

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

## **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Clopidogrel Acino Pharma 75 mg kalvopäällysteiset tabletit

## **2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää klopidogreelibesilaattia, joka vastaa 75 mg klopidogreelia. Apuaineet: Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 3,80 mg kovatettua 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.

Lisätietoja ks. kohta 5.1.

### **4.2 Annostus ja antotapa**

Annostus

- Aikuiset ja iäkkäät potilaat  
75 mg klopidogreelia kerta-annoksena kerran vuorokaudessa.

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

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineelle.
- 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 verenkuvan määrittämistä ja/tai muita tarkoituksenmukaisia selvityksiä on harkittava pikaisesti, jos hoidon aikana ilmaantuu vuotoon viittaavia kliinisiä oireita (ks. kohta 4.8). Muiden antitromboottisten aineiden tavoin klopidogreelia on käytettävä varoen potilaille, joilla saattaa olla lisääntynyt vuotoriski vamman, leikkauksen tai muun sairaustilan vuoksi, tai jotka saavat asetyylisalisyylihappoa, hepariinia, glykoproteiini IIb/IIIa:n estäjiä tai ei-steroidisia tulehduskipulääkkeitä (NSAID) mukaan lukien Cox-2:n estäjiä. Potilaita on seurattava tarkoin verenvuodon, myös piilevän verenvuodon, varalta etenkin ensimmäisten hoitoviikkojen aikana ja/tai invasiivisten sydäntoimenpiteiden tai leikkauksen jälkeen. Klopidogreelin ja suun kautta otettavien antikoagulanttiivisten lääkkeiden samanaikaista käyttöä ei suositella, koska se voi lisätä verenvuodon määrää (ks. kohta 4.5).

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

Potilaille on kerrottava, että verenvuodon tyrehtyminen voi kestää klopidogreelihoiton 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.

##### *Äskettäinen iskeeminen aivohalvaus*

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

##### *Sytokromi P450 2C19 (CYP2C19)*

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

#### *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 valmisteiden käytössä näille potilaille (ks. kohta 4.2).

#### *Apuaineet*

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

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

*Suun kautta otettavat antikoagulanttiiviset lääkkeet:* Klopidogreelin samanaikaista käyttöä suun kautta otettavien antikoagulanttiivisten lääkkeiden kanssa ei suositella, koska verenvuodon määrä saattaa lisääntyä (ks. kohta 4.4). 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 asetyylisalisyylihapon vaikutusta kollageenin aiheuttamaan verihituleiden aggregaatioon. Kuitenkaan samanaikaisesti annettu asetyylisalisyylihappo 500 mg kahdesti päivässä yhden vuorokauden ajan ei lisännyt merkittävästi klopidogreelistä johtuvaa vuotoajan pitenemistä. On mahdollista, että klopidogreelin ja asetyylisalisyylihapon välillä on farmakodynaamista yhteisvaikutusta, joka voi johtaa verenvuotoriskin lisääntymiseen. Tämän vuoksi varovaisuutta on noudatettava käytettäessä näitä lääkkeitä samanaikaisesti (ks. kohta 4.4).

*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, 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 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).

*Muu samanaikainen hoito:* Koska klopidogreeli metaboloituu aktiiviseksi metaboliitiksi osittain CYP2C19:n kautta, voidaan olettaa, että tämän entsyymien 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).

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

*Protonipumpun estäjät (PPI):*

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

Ei ole todisteita siitä, että muut mahahappoja alentavat lääkevalmisteet, kuten H<sub>2</sub>-salpaajat (lukuun ottamatta simetidiini, joka on CYP2C19 -entsyymien inhibiittori) tai antasidit, häiritsevät klopidogreelin trombosyyttien aktiivisuutta.

*Muut lääkevalmisteet:* Klopidogreelilla ja muilla samanaikaisesti annetuilla lääkevalmisteilla on tehty useita kliinisiä tutkimuksia mahdollisten farmakodynaamisten ja farmakokineettisten yhteisvaikutusten selvittämiseksi. Kliinisesti merkittäviä 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 teofylliiniin 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.

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 merkittävistä haitallisista yhteisvaikutuksista.

## 4.6 Fertilitteetti, 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 klopidogreelihoidon 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

### Kliinisten tutkimusten perusteella:

Klopidogreelin turvallisuutta on arvioitu vähintään yhden vuoden ajan. Kliinisesti merkittävistä haittavaikutuksista, joita havaittiin CAPRIE-tutkimuksessa on mainittu alla. Kaiken kaikkiaan klopidogreeli 75 mg/vrk oli hyvin siedetty verrattuna ASAn 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.

Haittavaikutukset, jotka ilmaantuivat joko kliinisten tutkimusten aikana tai raportoitiin 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 ( $< 1/10\ 000$ ). Kunkin elinluokan haittavaikutukset on esitetty vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinluokka	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen
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, granulositytopenia, anemia

Elinluokka	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen
Immuunijärjestelmä				seerumitauti, anafylaktiset reaktiot
Psyykkiset häiriöt				harhat, sekavuus
Hermosto		kallonsisäiset verenvuodot (osa raportoitu kuolemaan johtaneina), päänsärky, tuntohäiriöt, heitehuimaus		makuaiistin muutokset
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, interstitielli pneumoniitti
Ruansulatuselimistö	maha-suolikanavan verenvuoto, ripuli, vatsakipu, ruansulatushäiriö	mahahaava ja pohjukaissuolihaava, gastriitti, oksentelu, pahoinvointi, ummetus, ilmavivat	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

Elinluokka	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen
Iho ja ihonalainen kudus	mustelmat	ihottuma, kutina, ihon verenvuoto (purppura)		rakkulainen pemfigoidi (toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, erythema multiforme), angioedeema, punoittava ihottuma, nokkosrokko, ihottuma, punajäkälä
Luusto, lihakset ja sidekudos				luuston ja lihasten verenvuodot (verta nivelissä), artriitti, nivelkivut, lihaskivut
Munuaiset ja virtsatiet		verivirtsaisuus		glomerulonefriitti, veren kreatiniinin nousu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	pistoskohdan verenvuoto			kuume
Tutkimukset		pitkittynyt verenvuotoaika, neutrofiilien määrän lasku, verihiutaleiden määrän lasku		

#### 4.9 Yliannostus

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

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

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

Klopidogreeli on aihiolääke, jonka yksi metaboliitti estää verihiutaleiden aggregaatiota. Klopidogreelin pitää metaboloitua CYP450 entsyymien välityksellä, jotta verihiutaleiden aggregaatiota estävä aktiivinen metaboliitti muodostuu. Tämä klopidogreelin aktiivinen metaboliitti estää selektiivisesti adenosiinidifosfaatin (ADP) sitoutumisen verihiutaleiden P2Y<sub>12</sub>-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 verihutaleiden estoa.

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.

#### *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:ta 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 ero 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 ASAA:n 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 ASAAsta (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.

#### *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 verihutaleaggregaatioon), joka oli verrattavissa Plavixia 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 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 ASAA:aa (vaihteluväli oli 1-23 mg/kg/vrk). Ryhmien välillä ei ollut merkittävä ero ensisijaisessa yhdistetyssä päätapahtumassa (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 erityyppiin klopidogreelin metaboliitteihin.

### Jakautuminen

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

### Metabolia

Klopidogreeli metaboloituu pääasiassa maksassa. Klopidogreeli metaboloituu *in vitro* ja *in vivo* kahta päämetaboliareittiä: toinen välittyy esteraasien toimesta, ja se johtaa hydrolyysiin ja klopidogreelin inaktiiviseksi karboksyylihappojohdannaisiksi (85 % kiertävistä metaboliiteista), ja toinen lukuisten sytokromi-P450 -entsyymien välityksellä. Klopidogreeli metaboloituu ensin välimetaboliitiksi, 2-oksi-klopidogreeliksi. Seuraavassa vaiheessa välimetaboliitista, 2-oksi-klopidogreelistä muodostuu aktiivista metaboliittia, klopidogreelin tioli johdannaista. *In vitro* tämä metaboliareitti välittyy CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 ja CYP2B6 kautta. Tämä aktiivinen tiolimetaboliitti, joka on eristetty *in vitro*, sitoutuu nopeasti ja palautumattomasti verihäntaleiden reseptoreihin ja siten inhiboi verihäntaleiden 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 kerta-annoksen jälkeen klopidogreelin puoliintumisaika on noin 6 tuntia. Kiertävän päämetaboliitin (inaktiivinen) eliminaation puoliintumisaika oli 8 tuntia kerta- ja uusinta-annoksen jälkeen.

### Farmakogenetiikka

CYP2C19-entsyymi osallistuu sekä aktiivisen metaboliitin että välimetaboliitin, 2-oksi-klopidogreelin muodostukseen. Klopidogreelin aktiivisen metaboliitin farmakokinetiikka ja trombosyyttienesto, kuten on mitattu *ex vivo* verihäntaleiden 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-geotyypin 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 ilmaantui enemmän 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 klopidooreelia 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-geotyypin vaikutusta potilaan kliiniseen vasteeseen klopidooreelille ei ole arvioitu prospektiivisissa, satunnaistetuissa, kontrolloiduissa tutkimuksissa. Kuitenkin tätä vaikutusta klopidooreelia saaviin potilaisiin, joiden geotyyppi 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

Klopidooreelin aktiivisen metaboliitin farmakokinetiikkaa ei tunneta erityisryhmillä.

#### Munuaisten vajaatoiminta

Toistuvien 75 mg:n klopidooreelivuorokausiannosten jälkeen potilailla, joilla oli vaikea munuaissairaus (kreatiniinipuhdistuma 5 - 15 ml/min) ADP:n aiheuttaman verihutaleiden aggregaation esto oli vähäisempää (25 %) kuin mitä terveillä koehenkilöillä havaittiin, vuotoaika kuitenkin pitenee yhtä paljon kuin sellaisilla terveillä koehenkilöillä, jotka saivat 75 mg klopidooreeliä 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 Kestoaika**

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 Pharma GmbH  
Am Windfeld 35  
83714 Miesbach  
Saksa

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

EU/1/09/549/001-007

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

21.09.2009

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Yksityiskohtaista tietoa tästä lääkevalmisteesta löytyy Euroopan Lääkearviointiviraston kotisivuilta:  
<http://www.ema.europa.eu/>

**LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTUSLUVAN HALTIJA**
- B. MYYNTILUPAAN LIITTYVÄT EHDOT**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTUSLUVAN HALTIJA**

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvnan haltijan nimi ja osoite

Acino AG  
Am Windfeld 35  
83714 Miesbach  
Saksa

## **B. MYYNTILUPAAN LIITTYVÄT EHDOT**

- **MYYNTILUVAN HALTIJAA KOSKEVAT TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke.

- **EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT KYSEISEN LÄÄKKEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

Ei oleellinen.

- **MUUT EHDOT**

### *Lääketurvajärjestelmä*

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että myyntilupahakemuksen moduulin 1.8.1 mukainen lääketurvatoiminnan järjestelmä on toteutettu ja että se toimii ennen tuotteen markkinoinnin aloittamista ja niin kauan kuin tuote on markkinoilla.

### *Riskinhallintasuunnitelma*

Ei oleellinen.

Hakemus perustuu viitelääkevalmistukseen, jonka osalta ei ole todettu muita riskin minimointitoimia vaativia turvallisuuteen liittyviä tekijöitä.

### *Turvallisuuskertomukset (PSUR)*

Turvallisuuskertomusten antoaikataulun tulee noudattaa viitetuotteelle määritettyä turvallisuuskertomusten aikataulua.

**LIITE III**  
**MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa



## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Clopidogrel Acino Pharma 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 POIS LASTEN  
ULOTTUVILTA**

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 Pharma GmbH  
Am Windfeld 35  
83714 Miesbach  
Saksa

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/09/549/001  
EU/1/09/549/002  
EU/1/09/549/003  
EU/1/09/549/004  
EU/1/09/549/005  
EU/1/09/549/006  
EU/1/09/549/007

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Clopidogrel Acino Pharma 75 mg

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Clopidogrel Acino Pharma 75 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Klopidogreeli

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Acino Pharma GmbH

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

**B. PAKKAUSSELOSTE**

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

## PAKKAUSSELOSTE

### Clopidogrel Acino Pharma 75 mg kalvopäällysteiset tabletit Klopidogreeli

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen.**

- 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 heidän oireensa olisivat samat kuin sinun.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

**Tässä pakkausselosteessa esitetään:**

1. Mitä Clopidogrel Acino Pharma on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin käytät Clopidogrel Acino Pharma -valmistetta
3. Miten Clopidogrel Acino Pharma -valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Clopidogrel Acino Pharma -valmisteen säilyttäminen
6. Muuta tietoa

#### **1. MITÄ CLOPIDOGREL ACINO PHARMA ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN**

Clopidogrel Acino Pharma sisältää vaikuttavaa ainetta klopidogreelia, joka kuuluu antitromboottisiin lääkeaineisiin. Verihiutaleet (nk. trombosyytit) ovat pieniä soluja. Veren hyytyessä verihiutaleet kasaantuvat yhteen. Antitromboottiset lääkkeet vähentävät verisuonitukoksen muodostumismahdollisuutta (tromboosia) estämällä tätä yhteenkasaantumista.

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

Sinulle on määrätty Clopidogrel Acino Pharma -valmistetta 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)

#### **2. ENNEN KUIN KÄYTÄT CLOPIDOGREL ACINO PHARMA -VALMISTETTA**

**Älä käytä Clopidogrel Acino Pharma -valmistetta**

- Jos olet allerginen (yliherkkä) klopidogreelille tai jollekin Clopidogrel Acino Pharma -valmisteen sisältämälle muulle aineelle.
- 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 Pharma -hoidon aloittamista.

### **Ole erityisen varovainen Clopidogrel Acino Pharma -valmisteen suhteen:**

Jos jokin alla mainituista tilanteista koskee sinua, mainitse asiasta lääkärillesi ennen Clopidogrel Acino Pharma -valmisteen käytön aloittamista:

- jos olet riskialtis verenvuodolle, kuten seuraavissa tapauksissa:
  - jos sinulla on sairaus, johon voi liittyä sisäisen verenvuodon riski (kuten mahahaava)
  - jos sinulla on verisairaus, joka altistaa sinut sisäisille verenvuodoille (jonkin kudoksen, sisäelimen tai nivelen sisäinen verenvuoto)
  - jos olet äskettäin saanut vakavan vamman
  - jos olet äskettäin ollut leikkauksessa (koskee myös hammasleikkausta)
  - jos 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

Kun käytät Clopidogrel Acino Pharmaa:

- 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 ”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**

Clopidogrel Acino Pharma -valmistetta ei ole tarkoitettu lapsille eikä nuorille.

### **Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö**

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

Jotkut muut lääkkeet voivat vaikuttaa Clopidogrel Acino Pharma in käyttöön tai päinvastoin.

On erityisen tärkeää, että ilmoitat lääkärillesi, jos käytät

- oraalisia antikoagulantteja, lääkkeitä joita käytetään ehkäisemään veren hyytymistä,
- tulehduskipulääkkeitä (NSAID), joilla yleensä hoidetaan kipu- ja/tai tulehdustiloja lihaksissa tai nivelissä,
- hepariinia tai mitä tahansa muuta pistettävää veren hyytymistä ehkäisevää lääkettä,
- omepratsolia, esomepratsolia tai simetidiiniä, lääkkeitä, joilla hoidetaan vatsavaivoja,
- flukonatsoli, vorikonatsoli, siprofloksasiini tai kloramfenikoli, lääkkeitä joilla hoidetaan bakteeri- tai sieni-infektioita,
- fluoksetiini, fluvoksamiini tai moklobemidi, lääkkeitä joilla hoidetaan masennusta,
- karbamatsepiini tai okskarbatsepiini, lääkkeitä joilla hoidetaan joitakin epilepsiamuotoja, tiklopidiini, toinen antitromboottinen aine.

Asetyylisalisyylihappo, 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 Pharma käyttö ruuan ja juoman kanssa**

voidaan ottaa ruuan kanssa tai ilman.

## **Raskaus ja imetys**

Tämän valmisteeseen ottamista ei suositella raskauden eikä imetyksen aikana.

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

Et saa imettää, kun otat tätä lääkettä.

Jos imetät 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 Pharma ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn.

## **Tärkeää tietoa Clopidogrel Acino Pharma -valmisteen sisältämistä aineista:**

Clopidogrel Acino Pharma sisältää myös kovetettua risiiniöljyä, joka saattaa aiheuttaa vatsavaivoja tai ripulia.

## **3. MITEN CLOPIDOGREL ACINO PHARMA -VALMISTETTA KÄYTETÄÄN**

Käytä Clopidogrel Acino Pharma -valmistetta juuri sen verran kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista annostusohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Tavallinen annos on yksi 75 mg:n Clopidogrel Acino Pharma -tabletti vuorokaudessa suun kautta ruuan kanssa tai ilman ruokaa samaan aikaan joka päivä.

Clopidogrel Acino Pharma -valmistetta käytetään lääkärin määräämän ajan.

### **Jos otat enemmän Clopidogrel Acino Pharma -valmistetta kuin sinun pitäisi**

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

### **Jos unohtat ottaa Clopidogrel Acino Pharma -valmistetta**

Jos olet unohtanut ottaa Clopidogrel Acino Pharma -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 unohtuneen kerta-annoksen.

### **Jos lopetat Clopidogrel Acino Pharma -valmisteen 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, Clopidogrel Acino Pharma -valmistekin voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Alla lueteltujen mahdollisten haittavaikutusten yleisyydet on määritetty seuraavasti:

- hyvin yleinen (ilmaantuu useammin kuin 1 potilaalle 10:stä)
- yleinen (ilmaantuu 1 – 10 potilaalle 100:sta)
- melko harvinainen (ilmaantuu 1 – 10 potilaalle 1 000:sta)
- harvinainen (ilmaantuu 1 – 10 potilaalle 10 000:sta)



- hyvin harvinainen (ilmaantuu harvemmin kuin 1 potilaalle 10 000:stä)
- tuntematon (yleisyyttä ei voi arvioida saatavilla olevan tiedon perusteella)

**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 ”Ole erityisen varovainen Clopidogrel Acino Pharma -valmisteen suhteen”).
- suun turvotus tai iho-oireet, kuten ihottumat ja kutina, rakkulat 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 Pharma -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 ”Ole erityisen varovainen Clopidogrel Acino Pharma -valmisteen suhteen”).

**Muita Clopidogreeliin ratiopharm liitettyjä haittavaikutuksia ovat:**

- Yleiset haittavaikutukset:  
Ripuli, vatsakipu, ruuansulatushäiriöt tai närästys.
- Melko harvinaiset haittavaikutukset:  
Päänsärky, mahahaava, oksentelu, pahoinvointi, ummetus, ilmavaivat vatsassa ja suolistossa, ihottumat, kutina, heitehuimaus, kihelmöinnin ja puutumisen tunne.
- Harvinaiset haittavaikutukset:  
Kiertoahuimaus.
- Hyvin harvinaiset haittavaikutukset:  
Keltaisuus, vaikea vatsakipu, johon voi liittyä selkäkipua, kuume, hengitysvaikeudet joskus yskään liittyvänä, yleistyneet allergiset reaktiot, suun turvotus, rakkulat iholla, allergiset ihoreaktiot, suun limakalvon tulehdus (stomatiitti), verenpaineen lasku, sekavuus, hallusinaatiot, nivelkipu, lihaskipu, makuaistin muutokset.  
Lisäksi lääkäri voi todeta muutoksia veri- ja virtsakoetuloksissasi.

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekissa.

## 5. CLOPIDOGREL ACINO PHARMA -VALMISTEEN SÄILYTTÄMINEN

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä Clopidogrel Acino Pharma -valmistetta ulkopakkaukseen ja läpipainopakkaukseen merkityn viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Älä käytä Clopidogrel Acino Pharma -valmistetta, jos havaitset näkyviä vaurioiden merkkejä läpipainopakkauksessa tai kalvopäällysteisissä tableteissa.

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

## 6. MUUTA TIETOA

### Mitä Clopidogrel Acino Pharma valmiste 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 pakkauskoko

Clopidogrel Acino Pharma 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 alumiiniläpipainopakkauksissa. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Acino Pharma GmbH

Am Windfeld 35

83714 Miesbach

Saksa

**Valmistaja**

Acino AG  
Am Windfeld 35  
83714 Miesbach  
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltija.

**Tämä pakkausseloste on hyväksytty viimeksi**

Yksityiskohtaista tietoa tästä lääkevalmisteesta löytyy Euroopan Lääkearviointiviraston kotisivuilta:  
<http://www.ema.europa.eu/> .

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa