

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zyllt 75 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää klopidoogreelivetysulfaattia vastaten 75 mg klopidoogreelia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 108,125 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

Vaaleanpunainen, pyöreä ja hieman kupera kalvopäällysteinen tabletti.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aterotromboottisten tapahtumien sekundaaripreventio

Klopidoogreeli on tarkoitettu:

- Aikuisille potilaille, joilla on ollut sydäninfarkti (josta on muutama vuorokausi, mutta enintään 35 vuorokautta), aivoinfarkti (josta on 7 vuorokautta, mutta alle 6 kuukautta) tai todettu ääreisvaltimosairaus.
- Aikuisille potilaille, joilla on ollut sepelvaltimotautikohtaus:
 - Asetyyilisäisyylihappoon (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.
 - Asetyyilisäisyylihappoon (ASA) yhdistettynä lääkkein hoidetuille potilaille, joilla on akuutti sydäninfarkti, johon liittyy ST-segmentin nousu, jos potilaille tehdään perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide (mukaan lukien potilaat, joille asennetaan stentti) tai heidät hoidetaan lääkkein ja heille soveltuu trombolyyttinen tai fibrinolyttinen hoito.

Potilailla, joilla on kohtalaisen tai suuren riskin ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA) tai lievä aivoinfarkti

Klopidoogreeli on asetyyilisäisyylihappoon (ASA) yhdistettynä tarkoitettu:

- Aikuisille potilaille, joilla on kohtalaisen tai suuren riskin ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA) (ABCD²¹ -pistemäärä ≥ 4) tai lievä aivoinfarkti (NIHSS²-pistemäärä ≤ 3), 24 tunnin sisällä joko ohimenevästä aivoverenkiertohäiriöstä tai aivoinfarktitapahtumasta.

Aterotromboottisten ja tromboembolisten tapahtumien estäminen eteisvärinässä

Klopidoogreeli on tarkoitettu yhdistelmänä ASA:n kanssa aterotromboottisten ja tromboembolisten tapahtumien estämiseen mukaanlukien aivoinfarktin estämiseen niille aikuisille eteisvärinäpotilaille,

¹ Age, Blood pressure, Clinical features, Duration, and Diabetes mellitus diagnosis

² National Institutes of Health Stroke Scale

joilla on vähintään yksi vaskulaaritapahtumien riskitekijä, jotka eivät voi käyttää K-vitamiiniantagonistiterapiaa (VKA), ja joiden verenvuotoriski on pieni.

Lisätietoja ks. kohta 5.1.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

- Aikuiset ja iäkkäät
75 mg klopidoogreelia kerta-annoksena kerran vuorokaudessa.

Potilaat, joilla on sepelvaltimotautikohtaus:

- Sepelvaltimotautikohtaus ilman ST-segmentin nousua (epästabiili angina pectoris tai non-Q-aaltointfarkti): klopidoogreelihoito on aloitettava yhdellä 300 mg:n tai 600 mg:n kyllästysannoksella. 600 mg:n kyllästysannosta voidaan harkita alle 75-vuotiailla potilailla, joille suunnitellaan perkutaanista sepelvaltimotoimenpidettä (ks. kohta 4.4). Klopidoogreelihoitoa on jatkettava 75 mg:n annoksella kerran vuorokaudessa (yhdessä asetyylisalisyylihapon (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:
 - Lääkkein hoidetuille potilaille, joille soveltuu trombolyyttinen tai fibrinolyttinen hoito, klopidoogreelihoito on annettava päivittäisenä 75 mg:n kerta-annoksena aloittaen 300 mg:n kyllästysannoksella yhdessä ASA:n ja mahdollisen trombolyyttisen hoidon kanssa. Yli 75-vuotiaille lääkkein hoidetuille potilaille klopidoogreelihoito 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 klopidoogreelin ja ASA:n yhdistelmähoidon hyötyä ei ole tutkittu tällä tutkimusasetelmalla (ks. kohta 5.1).
 - Jos potilaalle aiotaan tehdä perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide:
 - Klopidoogreelihoito on aloitettava 600 mg:n kyllästysannoksella potilailla, joille tehdään primaari perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide, ja potilailla, joille tehdään perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide yli 24 tunnin kuluttua fibrinolyttisen hoidon saamisesta. Vähintään 75-vuotiailla potilailla 600 mg:n kyllästysannoksen antamisessa on noudatettava varovaisuutta (ks. kohta 4.4).
 - Klopidoogreelia on annettava 300 mg:n kyllästysannos potilaille, joille tehdään perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide 24 tunnin kuluessa fibrinolyttisen hoidon saamisesta

Klopidoogreelihoitoa on jatkettava 75 mg:n annoksella kerran vuorokaudessa yhdessä ASAn (75 mg – 100 mg vuorokaudessa) kanssa. Yhdistelmähoito on aloitettava niin pian kuin mahdollista oireiden alkamisen jälkeen ja sitä on jatkettava enintään 12 kuukautta (ks. Kohta 5.1).

Aikuiset potilaat, joilla on kohtalaisen tai suuren riskin ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA) tai lievä aivoinfarkti:

Aikuisille potilaille, joilla on kohtalaisen tai suuren riskin ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (ABCD2-pistemäärä ≥ 4) tai lievä aivoinfarkti (NIHSS-pistemäärä ≤ 3), annetaan kyllästysannoksena 300 mg klopidoogreelia ja sen jälkeen 75 mg klopidoogreelia kerran vuorokaudessa yhdessä asetyylisalisyylihapon (ASA) kanssa (75–100 mg kerran vuorokaudessa). Hoito klopidoogreelin ja ASA:n yhdistelmällä on aloitettava 24 tunnin kuluessa tapahtumasta ja sitä on jatkettava 21 vuorokautta, minkä jälkeen siirrytään hoitoon vain yhdellä verihutaleiden estäjällä.

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

Jos annos unohtuu:

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

Erityisryhmät

- Iäkkäät potilaat

Sepelvaltimotautikohtaus ilman ST-segmentin nousua (epästabiili angina pectoris tai non-Q-aaltointfarkti):

- 600 mg:n kyllästysannosta voidaan harkita alle 75-vuotiailla potilailla, joille suunnitellaan perkutaanista sepelvaltimotoimenpidettä (ks. kohta 4.4).

Akuutti sydäninfarkti, johon liittyy ST-segmentin nousu:

- Lääkein hoidetut potilaat, joille soveltuu trombolyyttinen tai fibrinolyyttinen hoito: yli 75-vuotiaille potilaille klopidogreelihoito on aloitettava ilman kyllästysannosta.

Potilaat, joille tehdään primaari perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide, ja potilaat, joille tehdään perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide yli 24 tunnin kuluttua fibrinolyyttisen hoidon saamisesta:

- Vähintään 75-vuotiailla potilailla 600 mg:n kyllästysannoksen antamisessa on noudatettava varovaisuutta (ks. kohta 4.4).

- Pediatriset potilaat
Klopidogreelia ei pitäisi käyttää lapsille, koska tehoa ei ole pystytty osoittamaan (ks. kohta 5.1).
- 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).

Antotapa

Suun kautta

Otetaan joko ruuan kanssa tai ilman ruokaa.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 2 ja 6.1 mainituille apuaineille.
- Vaikea maksan vajaatoiminta.
- Sairaudesta, kuten mahahaavasta tai kallonsisäisestä vuodosta johtuva jatkuva verenvuoto.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Verenvuoto ja verisairaudet

Verenvuotoriskin ja hematologisten haittavaikutusten riskin vuoksi verenkuva 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 tai selektiivisiä serotoniinin takaisinoton estäjiä (SSRI-lääkkeet), voimakkaita CYP2C19:n indusoreja tai muita lääkevalmisteita, joihin liittyy verenvuotoriski, esim. pentoksifylliini (ks. kohta 4.5). Suurentuneen verenvuotoriskin takia hoitoa kolmella verihutaleiden estäjällä (klopidogreeli + ASA + dipyridamoli) ei suositella aivoinfarktin sekundaaripreventioon potilaille, joilla on akuutti ei-kardioembolinen iskeeminen aivoinfarkti tai ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (ks. kohta 4.5 ja kohta 4.8). 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 elektiiviseen leikkaukseen eikä antitromboottinen vaikutus ole väliaikaisesti toivottavaa, klopidogreelihoito on keskeytettävä 7 päivää ennen leikkausta. Potilaan on kerrottava häntä hoitaville lääkäreille ja hammaslääkäreille klopidogreelihoidosta ennen leikkausta ja ennen minkä tahansa uuden lääkevalmisteen käytön aloittamista. Klopidogreeli pidentää vuotoaika ja valmisteen käytössä on noudatettava varovaisuutta potilailla, joilla on vuotoherkkiä leesioita (erityisesti ruuansulatuskanavassa tai silmänsisäisesti).

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

Klopidogreelin 600 mg:n kyllästysannosta ei suositella ≥ 75 -vuotiaille potilaille, joilla on sepelvaltimotautikohtausta ilman ST-segmentin nousua, sillä tällaisilla potilailla on suurentunut verenvuotoriski.

Kliinistä tietoa on rajoitetusti vähintään 75-vuotiaista potilaista, joilla on suurentunut verenvuotoriski ja joille tehdään perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide sellaisen sydäninfarktin vuoksi, johon liittyy ST-segmentin nousu. Näillä potilailla klopidogreelin 600 mg:n kyllästysannoksen käyttöä voidaan harkita vain, jos lääkäri on arvioinut potilaan yksilöllisen verenvuotoriskin.

Tromboottinen trombositopeninen purppura (TTP)

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 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 aivoinfarkti

- *Hoidon aloitus*
 - Jos potilaalla todetaan akuutti lievä aivoinfarkti tai kohtalaisen tai suuren riskin ohimenevä aivoverenkiertohäiriö, yhdistelmähoito kahdella verihutaleiden estäjällä (klopidogreelilla ja asetyylisalisyylihapolla) on aloitettava 24 tunnin sisällä tapahtuman ilmenemisestä.
 - Kahdella verihutaleiden estäjällä toteutetun lyhytkestoisen hoidon hyödyistä ja riskeistä ei ole tietoa potilailla, joilla on akuutti lievä aivoinfarkti tai kohtalaisen tai suuren riskin ohimenevä aivoverenkiertohäiriö ja joilla on aiemmin ollut (ei-tapaturmainen) kallonsisäinen verenvuoto.

- Potilailla, joilla on vaikeusasteeltaan muu kuin lievä aivoinfarkti, klopidoogreelimonoterapia aloitetaan vasta sen jälkeen, kun tapahtumasta on kulunut 7 vuorokautta.
- *Potilaat, joilla on vaikeusasteeltaan muu kuin lievä aivoinfarkti (NIHSS-pistemäärä > 4)*
Koska tietoja ei ole, yhdistelmähoitoa kahdella verihiutaleiden estäjällä ei suositella (ks. kohta 4.1).
- *Äskettäinen lievä aivoinfarkti tai kohtalaisen tai suuren riskin ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA) potilailla, joille on indisoitu tai suunnitteilla jokin interventio*
Potilaista, joille on indisoitu kaulavaltimon endarterektomia tai intravaskulaarinen trombektomia, tai potilaista, joille suunnitellaan trombolyysiä tai antikoagulaatiohoitoa, ei ole saatavilla tietoa, joka tukisi kahdella verihiutaleiden estäjällä toteutetun yhdistelmähoidon käyttöä.
Yhdistelmähoitoa kahdella verihiutaleiden estäjällä ei suositella näissä tapauksissa.

Sytokromi P450 2C19 (CYP2C19)

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

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. Samanaikaista hoitoa voimakkailla tai keskivahvoilla CYP2C19-entsyymiä inhiboivilla lääkevalmisteilla ei voida suositella varovaisuuden vuoksi (ks. kohdassa 4.5 lista CYP2C19:n inhibiittoreista, ks. myös kohta 5.2).

CYP2C19:n toimintaa indusoivien lääkevalmisteiden käytön voidaan olettaa suurentavan klopidoogreelin aktiivisen metaboliitin pitoisuutta, mikä saattaa suurentaa verenvuotoriskiä. Samanaikaista hoitoa voimakkailla CYP2C19:n indusoreilla ei voida varovaisuuden vuoksi suositella (ks. kohta 4.5).

CYP2C8-substraattit

Potilaiden hoitaminen samanaikaisesti klopidoogreelilla ja CYP2C8-substraateilla edellyttää varovaisuutta (ks. kohta 4.5).

Ristireaktiot tienopyridiiniyryhmässä

Potilaiden sairaushistoriasta on selvitettävä mahdollinen aiempi yliherkkyys tienopyridiineille (kuten klopidoogreelille, tiklopidiinille, prasugreelille), koska tienopyridiiniyryhmässä on ilmoitettu ristireaktiivisuutta (ks. kohta 4.8). Tienopyridiinit voivat aiheuttaa allergisia reaktioita, joiden vaikeusaste voi vaihdella lievästä vaikeaan, kuten ihottumaa, angioedeemaa tai hematologisia ristireaktioita, esim. trombositopeniaa ja neutropeniaa. Jos potilas on aiemmin saanut allergisen ja/tai hematologisen reaktion jostakin tienopyridiinistä, hänellä voi olla suurempi riski saada sama tai jokin muu reaktio toisesta tienopyridiinistä. On suositeltavaa seurata yliherkkyyden merkkejä, jos potilaalla tiedetään olevan tienopyridiiniallergia.

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

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

Apuaineet

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lääkevalmisteet, joihin liittyy verenvuotoriski: Verenvuotoriski on suurentunut mahdollisen additiivisen vaikutuksen vuoksi. Verenvuotoriskiä lisäävien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö edellyttää varovaisuutta (ks. kohta 4.4).

Suun kautta otettavat antikoagulanttiiviset lääkkeet: Klopidoogreelin samanaikaista käyttöä suun kautta otettavien antikoagulanttiivisten lääkkeiden kanssa ei suositella, koska verenvuodon määrä saattaa lisääntyä (ks. kohta 4.4). Vaikka klopidoogreelin antaminen 75 mg/vrk ei muuttanut varfariinatriumin 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).

Asetyylisalisyylihappo (ASA): Asetyylisalisyylihappo ei muuttanut klopidoogreelivälitteistä ADP:n aiheuttaman verihituleiden aggregaation estoa, mutta klopidoogreeli voimisti asetyylisalisyylihapon vaikutusta kollageenin aiheuttamaan verihituleiden aggregaatioon. Kuitenkaan samanaikaisesti annettu asetyylisalisyylihappo 500 mg kahdesti päivässä yhden vuorokauden ajan ei lisännyt merkittävästi klopidoogreelistä johtuvaa vuotoajan pitenemistä. On mahdollista, että klopidoogreelin ja asetyylisalisyylihapon välillä on farmakodynaamista yhteisvaikutusta, joka voi johtaa verenvuotoriskin lisääntymiseen. Tämän vuoksi varovaisuutta on noudatettava käytettäessä näitä lääkkeitä samanaikaisesti (ks. kohta 4.4). Klopidoogreelia 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).

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

Muu samanaikainen hoito:

CYP2C19:n indusorit

Koska klopidoogreeli metaboloituu aktiiviseksi metaboliitiksi osittain CYP2C19:n välityksellä, voidaan olettaa, että tämän ensyymien aktiivisuutta indusoivien lääkevalmisteiden käyttö suurentaa klopidoogreelin aktiivisen metaboliitin pitoisuutta.

Rifampisiini indusoi CYP2C19:ää voimakkaasti. Tämä johtaa sekä klopidoogreelin aktiivisen metaboliitin pitoisuuden suurenemiseen että verihituleiden estovaikutuksen voimistumiseen, mikä

saattaa erityisesti suurentaa verenvuotoriskiä. Samanaikaista hoitoa voimakkailla CYP2C19:n indusoreilla ei voida varovaisuuden vuoksi suositella (ks. kohta 4.4).

CYP2C19:n estäjät

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. Samanaikaista hoitoa voimakkailla tai keskivahvoilla CYP2C19-entsyymiä inhiboivilla lääkevalmisteilla ei voida suositella varovaisuuden vuoksi (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 efavirensi.

Protonipumpun estäjät (PPI):

Samaan aikaan tai 12 tuntia klopidoogreeliannoksen jälkeen otettu omepratsoli 80 mg/vrk vähensi altistumista aktiiviselle metaboliitille 45 % (kyllästysannos) tai 40 % (ylläpitoannos). Vähentymiseen liittyi 39 % (kyllästysannos) ja 21 % (ylläpitoannos) heikentynyt verihituleiden aggregaation estäminen. Esomepratsolilla oletetaan olevan samanlainen yhteisvaikutus.

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

Pantopratsolin 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 verihituleiden aggregaation estäminen. Nämä tulokset osoittavat, että klopidoogreelia voidaan antaa samanaikaisesti pantopratsolin kanssa.

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

Tehostettu antiretroviraalinen hoito: Tehostettua antiretroviraalista hoitoa saavilla HIV-potilailla on suuri vaskulaaritapahtumien riski.

HIV-potilailla, jotka ovat saaneet ritonaviirilla tai kobisistaatilla tehostettua antiretroviraalista hoitoa, on todettu merkittävää verihituleiden eston heikkenemistä. Vaikka näiden löydösten kliininen merkitys on epäselvä, spontaanien ilmoitusten perusteella HIV-infektiopotilailla, jotka ovat saaneet ritonaviirilla tehostettua antiretroviraalista hoitoa, on klopidoogreelin kyllästysannoksella annettun hoidon aikana ilmennyt verisuonitukosten uusiutumisia tukoksen poiston jälkeen sekä tromboottisia tapahtumia. Klopidoogreelin ja ritonaviirin samanaikainen käyttö saattaa heikentää keskimääräistä verihituleiden estoa. Tästä syystä klopidoogreelin käyttöä tehostetun antiretroviraalisen hoidon aikana ei voida suositella varovaisuuden vuoksi.

Muut lääkevalmisteet: 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 atenolin tai nifedipiinin tai niiden molempien kanssa. Samanaikaisesti annettu fenobarbitaali tai estrogeeni eivät myöskään vaikuttaneet merkitsevästi klopidoogreelin farmakodynamiikkaan.

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

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

Lääkevalmisteet, jotka ovat CYP2C8-substraatteja: Klopidoogreelin on osoitettu lisäävän terveiden vapaaehtoisten altistumista repaglinidille. *In vitro* -tutkimuksissa on osoitettu, että suurentunut altistuminen repaglinidille johtuu siitä, että klopidoogreelin glukuronidimetaboliitti estää CYP2C8-entsyymia. Koska on olemassa riski, että pitoisuudet plasmassa suurenevat, klopidoogreelin ja ensisijaisesti CYP2C8:n metaboliareitin kautta poistuvien lääkeaineiden (esim. repaglinidi, paklitakseli) samanaikainen anto edellyttää varovaisuutta (ks. kohta 4.4).

Yllä olevan 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.

Kuten muidenkin suun kautta otettavien P2Y₁₂:n estäjien kohdalla, opioidiagonistien samanaikainen käyttö voi viivästyttää ja vähentää klopidoogreelin imeytymistä, mikä oletettavasti johtuu mahalaukun tyhjenemisen hidastumisesta. Tämän kliinistä merkitystä ei tiedetä. Parenteraalisen antitromboottisen aineen käyttöä on harkittava potilailla, joilla on ollut sepelvaltimotautikohtaus ja joille on tarpeen antaa samanaikaisesti morfiinia tai muita opioidiagonisteja.

Rosuvastatiini: Klopidoogreelin on osoitettu suurentavan potilaiden rosuvastatiinialtistuksen 2-kertaiseksi (AUC) ja 1,3-kertaiseksi ($C_{\max}$) 300 mg:n klopidoogreeliannoksen antamisen jälkeen ja 1,4-kertaiseksi (AUC) ilman vaikutuksia $C_{\max}$ -arvoihin 75 mg:n klopidoogreeliannosten toistuvan antamisen jälkeen.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Koska kliinistä tietoa raskauden aikaisesta altistumisesta klopidoogreelille ei ole, klopidoogreelin 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, erittykö klopidoogreeli ihmisen rintamaitoon. Eläinkokeissa on osoitettu, että klopidoogreeli erittyy rintamaitoon. Varovaisuussyistä imetystä ei saa jatkaa Zyllt-hoidon aikana.

Hedelmällisyys

Klopidoogreelin ei ole osoitettu muuttavan hedelmällisyyttä eläintutkimuksissa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Klopidoogreelilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Klopidoogreelin turvallisuutta on arvioitu yli 44 000 potilaalla, jotka ovat osallistuneet kliinisiin tutkimuksiin, joissa yli 12 000 potilasta sai klopidoogreelia vähintään vuoden ajan. Kaiken kaikkiaan klopidoogreeli 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 valmisteen markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa. Verenvuotoa raportoitiin yleisimmin ensimmäisen hoitokuukauden aikana.

CAPRIE-tutkimuksessa klopidoogreelilla tai ASAlla hoidetuilla potilailla yleinen verenvuodon ilmaantuvuus oli 9,3 %. Vaikeiden tapausten esiintyvyys oli sama klopidoogreeliryhmässä ja ASA-ryhmässä.

CURE-tutkimuksessa vakavat vuodot eivät lisääntyneet klopidoogreeli ja ASA-yhdistelmän käytön yhteydessä sepelvaltimo-ohitusleikkauksen jälkeisenä 7 päivänä potilailla, jotka olivat lopettaneet lääkityksen yli viisi päivää ennen leikkausta. Potilailla, jotka jatkoivat hoitoa viiden ohitusleikkauksen edeltäneen päivän aikana, vuotojen esiintyvyys oli klopidoogreeli + ASAlla 9,6 % ja lumelääke + ASAlla 6,3 %.

CLARITY-tutkimuksessa verenvuodot lisääntyivät kokonaisvaltaisesti klopidoogreeli 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 klopidoogreeli + ASA –ryhmässä kuin lumelääke + ASA –ryhmässä (6,7 % vs. 4,3 %). Suuret verenvuodot olivat useimmiten kallon ulkopuolella molemmissa ryhmissä (5,3 % klopidoogreeli + ASA -ryhmässä; 3,5 % lumelääke + ASA -ryhmässä), pääasiassa ruuansulatuskanavassa (3,5 % vs. 1,8 %). Kallon sisäisten verenvuotojen määrä oli suurempi klopidoogreeli + ASA –ryhmässä verrattuna lumelääke + ASA –ryhmään (1,4 % vs. 0,8 %, vastaavasti). Erot kuolemaan johtaneiden verenvuotojen (1,1 % klopidoogreeli + ASA -ryhmässä ja 0,7 % lumelääke + ASA -ryhmässä) ja aivoverenvuotojen (0,8 % ja 0,6 %, vastaavasti) esiintymisessä eivät olleet tilastollisesti merkitseviä ryhmien välillä.

TARDIS-tutkimuksessa potilailla, joilla oli ollut äskettäin aivoinfarkti ja jotka saivat verihiihtaleita estävää intensiivistä hoitoa kolmella lääkevalmisteella (ASA + klopidoogreeli + dipyridamoli), oli enemmän ja vaikeampia verenvuotoja kuin potilailla, jotka saivat joko pelkkää klopidoogreelia tai ASA + dipyridamoli -yhdistelmähoitoa (korjattu yhdistetty vetosuhde [OR] 2,54, 95 % CI 2,05–3,16; $p < 0,0001$).

Haittavaikutusluettelo taulukossa

Haittavaikutukset, jotka ilmaantuivat joko kliinisten tutkimusten aikana tai raportoitiin markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa on esitetty alla olevassa taulukossa. Esiintymistiheyden arvioinnissa on käytetty seuraavaa luokitusta: yleinen ($>1/100$, $<1/10$), melko harvinainen ($>1/1\,000$, $<1/100$), harvinainen ($>1/10\,000$, $<1/1\,000$), hyvin harvinainen ($<1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Kunkin elinluokan haittavaikutukset on esitetty vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinluokka	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen, tuntematon*
------------	---------	-------------------	-------------	--------------------------------

Veri ja imukudos		trombosytopenia , leukopenia, eosinofilia	neutropenia mukaan lukien vaikea neutropenia	tromboottinen trombosytopeeninen purppura (TTP) (ks. kohta 4.4), aplastinen anemia, pansytopenia, agranulosoosi, vaikea trombosytopenia, hankittu hemofilia A, granulosoytopenia, anemia
Sydän				Kounisin oireyhtymä (vasospastinen allerginen angiina/allerginen sydäninfarkti) klopidoogreelin aiheuttaman yliherkkyysreaktion yhteydessä*
Immuunijärjestelmä				seerumitauti, anafylaktiset reaktiot, ristireaktiivinen lääkeaineyleherkkyys tienopyridiiniyryhmässä (kuten tiklopidiini, prasugreeli) (ks. kohta 4.4)*, insuliinin autoimmuunioireyhtymä , joka voi johtaa vaikeaan hypoglykemian erityisesti potilailla, jotka ovat HLA DRA4 - alatyyppeä (yleisempi japanilaisessa väestössä)*
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			Kierto-huimaus	

Verisuonisto	Verenpurkau-ma			vaikea verenvuoto, leikkaushaavan verenvuoto, vaskuliitti, hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Nenäveren-vuoto			hengitysteiden verenvuoto (veriyskä, keuhkojen verenvuoto), bronkospasmi, interstitielli pneumoniitti, eosinofiilinen pneumonia
Ruuansulatus-elimistö	maha-suolikanavan verenvuoto, ripuli, vatsakipu, ruuansulatushäiriö	mahahaava ja pohjukaissuolihaava, gastriitti, oksentelu, pahoinvointi, ummetus, ilmavaivat	vatsakalvontakainen verenvuoto	maha-suolikanavan ja vatsakalvontakainen verenvuoto kuolemaan johtavana, haimatulehdus, paksunsuolen-tulehdus (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), akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP)), angioedeema, lääkeaineen aiheuttama yliherkkyysoireyhtymä, lääkeaineeseen liittyvä eosinofiilinen ihottuma systeemioireineen (DRESS), punoittava tai hilseilevä ihottuma, nokkosrokko, ihottuma, punajäkälä
Sukupuolielimet ja rinnat			gynekomastia	
Luusto, lihakset ja sidekudos				luuston ja lihasten verenvuodot (verta nivelissä), arttriitti, nivelkivut, lihaskivut
Munuaiset ja virtsatiet		verivirtsaisuus		glomerulonefriitti, veren kreatiniinin nousu

Yleisireet ja antopaikassa todettavat haitat	pistokohdan verenvuoto			kuume
Tutkimukset		pitkittynyt verenvuotoaika, neutrofiilien määrän lasku, verihiutaleiden määrän lasku		

* Klopidoogreelille ilmoitetut tiedot, joiden yleisyys on "tuntematon".

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystuhoon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

Klopidoogreeli on aihiolääke, jonka yksi metaboliitti estää verihiutaleiden aggregaatiota. Klopidoogreelin pitää metaboloitua CYP450 entsyymien välityksellä, jotta verihiutaleiden aggregaatiota estävä aktiivinen metaboliitti muodostuu. Tämä klopidoogreelin aktiivinen metaboliitti estää selektiivisesti adenosinidifosfaatin (ADP) sitoutumisen verihiutaleiden P2Y₁₂ -reseptoreihin ja tätä seuraavan ADP-välitteisen glykoproteiini GPIIb/IIIa-kompleksin aktivoitumisen, jolloin verihiutaleiden aggregaatio estyy. Pysyvästä sitoutumisesta johtuen vaikutus säilyy altistuneiden verihiutaleiden kohdalla elinkaaren loppuun (noin 7-10 vuorokautta) ja verihiutaleiden toiminta normalisoituu uusien verihiutaleiden muodostuessa. 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 inhibitiolle, kaikki potilaat eivät saa tarpeellista verihiutaleiden estoa.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Toistuvasti annettu 75 mg:n vuorokausiannos klopidoogreelia 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 estovaikutus oli 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 seitsemässä kaksoissokkotutkimuksessa käsittäen yli 100 000 potilasta: CAPRIE-tutkimuksessa verrattiin klopidogreelia ASAn. CURE-, CLARITY-, COMMIT-, CHANCE-, POINT- ja ACTIVE-A -tutkimuksissa verrattiin klopidogreelia lumelääkkeeseen antaen molemmat lääkevalmisteet yhdessä ASAn ja muun normaalihoidon kanssa.

Äskettäinen sydäninfarkti, aivoinfarkti tai todettu perifeerinen valtimosairaus

CAPRIE-tutkimukseen osallistui 19 185 potilasta, joilla oli aterotromboottinen tapahtuma, kuten äsken sairastettu sydäninfarkti (< 35 päivää), äsken sairastettu aivoinfarkti (7 päivää - 6 kuukautta) tai perifeerinen valtimosairaus (PAD). Potilaat satunnaistettiin saamaan joko 75 mg klopidogreelia vuorokaudessa tai 325 mg asetyylisalisyylihappoa 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 merkittävästi uusien iskeemisten tapahtumien esiintyvyyttä verrattuna asetyylisalisyylihappoon (sydäninfarktin, aivoinfarktin 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 merkittävää eroa klopidogreelin (5,8 %) ja ASAn (6,0 %) välillä.

Diagnoosin mukaan tehdyssä alaryhmäanalyysissä (sydäninfarkti, aivoinfarkti 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 merkittävää eroa ASAA:n) aivoinfarktipotilailla (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 päätapahtuman [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 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 päätapahtuma) 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 klopidoogreeli + ASA -ryhmässä tapahtunut enää hyödyn lisääntymistä kolmen kuukauden hoidon jälkeen, mutta verenvuotoriski säilyi (ks. kohta 4.4).

Klopidoogreelin 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) kokeneiden potilaiden määrä oli 1035 (16,5 %) klopidoogreelihoitoa saaneiden ryhmässä ja 1187 (18,8 %) lumehoitoa saaneiden ryhmässä; suhteellinen riski pieneni 14 % (95 % CI 6 % - 21 %, $p = 0,0005$) klopidoogreelihoitoa saaneessa ryhmässä. Tämä hyöty johtui lähinnä tilastollisesti merkitsevistä sydäninfarktin ilmaantuvuuden vähenemisestä [287 (4,6 %) klopidoogreeliryhmässä ja 363 (5,8 %) lumelääkeryhmässä]. Muutosta ei nähty epästabiliin angina pectoriksen vuoksi tapahtuneiden uusien sairaalahoitojaksojen määrässä.

Tulokset, jotka saatiin erilaisissa potilasryhmissä (esim. epästabili 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 2 172 potilaasta (17 %:a koko CURE-tutkimukseen osallistuneesta ryhmästä), joille asennettiin stentti (Stent-CURE) osoitti, että klopidoogreeli vähensi ensisijaisen päätetapahtumien yhdistelmän (sydän- ja verisuonitautiperäinen kuolema, sydäninfarkti, aivohalvaus) ilmaantuvuutta merkitsevästi 26,2 % (RRR) lumelääkkeeseen verrattuna. Klopidoogreeli vähensi myös vaihtoehtoisen ensisijaisen päätetapahtumien yhdistelmän (sydän- ja verisuonitautiperäinen kuolema, sydäninfarkti, aivohalvaus tai refraktaarinen iskemia) ilmaantuvuutta merkitsevästi (RRR 23,9 %). Klopidoogreeliin ei todettu liittyvän erityisiä turvallisuusongelmia tässä potilasryhmässä. Siten tämän alaryhmäanalyyysin tulokset ovat yhteneväiset koko tutkimuksen tulosten kanssa.

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

Sydäninfarkti, johon liittyy ST-segmentin nousu

Potilailla, joilla on akuutti sydäninfarkti ST-segmentin nousulla, klopidoogreelin turvallisuutta ja tehoa on tutkittu kahdessa satunnaistetussa, lumekontrolloidussa, kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa, CLARITY ja COMMIT, sekä CLARITY-tutkimuksen prospektiivisessä alaryhmäanalyyseissä (CLARITY PCI).

CLARITY-tutkimuksessa oli 3491 potilasta, joiden sydäninfarktista johtuva ST-segmentin nousu oli tapahtunut 12 tunnin kuluessa, ja joille suunniteltiin trombolyyttistä hoitoa. Potilaat saivat klopidoogreelia (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 % ≥ 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 klopidoogreeliryhmässä ja 21,7 % lumelääkeryhmässä saavuttivat ensisijaisen päätetapahtuman, merkiten 6,7 % absoluuttisen riskin ja 36 % suhteellisen riskin vähenemistä klopidoogreelin 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 fibrinolytti- tai hepariinityyppi.

CLARITY PCI -alaryhmäanalyysi käsitti 1 863 potilasta, joilla oli sydäninfarkti, johon liittyi ST-segmentin nousu, ja joille tehtiin perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide. Potilailla, jotka saivat 300 mg:n kyllästysannoksen klopidoorelia (n = 933), sydän- ja verisuonitautiperäisen kuoleman, sydäninfarktin tai aivohalvauksen ilmaantuvuus perkutaanisen sepelvaltimotoimenpiteen jälkeen oli merkitsevästi pienempi kuin lumelääkettä saaneilla potilailla (n = 930) (3,6 % potilailla, jotka saivat klopidoorelia ennen toimenpidettä, vs. 6,2 % lumelääkettä saaneilla, kerroinsuhde [OR] 0,54; 95 % CI: 0,35–0,85; p = 0,008). Potilailla, jotka saivat 300 mg:n kyllästysannoksen klopidoorelia, sydän- ja verisuonitautiperäisen kuoleman, sydäninfarktin tai aivohalvauksen ilmaantuvuus 30 vuorokauden kuluessa perkutaanisen sepelvaltimotoimenpiteen jälkeen oli merkitsevästi pienempi kuin lumelääkettä saaneilla potilailla (7,5 % potilailla, jotka saivat klopidoorelia ennen toimenpidettä, vs. 12,0 % lumelääkettä saaneilla, OR 0,59; 95 % CI: 0,43–0,81; p = 0,001). Tämä yhdistetty päätetapahtuma ei kuitenkaan ollut tilastollisesti merkitsevä, kun sitä arvioitiin CLARITY-tutkimuksen koko populaatiossa toissijaisena päätetapahtumana. Vaikeiden tai vähäisten verenvuotojen esiintyvyyksissä ei todettu merkitseviä eroja hoitojen välillä (2,0 % potilailla, jotka saivat klopidoorelia ennen toimenpidettä, vs. 1,9 % lumelääkettä saaneilla, p > 0,99). Analyysin tulokset tukevat klopidoorelin kyllästysannoksen varhaista käyttöä potilailla, joilla on sydäninfarkti, johon liittyy ST-segmentin nousu, ja klopidoorelin rutiininomaista käyttöä ennen toimenpidettä potilailla, joille tehdään perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide.

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 klopidoorelia (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 % ≥ 60-vuotiaita (26 % ≥ 70-vuotiaita) ja 54,5 % potilaista sai fibrinolyyttejä.

Klopidooreli 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.

600 mg:n kyllästysannos klopidoorelia potilailla, joilla on sepelvaltimotautikohtaus ja joille tehdään perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide

CURRENT-OASIS-7 (*Clopidogrel and Aspirin Optimal Dose Usage to Reduce Recurrent Events Seventh Organization to Assess Strategies in Ischemic Syndromes*)

Tähän satunnaistettuun faktoritutkimukseen osallistui 25 086 henkilöä, joilla oli sepelvaltimotautikohtaus ja joille aiottiin tehdä varhainen perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko kaksinkertainen annos (600 mg päivänä 1, sitten 150 mg päivinä 2-7, sitten 75 mg vuorokaudessa) tai tavanomainen annos (300 mg päivänä 1, sitten 75 mg vuorokaudessa) klopidoorelia ja suuri annos (300–325 mg vuorokaudessa) tai pieni annos (75–100 mg vuorokaudessa) ASAA. Tutkimukseen otetuista potilaista 24 835 potilaalle, joilla oli sepelvaltimotautikohtaus, tehtiin sepelvaltimoiden varjoainekuvaus ja 17 263 potilaalle tehtiin perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide. Niillä 17 263 potilaalla, joille tehtiin perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide, kaksinkertainen klopidooreliannos verrattuna tavanomaiseen annokseen pienensi ensisijaisen päätetapahtuman esiintyvyyttä (3,9 % vs. 4,5 %, korjattu HR 0,86; 95 % CI 0,74–0,99; p = 0,039) ja vähensi merkitsevästi stentitromboosia (1,6 % vs. 2,3 %, HR 0,68; 95 % CI: 0,55–0,85; p = 0,001). Vaikeita verenvuotoja esiintyi yleisemmin kaksinkertaisen klopidooreliannoksen kuin tavanomaisen klopidooreliannoksen käytön yhteydessä (1,6 % vs. 1,1 %, HR 1,41; 95 % CI 1,09–1,83; p = 0,009). Tässä tutkimuksessa klopidoorelin 600 mg:n kyllästysannoksella todettiin olevan yhdenmukainen teho sekä vähintään 75-vuotiailla potilailla että alle 75-vuotiailla potilailla.

ARMYDA-6 MI (*The Antiplatelet therapy for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty - Myocardial Infarction*)

Tässä satunnaistetussa, prospektiivisessa, kansainvälisessä monikeskustutkimuksessa arvioitiin klopidoogreelin 600 mg:n vs. 300 mg:n kyllästysannoksen antamista ennen toimenpidettä potilaille, joille tehtiin kiireellinen perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide sellaisen sydäninfarktin vuoksi, johon liittyi ST-segmentin nousu. Potilaat saivat 600 mg:n kyllästysannoksen klopidoogreelia (n = 103) tai 300 mg:n kyllästysannoksen klopidoogreelia (n = 98) ennen perkutaanista sepelvaltimotoimenpidettä, minkä jälkeen heille määrättiin 75 mg/vrk klopidoogreelia perkutaanista sepelvaltimotoimenpidettä seuraavasta päivästä alkaen enintään vuoden ajaksi. Potilailla, jotka saivat 600 mg:n kyllästysannoksen klopidoogreelia, infarktin koko oli merkitsevästi pienempi kuin potilailla, jotka saivat 300 mg:n kyllästysannoksen. Potilailla, jotka saivat 600 mg:n kyllästysannoksen, todettiin harvemmin TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) < 3 -virtaus perkutaanisen sepelvaltimotoimenpiteen jälkeen (5,8 % vs. 16,3 %, p = 0,031), vasemman kammion ejektiofraktio (LVEF) oli parempi kotiutusajankohtana ($52,1 \pm 9,5$ % vs. $48,8 \pm 11,3$ %, p = 0,026) ja 30 vuorokauden kuluessa todettiin vähemmän merkittäviä kardiovaskulaaritapahtumia (5,8 % vs. 15 %, p = 0,049). Verenvuotojen tai katetrin sisäänvientikohdan komplikaatioiden ei todettu lisääntyneen (toissijaisia päätapahtumia päivänä 30).

HORIZONS-AMI (*Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction*)

Tässä post hoc -analyysitutkimuksessa arvioitiin, estääkö 600 mg:n kyllästysannos klopidoogreelia verihiutaleiden aktivaatiota nopeammin ja enemmän. Analyysissä tarkasteltiin 600 mg:n kyllästysannoksen vs. 300 mg:n kyllästysannoksen vaikutusta klinisiin hoitotuloksiin 30 vuorokauden aikana 3 311:lla päätutkimuksen potilaalla (n = 1 153 ryhmässä, jossa kyllästysannos oli 300 mg; n = 2 158 ryhmässä, jossa kyllästysannos oli 600 mg), kun kyllästysannos annettiin ennen sydämen katetrointia ja sen jälkeen annettiin 75 mg/vrk vähintään 6 kuukauden ajan kotiutuksen jälkeen. Tuloksista todettiin, että 600 mg:n kyllästysannoksen saaneiden ryhmässä oli 30 vuorokauden aikana merkitsevästi pienempi korjaamaton kuolleisuus (1,9 % vs. 3,1 %, p = 0,03), uusintainfarktien esiintyvyys (1,3 % vs. 2,3 %, p = 0,02) ja varmojen tai todennäköisten stentitromboosien esiintyvyys (1,7 % vs. 2,8 %, p = 0,04) mutta verenvuotojen esiintyvyys ei suurentunut. Monimuuttuja-analyysin perusteella 600 mg:n kyllästysannoksen käyttö ennusti itsenäisesti merkittävien sydänperäisten haattatapahtumien pienempää esiintyvyyttä 30 vuorokauden kuluessa (HR: 0,72 [95 % CI: 0,53–0,98], p = 0,04). Vaikeiden (ohitusleikkaukseen liittymättömien) verenvuotojen esiintyvyys oli 6,1 % ryhmässä, jossa kyllästysannos oli 600 mg, ja 9,4 % ryhmässä, jossa kyllästysannos oli 300 mg (p = 0,0005). Vähäisten verenvuotojen esiintyvyys oli 11,3 % ryhmässä, jossa kyllästysannos oli 600 mg, ja 13,8 % ryhmässä, jossa kyllästysannos oli 300 mg (p = 0,03).

Pitkäkestoinen (12 kuukauden pituinen) klopidoogreelihoito perkutaanisen sepelvaltimotoimenpiteen jälkeen potilailla, joilla oli sydäninfarkti, johon liittyi ST-segmentin nousu

CREDO (*Clopidogrel for the Reduction of Adverse Events During Observation*)

Tässä Yhdysvalloissa ja Kanadassa toteutetussa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa arvioitiin pitkäkestoisen (12 kuukauden pituisen) klopidoogreelihoitoon hyötyjä perkutaanisen sepelvaltimotoimenpiteen jälkeen. 2 116 potilasta satunnaistettiin saamaan 300 mg:n kyllästysannos klopidoogreelia (n = 1 053) tai lumelääkettä (n = 1 063) 3–24 tuntia ennen perkutaanista sepelvaltimotoimenpidettä. Kaikki potilaat saivat myös 325 mg ASAa. Tämän jälkeen kaikki potilaat molemmissa ryhmissä saivat klopidoogreelia 75 mg/vrk päivään 28 asti. Päivästä 29 aina 12 kuukauteen asti klopidoogreeli-ryhmän potilaat saivat klopidoogreelia 75 mg/vrk ja vertailuryhmän potilaat saivat lumelääkettä. Molempien ryhmien potilaat saivat ASAa koko tutkimuksen ajan (81–325 mg/vrk). 1 vuoden kohdalla klopidoogreeli-ryhmässä todettiin merkitsevästi pienempi kuoleman, sydäninfarktin tai aivohalvauksen yhdistetty riski (suhteellinen vähenemä 26,9 %, 95 % CI 3,9 % – 44,4 %; p = 0,02; absoluuttinen vähenemä 3 %) verrattuna lumelääke-ryhmään. Vaikeiden verenvuotojen esiintyvyydessä (8,8 % klopidoogreelia saaneilla vs. 6,7 % lumelääkettä saaneilla, p = 0,07) ja vähäisten verenvuotojen esiintyvyydessä (5,3 % klopidoogreelia saaneilla vs. 5,6 % lumelääkettä saaneilla, p = 0,84) ei todettu merkitsevää eroa 1 vuoden kohdalla. Tämän tutkimuksen tärkein havainto on, että klopidoogreelin ja ASAn käytön jatkaminen vähintään 1 vuoden ajan johtaa merkittävien tromboottisten tapahtumien tilastollisesti merkitsevään ja kliinisesti merkittävään vähenemiseen.

EXCELLENT (*Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting*)

Tämä prospektiivinen, avoin, satunnaistettu tutkimus tehtiin Koreassa, ja siinä arvioitiin, onko 6 kuukauden pituinen hoito kahdella verihiutaleiden estäjällä (dual antiplatelet therapy, DAPT) vähintään samanveroinen kuin 12 kuukauden pituinen DAPT-hoito lääkehoitoon asentamisen jälkeen. Tutkimukseen osallistui 1 443 potilasta, joille asennettiin stentti. Heidät satunnaistettiin saamaan 6 kuukauden pituista DAPT-hoitoa (ASA 100–200 mg/vrk ja klopidoogreeli 75 mg/vrk 6 kuukauden ajan, sen jälkeen vain ASA 12 kuukauteen asti) tai 12 kuukauden pituista DAPT-hoitoa (ASA 100–200 mg/vrk ja klopidoogreeli 75 mg/vrk 12 kuukauden ajan). Kohdesuonen hoidon epäonnistumisen (yhdistetty päätetapahtuma, johon kuuluivat sydänperäinen kuolema, sydäninfarkti ja kohdesuonen revaskularisaatio) ilmaantuvuudessa, joka oli ensisijainen päätetapahtuma, ei todettu merkitsevää eroa 6 kuukauden ja 12 kuukauden pituisen DAPT-hoidon ryhmien välillä (HR: 1,14; 95 % CI: 0,70–1,86; $p = 0,60$). Tutkimuksessa ei myöskään todettu merkitseviä eroja 6 kuukauden ja 12 kuukauden pituisen DAPT-hoidon ryhmien välillä turvallisuutta koskevassa päätetapahtumassa (yhdistetty päätetapahtuma, johon kuuluivat kuolema, sydäninfarkti, aivohalvaus, stentitromboosi ja TIMI-kriteerien mukainen vaikea verenvuoto) (HR: 1,15; 95 % CI: 0,64–2,06; $p = 0,64$). Tämän tutkimuksen tärkein havainto on, että 6 kuukauden pituinen DAPT-hoito oli vähintään samanveroinen kuin 12 kuukauden pituinen DAPT-hoito, kun arviointiperusteena oli kohdesuonen hoidon epäonnistumisen riski.

P2Y₁₂-estäjän vaihtaminen lievempään potilailla, joilla on ollut sepelvaltimotautikohtaus

Kahdessa satunnaistetussa tutkijarahoitteisessa tutkimuksessa (ISS) – TOPIC ja TROPICAL-ACS – arvioitiin vaihtoa voimakkaammasta P2Y₁₂-reseptorin estäjästä klopidoogreeliin yhdistelmänä ASA:n kanssa akuutin vaiheen jälkeen potilailla, joilla on ollut sepelvaltimotautikohtaus. Näistä tutkimuksista on kliinisiä hoitotuloksia koskevia tietoja.

Voimakkaampien P2Y₁₂:n estäjien, tikagrelorin ja prasugreelin, aikaansaama kliininen hyöty niillä tehdyissä keskeisissä tutkimuksissa liittyy uusiutuvien iskeemisten tapahtumien (akuutti ja subakuutti stentitromboosi, sydäninfarkti ja kiireellinen revaskularisaatio mukaan lukien) merkittävään vähenemiseen. Vaikka iskemian suhteen saavutettu hyöty oli johdonmukainen koko ensimmäisen vuoden ajan, sepelvaltimotautikohtauksen jälkeen uusiutuvien iskeemisten tapahtumien havaittiin vähenevän enemmän ensimmäisten päivien aikana hoidon aloittamisen jälkeen. Sitä vastoin *post-hoc*-analyysit osoittivat, että voimakkaampien P2Y₁₂:n estäjien käyttöön liittyi tilastollisesti merkitsevästi suurentunut verenvuotoriski, joka ilmeni pääasiassa ylläpitovaiheen aikana, sen jälkeen, kun sepelvaltimotautikohtauksesta oli kulunut vähintään kuukausi. TOPIC- ja TROPICAL-ACS tutkimukset oli suunniteltu arvioimaan, miten voidaan vähentää verenvuototapahtumia ja samalla säilyttää teho.

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

Tähän tutkijarahoitteeseen, satunnaistettuun, avoimeen tutkimukseen osallistui potilaita, joilla oli ollut sepelvaltimotautikohtaus ja jotka tarvitsivat pallolaajennuksen. Potilaat, jotka saivat ASA:aa ja voimakkaampaa P2Y₁₂-salpaajaa ja joilla ei ollut ilmennyt haittatapahtumaa yhden kuukauden kohdalla, määrättiin vaihtamaan lääkehoito kiinteäannoksiseen ASA:n ja klopidoogreelin yhdistelmään (lievempi hoito kahdella verihiutaleiden estäjällä (DAPT)) tai jatkamaan lääkehoitoaan (muuttumaton DAPT).

Analyysiin sisältyi yhteensä 645 potilasta 646 potilaasta, joilla oli ollut ST-nousuinfarkti tai infarkti ilman ST-nousua tai epästabili angina pectoris (lievempi DAPT ($n = 322$), muuttumaton DAPT ($n = 323$)). Seurantatutkimus yhden vuoden kohdalla tehtiin 316 potilaalle (98,1 %) lievemman DAPT-hoidon ryhmässä ja 318 potilaalle (98,5 %) muuttumattoman DAPT-hoidon ryhmässä. Seuranta-ajan mediaani oli molemmissa ryhmissä 359 päivää. Tutkittavan kohortin ominaispiirteet olivat näissä kahdessa ryhmässä samanlaiset.

Ensisijainen yhdistetty päätetapahtuma, kardiovaskulaarinen kuolema, aivohalvaus, kiireellinen revaskularisaatio tai BARC (Bleeding Academic Research Consortium) -luokka ≥ 2 , yhden vuoden kohdalla sepelvaltimotautikohtauksen jälkeen todettiin 43 potilaalla (13,4 %) lievemman DAPT-hoidon ryhmässä ja 85 potilaalla (26,3 %) muuttumattoman DAPT-hoidon ryhmässä ($p < 0,01$). Tämä tilastollisesti merkitsevä ero johtui pääasiassa verenvuototapahtumien pienemmästä määrästä eikä

iskemiaan liittyvissä päätetapahtumissa raportoitu eroja ($p = 0,36$), ja BARC-luokkia ≥ 2 ilmeni lievemmän DAPT-hoidon ryhmässä vähemmän (4,0 %) kuin muuttumattoman DAPT-hoidon ryhmässä (14,9 %) ($p < 0,01$). Kaikkia BARC-verenvuodoksi määritettyjä verenvuotoja ilmeni 30 potilaalla (9,3 %) lievemmän DAPT-hoidon ryhmässä ja 76 potilaalla (23,5 %) muuttumattoman DAPT-hoidon ryhmässä ($p < 0,01$).

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

Tähän satunnaistettuun, avoimeen tutkimukseen osallistui 2 610 sepelvaltimotautikohtauspotilasta, jotka olivat biomerkkiaineen suhteen positiivisia ja joille oli tehty onnistuneesti pallolaajennus. Potilaat satunnaistettiin saamaan ASA:n kanssa (< 100 mg vuorokaudessa) yhdistelmänä joko prasugreelia 5 tai 10 mg vuorokaudessa (päivinä 0–14) ($n = 1\,306$) tai prasugreelia 5 tai 10 mg vuorokaudessa (päivinä 0–7) ja sen jälkeen lievempänä hoitona klopido greelia 75 mg vuorokaudessa (päivinä 8–14) ($n = 1\,304$). Päivänä 14 tehtiin verihiutaleiden toimintakoe (platelet function testing, PFT-koe). Pelkkää prasugreelia saaneet potilaat jatkoivat prasugreelihoitoa 11,5 kuukauden ajan.

Lievempää hoitoa saaneille potilaille tehtiin verihiutaleiden suuren reaktiivisuuden (high platelet reactivity, HPR) kokeet. Jos HPR oli ≥ 46 yksikköä, potilaiden lääkitykseksi palautettiin tehokkaampi prasugreeli-hoito 5 tai 10 mg vuorokaudessa 11,5 kuukauden ajan. Jos HPR oli < 46 yksikköä, potilaat jatkoivat klopido greelihoitoa annoksella 75 mg vuorokaudessa 11,5 kuukauden ajan. Näin ollen ohjatussa lievemmän hoidon hoitohaarassa oli potilaita, jotka saivat joko prasugreelia (40 %) tai klopido greelia (60 %). Kaikki potilaat jatkoivat ASA:n käyttöä ja kaikkien potilaiden seuranta kesti yhden vuoden.

Ensisijainen päätetapahtuma (kardiovaskulaarisen kuoleman, sydäninfarktin, aivohalvauksen ja BARC-verenvuotoluokan ≥ 2 yhdistetty ilmaantuvuus 12 kuukauden kohdalla) saavutettiin ja se osoitti vähintään samanveroisuuden. 95 potilaalla (7 %) ohjatussa lievemmän hoidon ryhmässä ja 118 potilaalla (9 %) vertailuryhmässä (p vähintään samanveroisuudelle = 0,0004) ilmeni tapahtuma. Ohjattu hoidon lieventäminen ei suurentanut iskeemisten tapahtumien yhdistettyä riskiä (2,5 % lievemmän hoidon ryhmässä, 3,2 % vertailuryhmässä, p vähintään samanveroisuudelle = 0,0115) eikä lisännyt keskeisen toissijaisen päätetapahtuman, BARC-verenvuotoluokan ≥ 2 , esiintyvyyttä (5 % lievemmän hoidon ryhmässä, 6 % vertailuryhmässä ($p = 0,23$)). Kaikkien verenvuototapahtumien (BARC-luokat 1–5) kumulatiivinen ilmaantuvuus oli 9 % (114 tapahtumaa) ohjatussa lievemmän hoidon ryhmässä ja 11 % 137 tapahtumaa vertailuryhmässä ($p = 0,14$).

Yhdistelmähoito kahdella verihiutaleiden estäjällä (DAPT) akuutin lievän aivoinfarktin ja kohtalaisen tai suuren riskin ohimenevän aivoverenkiertohäiriön yhteydessä

DAPT-hoitoa klopido greelin ja asetyylisalisyylihapon (ASA) yhdistelmällä aivohalvauksen ehkäisyssä akuutin lievän aivoinfarktin tai kohtalaisen tai suuren riskin ohimenevän aivoverenkiertohäiriön (TIA) jälkeen on arvioitu kahdessa satunnaistetussa tutkijarahoitteisessa (ISS) tutkimuksessa – CHANCE ja POINT – joista saatiin kliiniseen turvallisuuteen ja tehoon liittyviä tuloksia.

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

Tähän satunnaistettuun, kaksoissokkoutettuun, lumekontrolloituun, kliiniseen monikeskustutkimukseen osallistui 5 170 kiinalaista potilasta, joilla oli akuutti ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (ABCD2-pistemäärä ≥ 4) tai akuutti lievä aivoinfarkti (NIHSS-pistemäärä ≤ 3). Molempien ryhmien potilaat saivat avoimessa tutkimusasetelmassa asetyylisalisyylihappoa (ASA) päivänä 1 (annos vaihteli 75 mg:n ja 300 mg:n välillä hoitavan lääkärin harkinnan mukaan). Klopido greeli-ASA-ryhmään satunnaistetut potilaat saivat kyllästysannoksena 300 mg klopido greelia päivänä 1 ja sen jälkeen 75 mg klopido greelia kerran vuorokaudessa päivinä 2–90 ja ASAa annoksella 75 mg vuorokaudessa päivinä 2–21. ASA-ryhmään satunnaistetut potilaat saivat klopido greelin luvemversiota päivinä 1–90 ja ASAa annoksella 75 mg vuorokaudessa päivinä 2–90.

Ensisijainen tehoa koskeva päätetapahtuma oli mikä tahansa uusi aivohalvaustapahtuma (iskeeminen tai hemorraginen) ensimmäisten 90 päivän aikana akuutin lievän aivoinfarktin tai suuren riskin

ohimenevän aivoverenkiertohäiriön jälkeen. Se ilmeni 212 potilaalla (8,2 %) klopidogreeli-ASA-ryhmässä ja 303 potilaalla (11,7 %) ASA-ryhmässä (riskisuhde [HR] 0,68; 95 % CI: 0,57–0,81; $p < 0,001$). Aivoinfarkti ilmeni 204 potilaalla (7,9 %) klopidogreeli-ASA-ryhmässä ja 295 potilaalla (11,4 %) ASA-ryhmässä (HR 0,67; 95 % CI: 0,56–0,81; $p < 0,001$). Hemorraginen aivohalvaus ilmeni molemmissa tutkimusryhmissä 8 potilaalla (0,3 %:lla kummassakin ryhmässä). Kohtalaista tai vaikeaa verenvuotoa ilmeni 7 potilaalla (0,3 %) klopidogreeli-ASA-ryhmässä ja 8 potilaalla (0,3 %) ASA-ryhmässä ($p = 0,73$). Minkä tahansa verenvuototapahtuman ilmaantuvuus oli 2,3 % klopidogreeli-ASA-ryhmässä ja 1,6 % ASA-ryhmässä (HR 1,41; 95 % CI: 0,95–2,10; $p = 0,09$).

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

Tähän satunnaistettuun, kaksoissokkoutettuun, lumekontrolloituun, kliiniseen monikeskustutkimukseen osallistui maailmanlaajuisesti 4 881 potilasta, joilla oli akuutti ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (ABCD2-pistemäärä ≥ 4) tai lievä aivoinfarkti (NIHSS-pistemäärä ≤ 3). Kaikki potilaat molemmissa ryhmissä saivat avoimessa tutkimusasetelmassa asetyylisalisyylihappoa (ASA) päivinä 1–90 (50–325 mg hoitavan lääkärin harkinnan mukaan). Klopidogreeliryhmään satunnaistetut potilaat saivat kyllästysannoksena 600 mg klopidogreeliä päivänä 1 ja sen jälkeen 75 mg klopidogreeliä kerran vuorokaudessa päivinä 2–90. Lumelääkeryhmään satunnaistetut potilaat saivat klopidogreeliä vastaavaa lumelääkettä päivinä 1–90.

Ensisijainen tehoa koskeva yhdistetty päätetapahtuma oli merkittävän iskeemisen tapahtuman (aivoinfarkti, sydäninfarkti tai iskeemisestä vaskulaaritapahtumasta johtuva kuolema) esiintyminen päivään 90 mennessä. Se ilmeni 121 potilaalla (5,0 %) klopidogreeli + ASA -ryhmässä ja 160 potilaalla (6,5 %) ASA-ryhmässä (HR 0,75; 95 % CI: 0,59–0,81; $p = 0,02$). Toissijainen päätetapahtuma oli aivoinfarkti, joka ilmeni 112 potilaalla (4,6 %) klopidogreeli + ASA -ryhmässä ja 155 potilaalla (6,3 %) ASA-ryhmässä (HR 0,72; 95 % CI: 0,56–0,92; $p = 0,01$). Ensisijainen turvallisuutta koskeva päätetapahtuma oli suuri verenvuoto, joka ilmeni 23 potilaalla 2 432:sta (0,9 %) klopidogreeli + ASA -ryhmässä ja 10 potilaalla 2 449:stä (0,4 %) ASA-ryhmässä (HR 2,32; 95 % CI: 1,10–4,87; $p = 0,02$). Vähäisiä verenvuotoja ilmeni 40 potilaalla (1,6 %) klopidogreeli + ASA -ryhmässä ja 13 potilaalla (0,5 %) ASA-ryhmässä (HR 3,12; 95 % CI: 1,67–5,83; $p < 0,001$).

CHANCE- ja POINT-tutkimusten aikajaksoanalyysi

DAPT-hoidon jatkaminen pidempään kuin 21 vuorokauden ajan ei parantanut hoidon tehoa. Merkittävien iskeemisten tapahtumien ja suurten verenvuotojen ajallisesta jakautumisesta tutkittavien saaman hoidon mukaan tehdyssä analyysissä tarkasteltiin DAPT-hoidon lyhytkestoista ajallista vaikutusta.

Taulukko 1- Merkittävien iskeemisten tapahtumien ja suurten verenvuotojen ajallinen jakautuminen tutkittavien hoidon mukaan CHANCE- ja POINT-tutkimuksissa

		Tapahtumien määrä			
CHANCE- ja POINT- tutkimusten pätetapahtumat	Tutkimushoito	Yhteensä	1. viikko	2. viikko	3. viikko
Merkittävät iskeemiset tapahtumat	ASA (n=5,035)	458	330	36	21
	klopidogreeli+ASA (n=5,016)	328	217	30	14
	Ero	130	113	6	7
Suuri verenvuoto	ASA (n=5,035)	18	4	2	1
	klopidogreeli+ASA (n=5,016)	30	10	4	2
	Ero	-12	-6	-2	-1

Eteisvärinä

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

ACTIVE-W –tutkimus osoitti, että hoito K-vitamiiniantagonistilla oli tehokkaampi kuin klopidoogreelilla ja ASA:lla.

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

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

Potilaiden tutkimuksesta poissulkemisen pääsyytät olivat dokumentoitu peptinen haava viimeisen kuuden kuukauden aikana, aiempi aivoverenvuoto, merkittävä trombositopenia (verihiutaleiden määrä $< 50 \times 10^9/l$), tarve saada klopidoogreelia tai oraalisia antikoagulantteja (OAC), tai jomman kumman aineen huono sieto.

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

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

Ensimmäisen päätepisteen (aika ensimmäiseen aivohalvaukseen, sydäninfarkti, keskushermoston ulkopuolinen systeeminen tukos, verisuoniperäinen kuolema) saavutti 832 (22,1 %) klopidoogreeli + ASA –ryhmän potilaista ja 924 (24,4 %) lumelääke + ASA –ryhmän potilaista (suhteellinen riskin vähenemä oli 11,1 %; 95 % CI 2,4 %-19,1 %; $p = 0,013$), pääasiassa aivohalvausten ilmaantumisen suuren vähenemisen vuoksi. Aivohalvauksia sattui 296 (7,8 %) potilaalle, jotka saivat klopidoogreelia + ASA:ta ja 408 (10,8 %) potilaalle, jotka saivat lumelääkettä + ASA:ta (suhteellinen riskin vähenemä, 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), klopidoogreelia 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 klopidoogreelia 75 mg/vrk ottavien aikuisten arvoon.

Randomoidussa, kaksoissokkoutetussa, vertailuryhmätutkimuksessa (CLARINET) 906 pediatria potilasta (vastasyntyneitä ja vauvoja), joiden syanoottista, synnynnäistä sydänsairautta helpotettiin

valtimosuntilla systeemisestä verenkierrasta pulmonaaliseen verenkiertoon, satunnaistettiin saamaan klopidoogreelia 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 %] klopidoogreeliryhmässä ja 90 [20,5 %] lumeryhmässä) (ks. kohta 4.2). Verenvuoto oli tavallisimmin raportoitu haittavaikutus sekä klopidoogreeli- 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 klopidoogreelia 18 kk:n ikään asti. Tässä pitkäaikaisessa seurannassa ei todettu uusia turvallisuuteen liittyviä huolenaiheita.

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

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

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

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

Klopidoogreeli metaboloituu pääasiassa maksassa. Klopidoogreeli metaboloituu *in vitro* ja *in vivo* kahta päämetaboliareittiä: toinen välittyy esteraasien toimesta, ja se johtaa hydrolyysiin ja klopidoogreelin inaktiiviseksi karboksyylihappojohdannaisiksi (85 % kiertävistä metaboliiteista), ja toinen lukuisten sytokromi-P450 -entsyymien välityksellä. Klopidoogreeli metaboloituu ensin välimetaboliitiksi, 2-oksi-klopidoogreeliksi. Seuraavassa vaiheessa välimetaboliitista, 2-oksi-klopidoogreelistä muodostuu aktiivista metaboliittia, klopidoogreelin tiolijohdannaisista. Aktiivisen metaboliitin muodostuksesta vastaa suurimmaksi osaksi CYP2C19 useiden muiden CYP-entsyymien, kuten CYP1A2:n, CYP2B6:n ja CYP3A4:n, myötävaikutuksella. Tämä aktiivinen tiolimetaboliitti, joka on eristetty *in vitro*, sitoutuu nopeasti ja pysyvästi verihiutaleiden reseptoreihin ja siten inhiboi verihiutaleiden aggregaatiota.

Aktiivisen metaboliitin C_{max} on klopidoogreelin 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 ^{14}C -merkitystä klopidoogreelistä noin 50 % erittyi virtsaan ja noin 46 % ulosteeseen lääkkeen ottamista seuraavien 120 tunnin kuluessa. Suun kautta tapahtuvan 75 mg:n kerta-annoksen jälkeen klopidoogreelin puoliintumisaika on noin 6 tuntia. Kiertävän päämetaboliitin (inaktiivinen) eliminaation puoliintumisaika oli 8 tuntia kerta- ja uusinta-annoksen jälkeen.

Farmakogenetiikka

CYP2C19-entsyymi osallistuu sekä aktiivisen metaboliitin että välimetaboliitin, 2-oksi-klopidoogreelin muodostukseen. Klopidoogreelin 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 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 % tummaihoisista 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 verihutaleiden 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 verihutaleiden 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 verihutaleiden vaste laski siten, että IPAn (5 mikrom ADP) keskiarvo oli 24 % (24 tunnin jälkeen) ja 37 % (5 päivän jälkeen) verrattuna vahvasti metaboloivien IPA-arvoihin 39 % (24 tunnin jälkeen) ja 58 % (5 päivän jälkeen) 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 suurempi 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 tuloksien kanssa yhdenmukainen meta-analyysi, joka sisälsi 6 tutkimusta ja 335 klopidoorela saanutta koehenkilöä vakaassa tilassa, osoitti, että keskivahvasti metaboloivien altistuminen aktiiviselle metaboliitille väheni 28 % ja heikosti metaboloivien 72 % verihutaleiden aggregaation eston laskiessa (5 mikrom ADP) IPA-arvoa 5,9 % ja 21,4 % vastaavasti verrattuna vahvasti metaboloiviin.

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

TRITON-TIMI 38-tutkimuksessa ja kolmessa kohorttitutkimuksessa (Collet, Sibbing, Giusti) keskivahvasti ja heikosti metaboloivista koostuva potilasryhmä koki useammin kardiovaskulaarisia tapahtumia (kuolemia, sydäninfarkteja ja aivohalvauksia) tai stenttiin liittyvän trombin, kun verrattiin vahvasti metaboloiviin.

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

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

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

Erityisryhmät

Klopidoogreelin aktiivisen metaboliitin farmakokinetiikkaa ei tunneta erityisryhmillä.

Munuaisten vajaatoiminta

Toistuvien 75 mg:n klopidoogreelivuorokausiannosten jälkeen potilailla, joilla oli vaikea munuaissairaus (kreatiniinipuhdistuma 5 - 15 ml/min) ADP:n aiheuttaman verihiutaleiden aggregaation esto oli vähäisempää (25 %) kuin mitä terveillä koehenkilöillä havaittiin, vuotoaika kuitenkin piteni yhtä paljon kuin sellaisilla terveillä koehenkilöillä, jotka saivat 75 mg klopidoogreelia päivässä. Lisäksi kliininen siedettävyyden oli hyvä kaikilla potilailla

Maksan vajaatoiminta

Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille 10 vuorokauden ajan annettujen toistuvien 75 mg:n klopidoogreelivuorokausiannosten 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 genotyyppityksen 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 klopidoogreeliannosten ei ole havaittu vaikuttavan maksametaboliaan osallistuviin entsyymeihin.

Hyvin suurilla klopidoogreeliannoksilla kuvattiin rotalla ja paviaanilla huonoa gastrointestinaalista siedettävyyttä (gastriittia, mahaeroosiota ja/tai oksentelua).

Klopidoogreelin 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).

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

Klopidoogreelilla ei todettu vaikutusta uros- eikä naarasrottien hedelmällisyyteen eikä se myöskään ollut teratogeeninen rotilla eikä kaneilla. Imettäville rotille annettaessa klopidoogreeli hidasti hieman poikasten kehitystä. Spesifiset farmakokineettiset tutkimukset, joissa käytettiin radioaktiivisesti merkittyä klopidoogreelia, 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
Selluloosa, mikrokiteinen
Maissitärkkelys, esigelatinoitu
Makrogoli 6000
Risiiniöljy, hydrattu

Kalvopäällyste:

Hypromelloosi (E464)

Titaanidioksidi (E171)

Rautaoksidi, punainen (E172)

Talkki

Propyleeniglykoli

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa.

Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Kotelo, jossa 7, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90 tai 100 kalvopäällysteistä tablettia OPA/Al/PVC-Al-läpipainopakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

8. MYYNTILUVAN NUMERO

7 kalvopäällysteistä tablettia: EU/1/09/553/001

14 kalvopäällysteistä tablettia: EU/1/09/553/002

28 kalvopäällysteistä tablettia: EU/1/09/553/003

30 kalvopäällysteistä tablettia: EU/1/09/553/004

50 kalvopäällysteistä tablettia: EU/1/09/553/005

56 kalvopäällysteistä tablettia: EU/1/09/553/006

60 kalvopäällysteistä tablettia: EU/1/09/553/007

84 kalvopäällysteistä tablettia: EU/1/09/553/008

90 kalvopäällysteistä tablettia: EU/1/09/553/009

100 kalvopäällysteistä tablettia: EU/1/09/553/010

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28 syyskuuta 2009

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 14. toukokuuta 2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTELUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovenia

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.
ul. Równoległa 5
02-235 Varsova
Puola

KRKA - FARMA d.o.o.
V. Holjevca 20/E
10450 Jastrebarsko
Kroatia

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Ei sovelleta.

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zyllt 75 mg kalvopäällysteiset tabletit

klopidogreeli

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää klopidogreelivetyysulfaattia vastaten 75 mg klopidogreelia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös laktoosia.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

kalvopäällysteinen tabletti

7 kalvopäällysteistä tablettia

14 kalvopäällysteistä tablettia

28 kalvopäällysteistä tablettia

30 kalvopäällysteistä tablettia

50 kalvopäällysteistä tablettia

56 kalvopäällysteistä tablettia

60 kalvopäällysteistä tablettia

84 kalvopäällysteistä tablettia

90 kalvopäällysteistä tablettia

100 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa.
Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

12. MYYNTILUVAN NUMERO

7 kalvopäällysteistä tablettia: EU/1/09/553/001
14 kalvopäällysteistä tablettia: EU/1/09/553/002
28 kalvopäällysteistä tablettia: EU/1/09/553/003
30 kalvopäällysteistä tablettia: EU/1/09/553/004
50 kalvopäällysteistä tablettia: EU/1/09/553/005
56 kalvopäällysteistä tablettia: EU/1/09/553/006
60 kalvopäällysteistä tablettia: EU/1/09/553/007
84 kalvopäällysteistä tablettia: EU/1/09/553/008
90 kalvopäällysteistä tablettia: EU/1/09/553/009
100 kalvopäällysteistä tablettia: EU/1/09/553/010

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Zyllt 75 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC
SN
NN

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zyllt 75 mg kalvopäällysteiset tabletit

klopidogreeli

2. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI

KRKA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Zyllt 75 mg kalvopäällysteiset tabletit klopidogreeli

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia ei olisikaan mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Zyllt on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Zyllt-tabletteja
3. Miten Zyllt-tabletteja käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Zyllt-tablettien säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Zyllt on ja mihin sitä käytetään

Zyllt sisältää klopidogreelia ja kuuluu antitromboottisiin lääkeaineisiin. Trombosyytit eli verihiutaleet ovat veren pieniä soluja, jotka kasaantuvat yhteen veren hyytyessä. Antitromboottiset lääkkeet vähentävät verisuonitukoksen muodostumismahdollisuutta (tromboosia) estämällä tätä yhteenkasaantumista.

Zyllt-tabletteja käytetään aikuisille estämään verihyytymien (trombien) muodostumista kovettuneissa verisuonissa (valtimoissa) eli aterotromboosia, joka saattaa aiheuttaa aterotromboottisia tapahtumia (esim. aivoinfarkti, sydänkohtaus tai kuolema).

Sinulle on määrätty Zyllt-tabletteja estämään verihyytymiä ja pienentämään näiden vaikeiden tapahtumien riskiä, koska:

- sinulla on valtimoiden kovettumatauti (eli ateroskleroosi) ja
- sinulla on aiemmin ollut sydänkohtaus, aivoverenkiertohäiriö tai sinulla on ääreisvaltimosairaus tai
- sinulla on esiintynyt vaikeaa rintakipua (”epästabiili angina pectoris”) tai sinulla on ollut sydänkohtaus. Tässä tapauksessa lääkärisi on saattanut asentaa tukkeutuneeseen tai ahtautuneeseen valtimeen verkkoputken eli stentin varmistaakseen riittävän verenvirtauksen. Lääkärisi saattaa antaa sinulle myös asetyylisalisyylihappoa (aine, jota on useissa kipua lievittävässä tai kuumetta alentavissa sekä veren hyytymistä estävissä lääkkeissä).
- sinulla on ollut aivoverenkiertohäiriön oireita, jotka ovat hävinneet lyhyen ajan kuluessa (tunnetaan myös nimellä ohimenevä aivoverenkiertohäiriö, TIA), tai lievä aivoinfarkti. Lääkärisi saattaa antaa sinulle myös asetyylisalisyylihappoa, jonka käyttö aloitetaan ensimmäisen 24 tunnin sisällä.
- sydämesi syke on epäsäännöllinen, tilaa kutsutaan eteisvärinäksi, ja et voi ottaa oraalisiksi antikoagulantteiksi kutsuttuja lääkkeitä (K-vitamiinin antagonistia), jotka estävät uusien verihyytymien muodostumista ja vanhojen verihyytymien kasvua. Sinulle tulee kertoa, että oraaliset antikoagulantit ovat tehokkaampia kuin asetyylisalisyylihappo tai Zyllt-tablettien ja asetyylisalisyylihapon käyttö yhdistelmänä tähän tilaan. Lääkärisi tulisi määrätä Zyllt-tablettien

ja asetyylisalisyylihapon yhdistelmää, jos et voi käyttää oraalisia antikoagulantteja ja sinulla ei ole vakavan verenvuodon riskiä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Zyllt-tabletteja

Älä käytä Zyllt-tabletteja

- jos olet allerginen (yliherkkä) klopidogreelille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos sinulla on aktiivinen verenvuoto, kuten mahahaava tai aivoverenvuoto.
- jos sinulla on vaikea maksasairaus.

Jos sinulla on jokin edellä mainituista tiloista tai olet muuten epävarma, kysy neuvoa lääkäriltäsi ennen Zyllt-hoidon aloittamista.

Varoitukset ja varotoimet

Jos jokin alla mainituista tilanteista koskee sinua, mainitse asiasta lääkärillesi ennen Zyllt-tablettien käytön aloittamista:

- olet riskialtis verenvuodolle, kuten seuraavissa tapauksissa:
 - sinulla on sairaus, johon voi liittyä sisäisen verenvuodon riski (kuten mahahaava)
 - sinulla on verisairaus, joka altistaa sinut sisäisille verenvuodoille (jonkin kudoksen, sisäelimen tai nivelen sisäinen verenvuoto)
 - olet äskettäin saanut vakavan vamman
 - olet äskettäin ollut leikkauksessa (koskee myös hammasleikkausta)
 - olet menossa leikkaukseen (koskee myös hammasleikkausta) seuraavan seitsemän päivän aikana
- sinulla on ollut verihyytymä aivovaltimossa (aivoinfarkti) viimeisten 7 päivän aikana
- sinulla on munuais- tai maksasairaus
- sinulla on ollut allergia tai olet reagoinut mille tahansa sairautesi hoitoon käytetylle lääkkeelle
- sinulla on joskus ollut aivoverenvuoto, joka ei johtunut tapaturmasta

Kun käytät Zyllt-tabletteja:

- kerro lääkärillesi, jos sinulle suunnitellaan leikkausta (myös hammasleikkaukset).
- kerro myös lääkärillesi välittömästi, jos sinulle ilmaantuu kuumetta ja ihonalaisia mustelmia (lääketieteellinen tila nimeltään tromboottinen trombosytopeeninen purppura tai TTP), jotka voivat ilmentyä pieninä punaisina nuppineulan piston näköisinä pisteinä, johon voi liittyä selittämätöntä voimakasta väsymystä, sekavuutta, ihon tai silmien keltaisuutta (keltaisuus) (ks. kohta 4 ”Mahdolliset haittavaikutukset”).
- jos saat haavan tai loukkaannut, verenvuodon tyrehtyminen voi kestää tavallista pidempään. Tämä liittyy lääkkeesi vaikutustapaan, sillä se estää veren hyytymistä. Pienemmät haavat ja loukkaantumiset, kuten pieni viiltohaava tai parranajon yhteydessä syntynyt haava, eivät ole vaarallisia. Kuitenkin, jos olet vähänkin huolestunut vuotosi takia, sinun tulisi ottaa välittömästi yhteyttä lääkäriisi (ks. kohta 4 ”Mahdolliset haittavaikutukset”).
- lääkärisi voi antaa sinulle lähetteen verikokeisiin.

Lapset ja nuoret

Älä anna tätä lääkettä lapsille, sillä se ei tehoa lapsiin.

Muut lääkevalmisteet ja Zyllt

Kerro lääkärille tai apteekkikihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Tietty muut lääkkeet voivat vaikuttaa Zyllt-tablettien käyttöön tai päinvastoin.

On erityisen tärkeää, että ilmoitat lääkärillesi, jos käytät

- lääkkeitä, jotka voivat lisätä verenvuotoriskiä, kuten:
 - oraalisia antikoagulantteja, lääkkeitä joita käytetään ehkäisemään veren hyytymistä

- tulehduskipulääkkeitä (NSAID), joilla yleensä hoidetaan kipua ja/tai tulehdustiloja lihaksissa tai nivelissä
- hepariinia tai mitä tahansa muuta pistettävää veren hyytymistä ehkäisevää lääkettä
- tiklopidiinia tai muita verihiutaleiden kokkaroitumista estäviä lääkeaineita
- selektiivistä serotoniinin takaisinoton estäjää (mm. fluoksetiini ja fluvoksamiini), lääkkeitä, joilla hoidetaan yleensä masennusta
- rifampisiinia (käytetään vaikeiden infektioiden hoitoon)
- omepratsolia tai esomepratsolia, lääkkeitä, joilla hoidetaan vatsavaivoja
- flukonatsolia tai vorikonatsolia, lääkkeitä, joilla hoidetaan sieni-infektioita
- efavirensia, tai muita antiretroviraalisia lääkkeitä (käytetään HIV-infektion hoidossa)
- karbamatsepiinia, lääkettä, jolla hoidetaan joitakin epilepsiamuotoja
- moklobemidiä, lääkettä, jolla hoidetaan masennusta
- repaglinidia, lääkettä, jolla hoidetaan diabetesta
- paklitakselia, lääkettä, jolla hoidetaan syöpää
- opioideja (käytetään vaikean kivun hoitoon): keskustele lääkärin kanssa ennen kuin sinulle määrätään opioidia klopidoogreelihoitoa aikana
- rosvastatiinia (käytetään kolesterolin alentamiseen).

Jos sinulla on ollut vaikeaa rintakipua (epästabiili angina pectoris tai sydänkohtaus), ohimenevä aivoverenkiertohäiriö tai lievä aivoinfarkti, sinulle saatetaan määrätä Zyllt-tabletteja yhdistettynä asetyylisalisyylihappoon, jota on useissa kipua lievittävissä ja kuumetta alentavissa lääkkeissä. Asetyylisalisyylihapon satunnaisen käytön (enintään 1 000 mg vuorokaudessa) ei pitäisi aiheuttaa ongelmia, mutta pitkäaikaiskäytöstä muissa tilanteissa on keskusteltava lääkärin kanssa.

Zyllt ruuan ja juoman kanssa

Zyllt voidaan ottaa ruuan kanssa tai ilman.

Raskaus ja imetys

Tämän lääkkeen ottamista ei suositella raskauden aikana.

Jos olet raskaana tai epäilet olevasi raskaana, kerro siitä lääkärillesi tai apteekissa, ennen kuin otat Zyllt-tabletteja. Jos tulet raskaaksi Zyllt-hoidon aikana, ota välittömästi yhteys lääkäriisi, sillä klopidoogreelin käyttöä ei suositella raskauden aikana.

Et saa imettää, kun otat tätä lääkettä.

Jos imetat tai suunnittelet imetystä, keskustele lääkärisi kanssa ennen kuin käytät tätä lääkettä.

Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä raskauden tai imetyksen aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Zyllt ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn.

Zyllt sisältää laktoosia

Jos lääkärisi on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi (esim. laktoosi), keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

3. Miten Zyllt-tabletteja käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suositeltu annos, myös eteisvärinäpotilaille (sydämen rytmihäiriö), on yksi 75 mg:n Zyllt tabletti vuorokaudessa suun kautta ruuan kanssa tai ilman ruokaa samaan aikaan joka päivä.

Jos sinulla on vaikeaa rintakipua (epästabiili angina pectoris tai sydänkohtaus), lääkärisi voi antaa sinulle 300 mg tai 600 mg Zyllt-tabletteja (4 kpl tai 8 kpl Zyllt 75 mg tabletteja) yhdellä kertaa hoidon aloittamiseksi. Sen jälkeen suositeltu annos on yksi 75 mg:n Zyllt-tabletti vuorokaudessa, kuten edellä neuvotaan.

Jos sinulla on ollut aivoinfarktin oireita, jotka ovat hävinneet lyhyen ajan kuluessa (tunnetaan myös nimellä ohimenevä aivoverenkiertohäiriö, TIA), tai lievä aivoinfarkti, lääkärisi saattaa antaa sinulle 300 mg Zyllt-valmistetta (neljä 75 mg:n tablettia) yhdellä kertaa hoidon aloittamiseksi. Sen jälkeen suositeltu annos on yksi 75 mg:n Zyllt-tabletti vuorokaudessa edellä neuvotulla tavalla asetyylisalisyylihapon kanssa 3 viikon ajan. Tämän jälkeen lääkäri määrää joko pelkkää Zyllt-valmistetta tai pelkkää asetyylisalisyylihappoa.

Zyllt-tabletteja käytetään lääkärin määräämän ajan.

Jos otat enemmän Zyllt-tabletteja kuin sinun pitäisi

Ota heti yhteys lääkäriisi tai mene lähimmän sairaalan ensiapupoliklinikalle verenvuotoriskin vuoksi.

Jos unohdat ottaa Zyllt-annoksen

Jos olet unohtanut ottaa Zyllt-annoksen, mutta muistat asian 12 tunnin sisällä tavallisesta lääkkeenottoajastasi, ota tabletti välittömästi ja ota seuraava tabletti tavalliseen aikaan.

Jos tavallisesta lääkkeenottoajastasi on kulunut yli 12 tuntia, ota seuraava kerta-annos tavalliseen aikaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi tabletin.

Jos lopetat Zyllt-tablettien käytön

Älä lopeta hoitoa **ellei lääkäri ole kehoittanut lopettamaan**. Ota yhteys lääkäriisi tai apteekkiin ennen hoidon lopettamista.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Ota yhteys lääkäriisi välittömästi, jos sinulla ilmenee:

- kuumetta, infektion merkkejä tai voimakasta voimattomuuden tunnetta. Tämä voi olla seurausta harvinaisesta verisolujen määrän vähenemisestä.
- oireita maksaongelmista, kuten ihon ja/tai silmien kellastumista (keltatauti), joihin voi liittyä verenvuotoa, joka ilmaantuu ihonalaisina punaisina nuppineulan piston näköisinä pisteinä ja/tai sekavuutta (ks. kohta 2 ”Varoitukset ja varotoimet”).
- suun turvotusta tai iho-oireita, kuten ihottumaa ja kutinaa, rakkuloita iholla. Nämä voivat olla merkkejä allergisesta reaktiosta.

Yleisin Zyllt-tablettien käytön yhteydessä ilmoitettu haittavaikutus on verenvuoto.

Verenvuoto voi ilmetä mahalaukun tai suoliston verenvuotona, mustelmanmuodostumisena, verenpurkaumana (epätavallisena ihonalaisena verenvuotona tai ruhjeena), nenäverenvuotona, verivirtsaisuutena. Verenvuotoa silmissä, kallon sisällä, keuhkoissa ja nivelissä on ilmoitettu harvoin.

Jos sinulla ilmenee pitkittynyttä verenvuotoa Zyllt-tablettien käytön aikana

Jos saat haavan tai vaurioitat itseäsi, veren hyytymiseen menevä aika voi pitkittyä. Tämä johtuu lääkkeen vaikutustavasta, sillä se estää veren hyytymistä. Jos haava tai vamma on pieni, esim. pieni viiltohaava tai parranajon yhteydessä syntynyt haava, ei yleensä ole syytä huoleen. Jos olet kuitenkin huolissasi verenvuodostasi, ota viipymättä yhteys lääkäriisi (ks. kohta 2 ”Varoitukset ja varotoimet”).

Muita haittavaikutuksia ovat:

Yleiset hättavaikutukset (ilmaantuu enintään 1 potilaalle 10:stä):
Ripuli, vatsakipu, ruuansulatushäiriöt tai närästys.

Melko harvinaiset hättavaikutukset (ilmaantuu enintään 1 potilaalle 100:sta):
Päänsärky, mahahaava, oksentelu, pahoinvointi, ummetus, ilmavaivat vatsassa ja suolistossa, ihottumat, kutina, heitehuimaus, kihelmöinnin ja puutumisen tunne.

Harvinaiset hättavaikutukset (ilmaantuu enintään 1 potilaalle 1 000:sta):
Kiertohuimaus, miesten rintarauhasten suureneminen.

Hyvin harvinaiset hättavaikutukset (ilmaantuu enintään 1 potilaalle 10 000:sta):
Keltaisuus, vaikea vatsakipu, johon voi liittyä selkäkipua, kuume, hengitysvaikeudet joskus yskään liittyvänä, yleistyneet allergiset reaktiot (esimerkiksi kaikkialla kehossa tuntuva lämmön tunne, johon liittyy äkillinen epämiellyttävä olo pyörtymiseen asti), suun turvotus, rakkulat iholla, allergiset ihoreaktiot, kipeä suu (stomatiitti), verenpaineen lasku, sekavuus, hallusinaatiot, nivelkipu, lihaskipu, makuuain muutokset tai puute.

Hättavaikutukset, joiden esiintymistiheys on tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintymistiheyden arviointiin):
Yliherkkyysoireet, joihin liittyy rinta- tai vatsakipua, pitkäaikaisen matalan verensokerin oireet.

Lisäksi lääkärisi voi todeta muutoksia veri- ja virtsakoetulosissasi.

Hättavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset hättavaikutuksia, kerro niistä lääkäriille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia hättavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa hättavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla hättavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Zyllt-tablettien säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alkuperäispakkauksessa.
Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Zyllt sisältää

- Vaikuttava aine on klopidooreli. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 75 mg klopidoorelia.
- Muut aineet tablettiytimessä ovat laktoosi (ks. kohta 2 ”Zyllt sisältää laktoosia”), mikrokiteinen selluloosa, esigelatinoitu maissitärkkelys, makrogoli 6000, hydrattu risiiniöljy ja kalvopäällysteessä hypromelloosi (E464), titaanidioksidi (E171), punainen rautaoksidi (E172), talkki ja propyleeniglykoli.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Kalvopäällysteiset tabletit ovat vaaleanpunaisia, pyöreitä ja hieman kuperia.
Tabletit on pakattu koteloon, joka sisältää 7, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90 tai 100 kalvopäällysteistä tablettia läpipainopakauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

Valmistaja

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

KRKA-POLSKA Sp. z o.o., ul. Równoległa 5, 02-235 Varsova, Puola

KRKA - FARMA d.o.o., V. Holjevca 20/E, 10450 Jastrebarsko, Kroatia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

България

KPKA България EOOD

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

Danmark

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Malta

E. J. Busuttil Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

Deutschland

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Nederland

KRKA Belgium, SA.

Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0)6 671 658

Norge

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Ελλάδα

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ

Τηλ: + 30 2100101613

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

España

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 80

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

France

KRKA France Eurl

Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Portugal

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

Hrvatska

KRKA – FARMA d.o.o.

Tel: + 385 1 6312 101

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest

Tel: + 4 021 310 66 05

Ireland

Slovenija

KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 413 3710

Ísland

LYFIS ehf.
Sími: + 354 534 3500

Italia

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.
Tel: + 39 02 3300 8841

Κύπρος

KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED
Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

KRKA, d.d., Novo mesto
Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Slovenská republika

KRKA Slovensko, s.r.o.
Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland

KRKA Finland Oy
Puh/Tel: +358 20 754 5330

Sverige

KRKA Sverige AB
Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi MM/YYYY

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu/>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisia sairauksia ja niiden hoitoja käsitteleville verkkosivuille.