistä 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=22961) tai lumelääkettä (n=22891) 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.

## 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 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.

### *Metabolia*

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-oksi-klopidogreeliksi. Seuraavassa vaiheessa välimetaboliitista, 2-oksi-klopidogreelistä muodostuu aktiivista metaboliittia, klopidogreelin tiolijohdannaista. *In vitro* tämä metaboliareitti välittyy CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 ja CYP2B6 kautta. Tämä aktiivinen tiolimetaboliitti, joka on eristetty *in vitro*, sitoutuu nopeasti ja palautumattomasti verihiiutaleiden reseptoreihin ja siten inhiboi verihiiutaleiden aggregaatiota.

### *Eliminaatio*

Ihmiselle suun kautta annetusta <sup>14</sup>C-merkitystä klopidogreelistä noin 50 % erittyi virtsaan ja noin 46 % ulosteeseen lääkkeen ottamista seuraavien 120 tunnin kuluessa. Suun kautta tapahtuvan 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*

Useat polymorfiset CYP450 entsyymit aktivoivat klopidogreeliä. CYP2C19 on osallisena sekä aktiivisen metaboliitin että välimetaboliitin, 2-oksi-klopidogreelin muodostuksessa. Klopidogreelin aktiivisen metaboliitin farmakokinetiikka ja trombosyyttienesto, kuten on mitattu *ex vivo* verihiutaleiden aggregaatiotutkimuksissa, eroaa CYP2C19 genotyyppin mukaan. CYP2C19\*1 alleeli vastaa täysin toimivaa metaboliaa kun taas CYP2C19\*2 ja CYP2C\*3 alleelit vastaavat alentunutta metaboliaa. CYP2C19\*2 ja CYP2C19\*3 alleelit selittävät 85 % alentuneen metabolian alleeleista valkoihoisilla ja 99 % aasialaisilla. Muita alleeleja, jotka ovat yhteydessä alentuneeseen metaboliaan ovat CYP2C19\*4, \*5, \*6, \*7, ja \*8, mutta nämä ovat vähemmän yleisiä valtaväestössä. Tavallisten CYP2C19 geno- ja fenotyyppien frekvenssit ovat seuraavassa taulukossa.

#### **CYP2C19 Geno- ja fenotyyppien frekvenssit**

	Frekvenssi %		
	Valkoihoiset (n=1356)	Mustaihoiset (n=966)	Kiinalainen (n=573)
Vahva metabolia: CYP2C19*1/*1	74	66	38
Keskivahva metabolia: CYP2C19*1/*2 or *1/*3	26	29	50
Heikko metabolia: CYP2C19*2/*2, *2/*3 or *3/*3	2	4	14

Tähän mennessä CYP2C19 genotyyppin vaikutusta klopidogreelin aktiivisen metaboliitin farmakokinetiikkaan on tutkittu 227 koehenkilöllä 7 raportoidussa tutkimuksessa. Keskivahvasti ja heikosti metaboloivilla alentunut CYP2C19 metabolia pienentää aktiivisen metaboliitin C<sub>max</sub> ja AUC-arvoja 30-50 %, kun on käytetty 300 mg:n ja 600 mg:n kyllästysannosta ja 75 mg:n ylläpitoannosta. Pienempi altistus aktiiviselle metaboliitille aiheuttaa vähäisempää verihiutaleiden inhibitiota tai suurempaa verihiutaleiden jäännösreaktiivisuutta. Tähän mennessä pienentynyt klopidogreelin trombosyyttienesto on kuvattu 4520 koehenkilöllä 21 raportoidussa tutkimuksessa. Suhteellinen ero trombosyyttienestossa eri genotyyppiryhmien välillä vaihtelee tutkimusten välillä riippuen käytetystä metodista, mutta se on tyypillisesti suurempi kuin 30 %.

CYP2C19 genotyyppin ja klopidogreelihoito tuloksien välistä yhteyttä on tutkittu 2:ssa kliinisten tutkimusten post hoc -analyysissä (CLARITYn alatutkimuksissa [n=465] ja TRITON-TIMI 38 [n=1477]) ja 5 kohorttitutkimuksessa (kokonais n=6489). CLARITYssä ja yhdessä kohorttitutkimuksessa (n=465; Trenk), kardiiovaskulaaristen tapahtumien määrä ei eronnut merkittävästi genotyyppin mukaan. TRITON-TIMI 38 ja 3 kohorttitutkimuksissa (n=3516; Collet, Sibbing, Giusti) potilaat, joilla oli heikentyneen metaboloijan status (yhdistetty keskivahvasti ja heikosti metaboloivat) oli suurempi riski kardiiovaskulaarisiin tapahtumiin (kuolema, sydäninfarkti ja aivohalvaus) tai stenttitromboosiin verrattuna vahvasti metaboloiviin. Viidennessä kohorttitutkimuksessa (n=2208; Simon) tapahtumien määrän kasvu havaittiin vain heikosti metaboloivilla.

Farmakogeneettisellä testauksella voidaan identifioida genotyyppit, joihin liittyy CYP2C19 aktiivisuuden vaihtelu.

On mahdollista, että geneettistä vaihtelua on myös muissa CYP450 entsyymeissä, jotka vaikuttavat kykyyn muodostaa klopidogreelin aktiivista metaboliittia.

Erityisryhmät

Klopidogreelin aktiivisen metaboliitin farmakokinetiikkaa ei tunneta erityisryhmillä.

#### Munuaisten vajaatoiminta

Toistuvien 75 mg:n klopidogreelivuorokausiannosten jälkeen kiertävän päämetaboliitin pitoisuus plasmassa oli pienempi potilailla, joilla oli vaikea munuaissairaus (kreatiniinipuhdistuma 5 – 15 ml/min) kuin potilailla, joilla oli kohtalainen munuaissairaus (kreatiniinipuhdistuma 30 – 60 ml/min) tai terveillä potilailla muissa tutkimuksissa havaitut pitoisuudet. Vaikka ADP:n aiheuttaman verihiutaleiden aggregaation esto oli vähäisempää (25 %) kuin mitä terveillä koehenkilöillä havaittiin, vuotoaika piteni yhtä paljon kuin sellaisilla terveillä koehenkilöillä, jotka saivat 75 mg klopidogreeliä päivässä. Lisäksi kliininen siedettävyyttä 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 ei-kliinisissä tutkimuksissa yleisimmät vaikutukset olivat maksamuutokset. Näitä ilmeni annostasoilla, joissa altistus oli vähintään 25-kertainen verrattuna kliiniseen 75 mg:n vuorokausiannokseen ihmisillä, johtuen maksametaboliaan osallistuviin entsyymeihin kohdistuvasta vaikutuksesta. Terapeuttisten klopidogreeliannosten ei ole havaittu vaikuttavan maksametaboliaan osallistuviin entsyymeihin.

Hyvin suurilla klopidogreeliannoksilla kuvattiin rotalla ja paviaanilla huonoa gastrointestinaalista siedettävyyttä (gastriittia, 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 vuorokausiannokseen ihmisellä).

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

Klopidogreelilla ei todettu 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 klopidogreeliä, 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**

Ydin:

Mannitoli (E421)

Makrogoli 6000

Mikrokiteinen selluloosa

Kovetettu risiiniöljy

Niukasti substituoitu hydroksipropyyliselluloosa

Päällyste:

Hypromelloosi (E464)

Laktoosi

Triasetiini (E1518)

Titaanidioksidi (E171)

Punainen rautaoksidi (E172)

Kiillotusaine:

Karnaubavaha

### **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**

4 x 1, 30 x 1 ja 100 x 1 kalvopäällysteistä tablettia kerta-annoksiin rei'itetyissä alumiiniläpipainoliuskoissa pahvikotelossa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Sanofi Pharma Bristol-Myers Squibb SNC

174 Avenue de France

F-75013 Paris

Ranska

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

EU/1/98/069/008 – 4 x 1 kerta-annoksiin rei'itetyissä alumiiniläpipainoliuskoissa pahvikotelossa

EU/1/98/069/009 – 30 x 1 kerta-annoksiin rei'itetyissä alumiiniläpipainoliuskoissa pahvikotelossa  
EU/1/98/069/010 – 100 x 1 kerta-annoksiin rei'itetyissä alumiiniläpipainoliuskoissa pahvikotelossa

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 15. heinäkuuta 1998  
Viimeisin uudistamispäivämäärä: 15. heinäkuuta 2008

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Yksityiskohtaista tietoa tästä lääkevalmisteesta löytyy Euroopan Lääkearviointiviraston (EMA) kotisivuilta: <http://www.emea.europa.eu/>

