

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Clopidogrel Acino 75 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää klopidogreelibesilaattia, joka vastaa 75 mg klopidogreelia .

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 3,80 mg kovetettua risiiniöljyä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

Valkoinen tai lähes valkoinen, marmoroitu, pyöreä ja kaksoiskupera tabletti.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Klopidogreeli on tarkoitettu aikuisille aterotromboottisten tapahtumien estämiseen:

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

Aterotromboottisten ja tromboembolisten tapahtumien estäminen eteisvärinässä

Klopidogreeli on tarkoitettu yhdistelmänä ASA:n kanssa aterotromboottisten ja tromboembolisten tapahtumien estämiseen mukaanlukien aivohalvauksen estämiseen niille aikuisille eteisvärinäpotilaille, 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 potilaat
75 mg klopidogreelia kerta-annoksena kerran vuorokaudessa.

Potilaat, joilla on sepelvaltimotautikohtaus:

- Sepelvaltimotautikohtaus ilman ST-segmentin nousua (epästabiili angina pectoris tai non-Q-aaltointfarkti): klopidogreelihoito on aloitettava yhdellä 300 mg:n kyllästysannoksella, ja sitä on jatkettava 75 mg:n annoksella kerran vuorokaudessa (yhdessä 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: klopidogreelihoito on annettava päivittäisenä 75 mg:n kerta-annoksena aloittaen 300 mg:n kyllästysannoksella yhdessä ASAn ja mahdollisen trombolyyttisen hoidon kanssa. Yli 75-vuotiaille potilaille klopidogreelihoito on aloitettava ilman kyllästysannosta. Yhdistelmähoito on aloitettava niin pian kuin mahdollista oireiden alkamisen jälkeen ja sitä on jatkettava vähintään 4 viikkoa. Yli 4 viikkoa kestäneen klopidogreelin ja ASAn yhdistelmähoidon hyötyä ei ole tutkittu tällä tutkimusasetelmalla (ks. kohta 5.1).

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

Jos annos unohtuu:

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

- **Pediatriset potilaat**
Klopidogreelia ei 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

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitimet

Verenvuoto ja verisairaudet

Verenvuotoriskin ja hematologisten hättävien vaikutusten riskin vuoksi verenkuvan määrittämistä ja/tai muita tarkoituksenmukaisia selvityksiä on harkittava pikaisesti, jos hoidon aikana ilmaantuu vuotoon viittaavia kliinisiä oireita (ks. kohta 4.8). Muiden antitromboottisten aineiden tavoin klopidogreelia on käytettävä varoen potilaille, joilla saattaa olla lisääntynyt vuotoriski vamman, leikkauksen tai muun sairaustilan vuoksi, tai jotka saavat asetyylisalisyylihappoa, hepariinia, glykoproteiini IIb/IIIa:n estäjiä tai ei-steroidisia tulehduskipulääkkeitä (NSAID) mukaan lukien Cox-2:n estäjiä tai selektiivisiä serotoniinin takaisinoton estäjiä (SSRI-lääkkeet) tai muita lääkevalmisteita, joihin liittyy verenvuotoriski, esim. pentoksifylliini (ks. kohta 4.5). 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 vuotoaikaa 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 (vuotokohta tai vuodon kesto).

Tromboottinen trombosytopeninen purppura (TTP)

Tromboottista trombosytopenista purppuraa (TTP) on raportoitu erittäin harvoin klopidogreelin käyttöön liittyen, joskus lyhyen altistuksen jälkeen. Sille tyypillisiä oireita ovat trombosytopenia ja mikroangiopaattinen hemolyyttinen anemia, johon voi liittyä joko neurologisia löydöksiä, munuaisten vajaatoimintaa tai kuumetta. TTP voi olla hengenvaarallinen tila 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, isoiloitu aktivoituneen partiaalisen tromboplastiiniajan (aPTT) pidentymä, johon liittyy tai ei liity verenvuotoa. Potilaiden, joiden hankitun hemofilian diagnoosi on varmistettu, tulee olla erikoislääkärin hoidossa, ja klopidogreelihoito on lopetettava.

Äskettäinen iskeeminen aivohalvaus

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

Sytokromi P450 2C19 (CYP2C19)

Farmakogenetiikka: Potilailla, jotka ovat CYP2C19:n kautta heikosti metaboloivia, klopidogreelistä muodostuu suositelluilla annoksilla vähemmän klopidogreelin aktiivista metaboliittia ja sillä on vähemmän vaikutusta verihiutaleiden toimintaan.

Testejä potilaiden CYP2C19-genotyypin toteamiseksi on saatavilla.

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

CYP2C8-substraatit

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

Ristireaktiot tienopyridiiniiryhmässä

Potilaiden sairaushistoriasta on selvitetävä mahdollinen aiempi yliherkkyys tienopyridiineille (kuten klopidogreelille, tiklopidiinille, prasugreelille), koska tienopyridiiniiryhmässä 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. trombosytopeniaa ja neutropeniaa. Jos potilas on aiemmin saanut allergisen ja/tai hematologisen reaktion jostakin tienopyridiinistä, hänellä voi olla suurempi riski saada sama tai jokin

muu reaktio toisesta tienopyridiinistä. On suositeltavaa seurata yliherkkyyden merkkejä, jos potilaalla tiedetään olevan tienopyridiiniallergia.

Munuaisten vajaatoiminta

Hoitokokemuksia klopidogreelistä munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on rajoitetusti. Siksi klopidogreelia 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

Clopidogrel Acino sisältää kovetettua risiiniöljyä, joka voi aiheuttaa vatsavaivoja ja ripulia.

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

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

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

Hepariini: Terveillä koehenkilöillä suoritetussa kliinisessä tutkimuksessa klopidogreeli ei aiheuttanut tarvetta muuttaa hepariinin annosta eikä muuttanut sen vaikutusta veren hyytymiseen. Samanaikainen hepariinin antaminen ei vaikuttanut klopidogreelin aiheuttamaan verihituleiden aggregaation estoon. On mahdollista, että klopidogreelin 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: Klopidogreelin, fibrinispesifisten ja ei-fibrinispesifisten 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 klopidogreelin 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 klopidogreelin samanaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta (ks. kohta 4.4).

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

Muu samanaikainen hoito: Koska klopidogreeli metaboloituu aktiiviseksi metaboliitiksi osittain CYP2C19:n kautta, voidaan olettaa, että tämän entsyymin aktiivisuutta inhiboivien lääkevalmisteiden käyttö alentaa klopidogreelin aktiivisen metaboliitin pitoisuutta. Tämän interaktion kliinistä merkitystä ei vielä tiedetä. 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 efavirentsi.

Protonipumpun estäjät (PPI):

Samaan aikaan tai 12 tuntia klopidogreeliannoksen jälkeen otettu omepratsoli 80 mg/vrk vähensi altistumista aktiiviselle metaboliitille 45 % (kyllästysannos) tai 40 % (ylläpitoannos). Vähentymiseen liittyi 39 % (kyllästysannos) ja 21 % (ylläpitoannos) heikentynyt 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 klopidogreelia voidaan antaa samanaikaisesti pantopratsolin kanssa.

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

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

Samanaikainen klopidogreelin käyttö ei vaikuttanut digoksiiniin eikä teofylliinin farmakokinetiikkaan. Antasidit eivät muuttaneet klopidogreelin imeytymistä.

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

Lääkevalmisteet, jotka ovat CYP2C8-substraatteja: Klopidogreelin on osoitettu lisäävän terveiden vapaaehtoisten altistumista repaglinidille. *In vitro* -tutkimuksissa on osoitettu, että suurentunut altistuminen repaglinidille johtuu siitä, että klopidogreelin glukuronidimetaboliitti estää CYP2C8-entsyymiä. Koska on olemassa riski, että pitoisuudet plasmassa suurenevat, klopidogreelin 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 klopidogreelin ja eräiden aterotromboosipotilaille yleisesti annettavien lääkevalmisteiden kesken ole tehty. Kliinisiin klopidogreelitutkimuksiin osallistuneet potilaat saivat samanaikaisesti useita lääkevalmisteita, kuten diureetteja, beetasalpaajia, ACE:n estäjiä, kalsiumsalpaajia, kolesterolilääkkeitä, sepelvaltimoita laajentavia lääkkeitä, diabeteslääkkeitä (insuliini mukaan luettuna), epilepsialääkkeitä ja GPIIb/IIIa:n estäjiä, ilman merkkejä kliinisesti merkitsevistä haitallisista yhteisvaikutuksista.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

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

Imetys

Ei tiedetä, erittykö klopidogreeli ihmisen rintamaitoon. Eläinkokeissa on osoitettu, että klopidogreeli erittyy rintamaitoon. Varovaisuussyistä imetystä ei saa jatkaa klopidogreelihoiton aikana.

Hedelmällisyys

Klopidogreelin ei ole osoitettu muuttavan hedelmällisyyttä eläintutkimuksissa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Klopidogreelilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Klopidogreelin turvallisuutta on arvioitu yli 44 000 potilaalla, jotka ovat osallistuneet kliinisiin tutkimuksiin, joissa yli 12 000 potilasta sai klopidogreelia vähintään vuoden ajan. Kliinisesti merkittävistä haittavaikutuksista, joita havaittiin CAPRIE-, CURE-, CLARITY- sekä COMMIT-tutkimuksissa on mainittu alla. Kaiken kaikkiaan klopidogreeli 75 mg/vrk oli hyvin siedetty verrattuna ASaan annostasolla 325 mg/vrk CAPRIE-tutkimuksessa iästä, sukupuolesta ja rodusta riippumatta. Kliinisistä tutkimuksista saadun kokemuksen lisäksi haittavaikutuksia on ilmoitettu spontaanisti.

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

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

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

CLARITY-tutkimuksessa verenvuodot lisääntyivät kokonaisvaltaisesti klopidogreeli ja ASA-ryhmässä verrattuna lumelääke ja ASA-ryhmään. Vaikeiden vuotojen esiintyvyys oli samanlaista

ryhmien välillä. Tulos oli yhdenmukainen potilasalaryhmissä määritettynä alkutilanteessa todettujen potilaiden ominaisuuksien ja käytetyn fibrinolyytin tai hepariinihoidon mukaan.

COMMIT-tutkimuksessa vakavien muiden kuin aivoverenvuotojen ja aivoverenvuotojen kokonaismäärä oli alhainen ja samanlainen molemmissa ryhmissä.

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

Haittavaikutusluettelo taulukossa

Haittavaikutukset, jotka ilmaantuivat joko kliinisten tutkimusten aikana tai raportoituihin markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa, on esitetty alla olevassa taulukossa. Esiintymistiheyden arvioinnissa on käytetty seuraavaa luokitusta: yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). 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 trombosytopeninen purppura (TTP) (ks. kohta 4.4), aplastinen anemia, pansytopenia, agranulosytoosi, vaikea trombosytopenia, hankittu hemofilia A, granulositytopenia, anemia |
| Immuunijärjestelmä | | | | seerumitauti, anafylaktiset reaktiot, ristireaktiivinen lääkeaineyleherkkyys tienopyridiiniiniryhmässä (kuten tiklopidiini, prasugreeli) (ks. kohta 4.4)* |
| Psyykkiset häiriöt | | | | harhat, sekavuus |
| Hermosto | | kallonsisäiset verenvuodot (osa raportoitu kuolemaan johtaneina), päänsärky, tuntohäiriöt, heitehuimaus | | makuuainin muutokset |

| Elinluokka | Yleinen | Melko harvinainen | Harvinainen | Hyvin harvinainen, tuntematon* |
|--|--|---|--------------------------------|---|
| Silmät | | silmän verenvuoto (sidekalvo, silmän sisäinen, verkkokalvo) | | |
| Kuulo ja tasapainoelin | | | kiertohuimaus | |
| Verisuonisto | verenpurkauma | | | vaikea verenvuoto, leikkaushaavan verenvuoto, vaskuliitti, hypotensio |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina | nenäverenvuoto | | | hengitysteiden verenvuoto (veriyskä, keuhkojen verenvuoto), bronkospasmi, interstitiellinen pneumoniitti, eosinofiilinen pneumonia |
| Ruuan sulatuselimistö | maha-suolikanavan verenvuoto, ripuli, vatsakipu, ruuan sulatushäiriö | maha-aava ja pohjukais-suolihaava, gastriitti, oksentelu, pahoinvointi, ummetus, ilmavaivat | vatsakalvontakainen verenvuoto | maha-suolikanavan ja vatsakalvontakainen verenvuoto kuolemaan johtavana, haimatulehdus, paksusuolentulehdus (mukaan lukien haavainen tai lymfosyyttinen koliitti), stomatiitti |
| Maksa ja sappi | | | | akuutti maksan vajaatoiminta, hepatiitti, poikkeavat arvot maksan toimintakokeissa |
| Iho ja ihonalainen kudokset | mustelmat | ihottuma, kutina, ihon verenvuoto (purppura) | | rakkulainen pemfigoidi (toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, erythema multiforme), akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP), angioedeema, lääkeaineeseen aiheuttama yliherkkyysoireyhtymä, lääkeaineeseen liittyvä eosinofiilinen ihottuma systeemioireineen (DRESS), punoittava tai hilseilevä ihottuma, nokkosrokko, ihottuma, punajäkälä |

| Elinluokka | Yleinen | Melko harvinainen | Harvinainen | Hyvin harvinainen, tuntematon* |
|---|-------------------------|--|--------------|--|
| Sukupuolielimet ja rinnat | | | gynekomastia | |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | | | | luuston ja lihasten verenvuodot (verta nivelissä), artriitti, nivelkivut, lihaskivut |
| Munuaiset ja virtsatiet | | verivirtsaisuus | | glomerulonefriitti, veren kreatiniinin nousu |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | pistoskohdan verenvuoto | | | kuume |
| Tutkimukset | | pitkittänyt verenvuotoaika, neutrofiilien määrän lasku, verihiutaleiden määrän lasku | | |

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

4.9 Yliannostus

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

Klopidooreeli on aihiolääke, jonka yksi metaboliitti estää verihiutaleiden aggregaatiota. Klopidooreelin pitää metaboloitua CYP450 entsyymien välityksellä, jotta verihiutaleiden aggregaatiota estävä aktiivinen metaboliitti muodostuu. Tämä klopidooreelin aktiivinen metaboliitti estää selektiivisesti adenosiinidifosfaatin (ADP) sitoutumisen verihiutaleiden P2Y₁₂-reseptoreihin ja tätä seuraavan ADP-välitteisen glykoproteiini GPIIb/IIIa-kompleksin aktivoitumisen, jolloin verihiutaleiden aggregaatio estyy. Pysyvistä 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 verihutaleiden estoa.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Toistuvasti annettu 75 mg:n vuorokausiannos klopidogreelia esti huomattavasti ADP:n aiheuttamaa verihutaleiden 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 %. Verihutaleiden aggregaatio ja vuotoaika palautuivat asteittain lähtötasolle, yleensä 5 päivän kuluessa hoidon päättymisestä.

Kliininen teho ja turvallisuus

Klopidogreelin turvallisuutta ja tehokkuutta on arvioitu iidessä kaksoissokkotutkimuksessa käsittäen yli 88 000 potilasta: CAPRIE-tutkimuksessa verrattiin klopidogreelia ASAAn. CURE-, CLARITY-, COMMIT ja ACTIVE-A -tutkimuksissa verrattiin klopidogreelia lumelääkkeeseen antaen molemmat lääkevalmisteet yhdessä ASAn ja muun normaalihoidon kanssa.

Äskettäinen sydäninfarkti, aivohalvaus tai todettu perifeerinen valtimosairaus

CAPRIE-tutkimukseen osallistui 19 185 potilasta, joilla oli aterotromboottinen tapahtuma, kuten äsken sairastettu sydäninfarkti (<35 päivää), äsken sairastettu iskeeminen aivohalvaus (7 päivää - 6 kuukautta) tai perifeerinen valtimosairaus (PAD). Potilaat satunnaistettiin saamaan joko 75 mg klopidogreelia vuorokaudessa tai 325 mg 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, iskeemisen aivohalvauksen ja verisuoniperäisen kuoleman yhdistetty päätapahtuma): "Intention-to-treat"- analyysissä klopidogreelia saaneilla esiintyi 939 tapahtumaa ja ASAA saaneilla 1 020 tapahtumaa, (suhteellisen riskin pieneneminen (RRR) 8,7 %, [95 % CI: 0,2 - 16,4]; p=0,045) joka vastaa sitä, että jokaista 1 000:tta kahden vuoden ajan hoidettua potilasta kohti, klopidogreelilla estetään 10 [CI: 0 - 20] uutta iskeemistä tapahtumaa enemmän kuin ASAlla. Toissijainen päätapahtuma oli kokonaiskuolleisuus, jota analysoitaessa ei havaittu merkittävä eroa klopidogreelin (5,8 %) ja ASAn (6,0 %) välillä.

Diagnoosin mukaan tehdyssä alaryhmäanalyysissä (sydäninfarkti, iskeeminen aivohalvaus ja PAD) hyöty näytti olevan suurin (saavutti tilastollisen merkittävyyden 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 merkittävä ero ASAAn) aivohalvauspotilailla (RRR=7,3 %; CI: -5,7 - 18,7 [p=0,258]). Potilailla, jotka oli otettu tutkimukseen mukaan ainoana perusteena äskettäin sairastettu sydäninfarkti, klopidogreeli oli lukumääräisesti huonompi, mutta ei tilastollisesti eronnut ASAsta (RRR=-4,0 %; CI: -22,5 - 11,7 [p=0,639]). Lisäksi iän mukaan tehty alaryhmäanalyysi viittaa klopidogreelin hyödyttävän yli 75-vuotiaita potilaita vähemmän kuin enintään 75-vuotiaita.

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

Sepelvaltimotautikohtaus

CURE-tutkimuksessa oli 12 562 potilasta, joilla oli akuutti sepelvaltimotautikohtaus ilman ST-segmentin nousua (epästabiili angina pectoris tai non-Q-aaltoinfarkti) 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=6 259) tai lumelääkettä (N=6 303), 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. Hepariinia annettiin yli 90 %:lle potilaista, eikä samanaikainen hepariinihoito vaikuttanut merkittävästi suhteelliseen vuotofrekvenssiin klopidogreelin ja lumelääkkeen välillä.

Ensisijaisen päätetapahtuman [sydän- ja verisuonitautiperäinen kuolema, sydäninfarkti tai aivohalvaus] 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=0,0009) klopidogreelihoitoa saaneiden ryhmässä (17 %:n suhteellinen riskin pieneminen konservatiivisesti hoidetuilla potilailla, 29 %:n, kun heille tehtiin pallolaajennus stenttauksen kera (PTCA) tai ilman sitä, ja 10 %:n silloin, kun heille tehtiin ohitusleikkaus (CABG)). Uudet sydän- ja verisuonitautitapahtumat (ensisijainen päätetapahtuma) estyivät ja suhteellisen riskin väheneminen oli 22 % (CI: 8,6, 33,4), 32 % (CI: 12,8, 46,4), 4 % (CI: -26,9, 26,7), 6 % (CI: -33,5, 34,3) ja 14 % (CI: -31,6, 44,2), tutkimuksen vaiheissa 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 ja 9-12 kuukautta. Siten ei klopidogreeli + ASA – ryhmässä tapahtunut enää hyödyn lisääntymistä kolmen kuukauden hoidon jälkeen, mutta verenvuotoriski säilyi (ks. kohta 4.4).

Klopidogreelin käyttöön CURE-tutkimuksessa liittyi trombolyyttisen hoidon (RRR=43,3 %; CI: 24,3 %, 57,5 %) ja GPIIb/IIIa-estäjän (RRR=18,2 %; CI: 6,5 %, 28,3 %) tarpeen väheneminen.

Toisen ensisijaisen päätetapahtuman (sydän- ja verisuonitautiperäinen kuolema, sydäninfarkti, aivohalvaus tai refraktaarinen iskemia) kokeneiden potilaiden määrä oli 1 035 (16,5 %) klopidogreelihoitoa saaneiden ryhmässä ja 1187 (18,8 %) lumehoitoa saaneiden ryhmässä; suhteellinen riski pieneni 14 % (95 % CI 6 % - 21 %, p=0,0005) klopidogreelihoitoa saaneessa ryhmässä. Tämä hyöty johtui lähinnä tilastollisesti merkittävästä sydäninfarktin ilmaantuvuuden vähenemisestä [287 (4,6 %) klopidogreeliryhmässä ja 363 (5,8 %) lumelääkeryhmässä]. Muutosta ei nähty epästabiiilin angina pectoriksen vuoksi tapahtuneiden uusien sairaalahoitajaksojen määrässä.

Tulokset, jotka saatiin erilaisissa potilasryhmissä (esim. epästabiiili 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 klopidogreeli vähensi ensisijaisen päätetapahtumien yhdistelmän (sydän- ja verisuonitautiperäinen kuolema, sydäninfarkti, aivohalvaus) ilmaantuvuutta merkittävästi 26,2 % (RRR) lumelääkkeeseen verrattuna. Klopidogreeli vähensi myös vaihtoehdoisen ensisijaisen päätetapahtumien yhdistelmän (sydän- ja verisuonitautiperäinen kuolema, sydäninfarkti, aivohalvaus tai refraktaarinen iskemia) ilmaantuvuutta merkittävästi (RRR 23,9 %). Klopidogreeliin ei todettu liittyvän erityisiä turvallisuusongelmia tässä potilasryhmässä. Siten tämän alaryhmäanalyysin tulokset ovat yhteneväiset koko tutkimuksen tulosten kanssa.

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

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

CLARITY-tutkimuksessa oli 3 491 potilasta, joiden sydäninfarktista johtuva ST-segmentin nousu oli tapahtunut 12 tunnin kuluessa, ja joille suunniteltiin trombolyyttistä hoitoa. Potilaat saivat klopidogreelia (300 mg kyllästysannos, jota seurasi 75 mg/vrk, n=1 752) tai lumelääkettä (n=1 739). Molemmat ryhmät saivat myös ASAA (150 - 325 mg kyllästysannoksena, jota seurasi 75-162 mg/vrk), fibrinolyttistä ainetta ja tarvittaessa hepariinia. Potilaita seurattiin 30 vuorokautta. Ensisijainen

yhdistetty päätetapahtuma oli infarktin vuoksi tukkeutunut valtimo ennen kotiuttamista tehdyssä sepelvaltimoiden varjoainekuvauksessa tai kuolema tai uusiutunut sydäninfarkti ennen varjoainekuvausta. Potilaiden, joille ei suoritettu varjoainekuvausta, ensisijainen päätetapahtuma oli kuolema tai uusi sydäninfarkti kahdeksanteen päivään tai kotiutukseen mennessä. Potilaista 19,7 % oli naisia ja 29,2 % ≥ 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 fibrinolyytti- tai hepariiniyypä.

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 klopidoogreelia (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.

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

Eteisvärinä

ACTIVE-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 ASAlla.

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 trombosytopenia (verihiutaleiden määrä

< 50 x 10⁹/l), tarve saada klopidogreelia 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 %) klopidogreeli + 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 klopidogreelia + ASAa ja 408 (10,8 %) potilaalle, jotka saivat lumelääkettä + ASAa (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), klopidogreelia arvioitiin peräkkäisillä annoksilla 0,01, 0,1 ja 0,2 mg/kg vastasyntyneille ja vauvoille sekä 0,15 mg/kg vain vastasyntyneille. Annoksella 0,2 mg/ml saavutettiin vastaava keskimääräinen prosentuaalinen estovaikutus 49,3 % (5 mikrom ADP:n indusoimaan verihituleaggregaatioon), joka oli verrattavissa klopidogreeli 75 mg/vrk ottavien aikuisten arvoon.

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

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

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

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

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

Klopidogreeli metaboloituu pääasiassa maksassa. Klopidogreeli metaboloituu *in vitro* ja *in vivo* kahta päämetaboliareittiä: toinen välittyy esteraasien toimesta, ja se johtaa hydrolyysiin ja klopidogreelin inaktiiviseksi karboksyylihapojohdannaisiksi (85 % kiertävistä metaboliiteista), ja toinen lukuisten sytokromi-P450 -entsyymien välityksellä. Klopidogreeli metaboloituu ensin välimetaboliitiksi, 2-oksi-klopidogreeliksi. Seuraavassa vaiheessa välimetaboliitista, 2-oksi-klopidogreelistä muodostuu aktiivista metaboliittia, klopidogreelin tiolijohdannaista. 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 verihiiutaleiden reseptoreihin ja siten inhiboi verihiiutaleiden aggregaatiota.

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

Eliminaatio

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

Farmakogenetiikka

CYP2C19-entsyymiosallistuu sekä aktiivisen metaboliitin että välimetaboliitin, 2-oksi-klopidogreelin muodostukseen. Klopidogreelin aktiivisen metaboliitin farmakokinetiikka ja trombosyyttienesto, kuten on mitattu *ex vivo* verihiiutaleiden aggregaatiotutkimuksissa, eroaa CYP2C19 genotyypin mukaan.

CYP2C19*1 alleeli vastaa täysin toimivaa metaboliaa kun taas CYP2C19*2 ja CYP2C*3-alleelit eivät ole toimivia. CYP2C19*2 ja CYP2C19*3-alleelit selittävät pääosan alentuneen metabolian alleeleista valkoihoisilla (85 %) ja aasialaisilla (99 %) heikoilla 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 verihiiutaleiden 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 verihiiutaleiden 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 verihiiutaleiden vaste laski siten, että IPAn (5 mikrom M 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 klopidogreelia saanutta koehenkilöä vakaassa tilassa, osoitti, että keskivahvasti metaboloivien altistuminen aktiiviselle metaboliitille väheni 28 % ja heikosti metaboloivien 72 % verihituleiden aggregaation eston laskiessa (5 mikroM ADP) IPA-arvoa 5,9 % ja 21,4 % vastaavasti verrattuna vahvasti metaboloiviin.

CYP2C19-genotyypin vaikutusta potilaan kliiniseen vasteeseen klopidogreelille ei ole arvioitu prospektiivisissa, satunnaistetuissa, kontrolloiduissa tutkimuksissa. Kuitenkin tätä vaikutusta klopidogreelia 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 metaboloijatyyppeihin.

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

Erityisryhmät

Klopidogreelin aktiivisen metaboliitin farmakokinetiikkaa ei tunneta erityisryhmillä.

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

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

Rotu

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Rotalla ja paviaanilla tehdyissä ei-kliinisissä tutkimuksissa yleisimmät vaikutukset olivat maksamuutokset. Näitä ilmeni annostasolla, joissa altistus oli vähintään 25-kertainen verrattuna kliiniseen 75 mg:n vuorokausiannokseen ihmisillä, johtuen maksametaboliaan osallistuviin entsyymeihin kohdistuvasta vaikutuksesta. Terapeuttisten klopidogreeliannosten ei ole havaittu vaikuttavan maksametaboliaan osallistuviin entsyymeihin.

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

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

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

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

6 FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Makrogoli 6000

Mikrokiteinen selluloosa (E460)

Krospovidoni, tyyppi A

Kovetettu risiiniöljy

Kalvopäällyste:

Magrokoli 6000

Etyyliselluloosa (E462)

Titaanidioksidi (E171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

14, 28, 30, 50, 84, 90 ja 100 kalvopäällysteistä tablettia, jotka on pakattu alumiini/alumiiniläpipainopakkauksissa pahvikoteloihin.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Acino AG
Am Windfeld 35
83714 Miesbach
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/09/532/001 – 007

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28 heinäkuuta 2009
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 21 maaliskuu 2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

<{KK/VVVV}>

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

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

LIITE II

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

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Acino AG
Am Windfeld 35
83714 Miesbach
Saksa

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Myyntiluvan haltijan on toimitettava tätä valmistetta koskevat määräaikaiset turvallisuuskatsaukset niiden vaatimusten mukaisesti, jotka on esitetty unionin viitepäivien luettelossa (EURD-luettelo), josta säädetään direktiivin 2001/83/EY 107c artiklan 7 kohdassa ja joka julkaistaan Euroopan lääkealan verkkoportaalissa.

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

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Ei sovelleta.

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Clopidogrel Acino 75 mg kalvopäällysteiset tabletit
Klopidogreeli

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää klopidogreelibesilaattia, joka vastaa 75 mg klopidogreelia

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös kovetettua risiiniöljyä. Ks. lisätietoa pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 kalvopäällysteistä tablettia
28 kalvopäällysteistä tablettia
30 kalvopäällysteistä tablettia
50 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 kosteudelle.

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

Acino AG
Am Windfeld 35
83714 Miesbach
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/532/001 – 007

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Clopidogrel Acino 75 mg

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Clopidogrel Acino 75 mg kalvopäällysteiset tabletit
Klopidogreeli

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Acino AG

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

B. PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Clopidogrel Acino 75 mg kalvopäällysteiset tabletit Klopidogreeli

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat 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 tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Clopidogrel Acino on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Clopidogrel Acinoia
3. Miten Clopidogrel Acinoia käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Clopidogrel Acinoin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Clopidogrel Acino on ja mihin sitä käytetään

Clopidogrel Acino sisältää klopidogreelia ja kuuluu antitromboottisiin lääkeaineisiin. Verihiutaaleet (nk. trombosyytit) ovat pieniä solujat. Veren hyytyessä verihiutaaleet kasaantuvat yhteen. Antitromboottiset lääkkeet vähentävät verisuonitukoksen muodostumismahdollisuutta (tromboosia) estämällä tätä yhteenkasaantumista.

Clopidogrel Acino käytetään aikuisille estämään verihyytymien (trombien) muodostumista kovettuneissa verisuonissa (valtimoissa) eli aterotromboosia, joka saattaa aiheuttaa aterotromboottisia tapahtumia (esim. aivohalvaus, sydänkohtaus tai kuolema).

Sinulle on määrätty Clopidogrel Acino estämään verihyytymiä ja pienentämään näiden vaikeiden tapahtumien riskiä, koska:

- sinulla on valtimoiden kovettumatauti (eli ateroskleroosi) ja
- sinulla on aiemmin ollut sydänkohtaus, aivohalvaus tai sinulla on ääreisvaltimosairaus (verisuonitukoksesta johtuva käsivarsien tai jalkojen heikko verenkierto) tai
- sinulla on esiintynyt vaikeaa rintakipua ("epästabiili angina pectoris") tai sinulla on ollut sydänkohtaus. Tässä tapauksessa lääkärisi on saattanut asentaa tukkeutuneeseen tai ahtautuneeseen valtioon 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).
- sydämesi syke on epäsäännöllinen, tilaa kutsutaan eteisvärinäksi, ja et voi ottaa oraaliseksi antikoagulantteiksi kutsuttuja lääkkeitä (K-vitamiinin antagonistteja), jotka estävät uusien verihyytymien muodostumista ja vanhojen verihyytymien kasvua. Sinulle tulee kertoa, että oraaliset antikoagulantit ovat tehokkaampia kuin asetyylisalisyylihappo tai Clopidogrel Acino ja asetyylisalisyylihapon käyttö yhdistelmänä tähän tilaan. Lääkärisi tulisi määrätä Clopidogrel Acino ja asetyylisalisyylihapon yhdistelmää, jos et voi käyttää oraalisia antikoagulantteja ja sinulla ei ole vakavan verenvuodon riskiä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Clopidogrel Acinoia

Älä käytä Clopidogrel Acinoia

- Jos olet allerginen klopidoogreelille 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 Clopidogrel Acino -hoidon aloittamista.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Clopidogrel Acino:

- jos 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
- jos sinulla on ollut verihyytymä aivovaltimossa (iskeeminen aivohalvaus) viimeisten 7 päivän aikana
- jos sinulla on munuais- tai maksasairaus
- jos sinulla on ollut allergia tai olet reagoinut mille tahansa sairautesi hoitoon käytetylle lääkkeelle.

Kun käytät Clopidogrel Acinoia:

- 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 ilmaantua pieninä punaisina nuppineulanpiston näköisinä pisteinä, johon voi liittyä selittämätöntä voimakasta väsymystä, sekavuutta, ihon tai silmien keltaisuutta (keltaisuus) (ks. kohta 4).
- 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).
- lääkärisi voi antaa sinulle lähetteen verikokeisiin.

Lapset ja nuoret

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

Muut lääkevalmisteet ja Clopidogrel Acino

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat joutua käyttämään muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt. Jotkut muut lääkkeet voivat vaikuttaa Clopidogrel Acino in käyttöön tai päinvastoin.

On erityisen tärkeää, että ilmoitat lääkärillesi, jos käytät

- lääkkeitä, jotka voivat lisätä verenvuotoriskiä, kuten:
 - o oraalisia antikoagulantteja, lääkkeitä joita käytetään ehkäisemään veren hyytymistä
 - o tulehduskipulääkkeitä (NSAID), joilla yleensä hoidetaan kipua- ja/tai tulehdustiloja lihaksissa tai nivelissä
 - o hepariinia tai mitä tahansa muuta pistettävää veren hyytymistä ehkäisevää lääkettä
 - o tiklopidiinia, joka on toinen verihiiutaleiden kokkaroitumista estävä lääkeaine
 - o selektiivistä serotoniinin takaisinoton estäjää (mm. fluoksetiini ja fluvoksamiini), lääkkeitä, joilla hoidetaan yleensä masennusta

- omepratsolia tai esomepratsolia, lääkkeitä, joilla hoidetaan vatsavaivoja
- flukonatsolia tai vorikonatsolia, lääkkeitä joilla hoidetaan sieni-infektioita
- efavirensia, lääkettä, jolla hoidetaan HIV-infektioita (immuunikatovirusinfektioita)
- karbamatsepiinia , lääkettä, jolla hoidetaan joitakin epilepsiamuotoja
- moklobemidiä, lääkettä, jolla hoidetaan masennusta
- repaglinidia, lääkettä, jolla hoidetaan diabetestä
- paklitakselia, lääkettä, jolla hoidetaan syöpää.

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

Clopidogrel Acino ruuan ja juoman kanssa

voidaan ottaa ruuan kanssa tai ilman.

Raskaus ja imetys

Tämän valmisteen ottamista ei suositella raskauden eikä imetyksen aikana.

Jos olet raskaana tai epäilet olevasi raskaana, kerro siitä lääkärillesi tai apteekissa, ennen kuin otat Clopidogrel Acino . Jos tulet raskaaksi Clopidogrel Acino -hoidon aikana, ota välittömästi yhteys lääkäriisi, sillä klopidogreelin 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

Clopidogrel Acino ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn.

Clopidogrel Acino sisältää kovetettua risiiniöljyä

Voi aiheuttaa vatsavaivoja tai ripulia.

3. Miten Clopidogrel Acinoia käytetään

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

Suosittelun annos, myös eteisvärinäpotilaille (sydämen rytmihäiriö), on yksi 75 mg:n

Clopidogrel Acinoia 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 Clopidogrel Acino (4 kpl 75 mg tabletteja) yhdellä kertaa hoidon aloittamiseksi. Sen jälkeen suositeltu annos on yksi 75 mg:n Clopidogrel Acino -tabletti vuorokaudessa, kuten edellä neuvotaan.

Clopidogrel Acino käytetään lääkärin määräämän ajan.

Jos otat enemmän Clopidogrel Acino kuin sinun pitäisi

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

Jos unohdat ottaa Clopidogrel Acino

Jos olet unohtanut ottaa Clopidogrel Acinol -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 Clopidogrel Acino 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).
- suun turvotusta tai iho-oireita, kuten ihottumaa ja kutinaa, rakkuloita iholla. Nämä voivat olla merkkejä allergisesta reaktiosta.

Yleisin klopidoogreelin 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 Clopidogrel Acino -valmisteen 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).

Muita haittavaikutuksia ovat:

- Yleiset haittavaikutukset (ilmaantuu 1–10 potilaalle 100:sta):
Ripuli, vatsakipu, ruuansulatushäiriöt tai närästys.
- Melko harvinaiset haittavaikutukset (ilmaantuu 1–10 potilaalle 1 000:sta):
Päänsärky, mahahaava, oksentelu, pahoinvointi, ummetus, ilmavaivat vatsassa ja suolistossa, ihottumat, kutina, heitehuimaus, kihelmöinnin ja puutumisen tunne.
- Harvinaiset haittavaikutukset (ilmaantuu 1–10 potilaalle 10 000:sta):
Kiertoahuimaus, miesten rintarauhasten suureneminen.
- Hyvin harvinaiset haittavaikutukset (ilmaantuu harvemmin kuin 1 potilaalle 10 000:stä):
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, makuaistin muutokset.

Lisäksi lääkärisi voi todeta muutoksia veri- ja virtsakoetuloksissasi.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

5. Clopidogrel Acinoin säilyttäminen

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa tai läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivämäärää.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat näkyviä muutoksia lääkevalmisteen ulkonäössä.

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Clopidogrel Acino sisältää

Vaikuttava aine on klopidogreeli. Yksi tabletti sisältää klopidogreelibesilaattia, joka vastaa 75 mg klopidogreelia.

Muut aineet ovat:

Tabletin ydin:

Makrogoli 6000

Mikrokiteinen selluloosa (E460)

Krospovidoni, tyyppi A

Kovetettu risiiniöljy

Kalvopäällyste:

Magrokoli 6000

Etyyliselluloosa (E462)

Titaanidioksidi (E171)

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Clopidogrel Acino kalvopäällysteiset tabletit ovat valkoisia tai lähes valkoisia, marmoroituja, pyöreitä ja kaksoiskuperia. Tabletit on pakattu pahvikoteloon, joka sisältää joko 14, 28, 30, 50, 84, 90 tai 100 tablettia pakkauksissaalumiiniläpipainopakkauksissa. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Acino AG

Am Windfeld 35

83714 Miesbach

Saksa

Valmistaja

Acino AG
Am Windfeld 35
83714 Miesbach
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltija.

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi <{KK.VVVV}>

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

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa