

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Clopidogrel BMS 75 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää klopidogreelivetyksulfaattia, joka vastaa 75 mg klopidogreelia.
Apuaineet: Yksi tabletti sisältää 3 mg laktoosia ja 3,3 mg, kovettettua risiiniöljyä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

Vaaleanpunainen, pyöreä, kaksoiskupera, toisella puolella merkintä "75" ja toisella "1171".

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:
 - Asetyyylisalisyylihappoon (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.
 - Asetyyylisalisyylihappoon (ASA) yhdistettynä lääkkein hoidetuille potilaille, joilla on akuutti sydäninfarkti, johon liittyy ST-segmentin nousu ja joille soveltuu trombolyyttinen hoito.

Lisätietoja ks. kohta 5.1.

4.2 Annostus ja antotapa

- Aikuiset ja iäkkäät potilaat

75 mg klopidogreelia kerta-annoksena kerran vuorokaudessa ruoan kanssa tai ilman.

Potilaat, joilla on sepelvaltimotautikohtaus:

Sepelvaltimotautikohtaus ilman ST-segmentin nousua (epästabiili angina pectoris tai non-Q-aaltoinfarkti): klopidogreelihoito on aloitettava yhdellä 300 mg:n kyllästysannoksella, ja sitä on jatkettava 75 mg:n annoksella kerran vuorokaudessa (yhdessä asetyyylisalisyylihapon (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).

- Farmakogenetiikka
CYP2C19:n kautta heikosti metaboloivilla on heikentynyt vaste klopidogreelille. Optimaalinen annosalue heikosti metaboloivilla on vielä määritettävä (ks. kohta 5.2).
- Lapsipotilaat
Klopidogreelin turvallisuutta ja tehoa lapsille ja nuorille ei ole vielä osoitettu.
- Munuaisten vajaatoiminta
Käytöstä munuaisten vajaatoimintapotilaille on rajoitetusti kokemusta (ks. kohta 4.4).
- Maksan vajaatoiminta
Käytöstä potilaille, joilla on kohtalainen maksan vajaatoiminta ja mahdollinen vuototaipumus, on rajoitetusti kokemusta (ks. kohta 4.4).

4.3 Vasta-aiheet

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Verenvuotoriskin ja hematologisten 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 asetyylisilyliihappoa, 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 ruuansulatuskanavassa tai silmänsisäisesti).

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

Tromboottista trombosytopeenista 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.

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

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

Koska klopidoogreeli metaboloituu aktiiviseksi metaboliitiksi osittain CYP2C19:n kautta, voidaan olettaa, että tämän entsyymin aktiivisuutta inhiboivien lääkkeiden käyttö alentaa klopidoogreelin aktiivisen metaboliitin pitoisuutta, ja kliininen teho alenee. Samanaikaista hoitoa CYP2C19 entsyymiä inhiboivilla lääkkeillä ei voida suositella (ks. kohdassa 4.5 lista CYP2C19:n inhibiittoreista, ks. myös kohta 5.2). Vaikka näyttö CYP2C19 inhibitiosta vaihtelee protonipumpun estäjien luokan mukaan kliiniset tutkimukset osoittavat interaktiota klopidoogreelin ja mahdollisesti kaikkien tämän ryhmän edustajien välillä. Siksi samanaikaista käyttöä protonipumpun estäjillä tulee välttää ellei todella tarpeellista. Ei ole todisteita siitä, että muut mahahappoja alentavat lääkkeet, kuten H₂-salpaajat tai antasidit, häiritsevät klopidoogreelin trombosyyttieneston aktiivisuutta.

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

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

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

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Suun kautta otettavat antikoagulantit: Klopidoogreelin samanaikaista käyttöä suun kautta otettavien antikoagulanttien kanssa ei suositella, koska verenvuodon määrä saattaa lisääntyä (ks. kohta 4.4).

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

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

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

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

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

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

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

Protonipumpun estäjät

Vaikka näyttö CYP2C19:n inhibitiosta vaihtelee protonipumpun estäjien luokan mukaan, kliiniset tutkimukset osoittavat interaktiota klopidoogreelin ja mahdollisesti kaikkien tämän ryhmän edustajien välillä. Siksi samanaikaista käyttöä protonipumpun estäjillä tulee välttää ellei todella tarpeellista. Ei ole todisteita siitä, että muut mahahappoja alentavat lääkkeet, kuten H₂-salpaajat tai antasidit, häiritsisivät klopidoogreelin trombosyyttieneston aktiivisuutta.

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

Samanaikainen klopidoogreelin käyttö ei vaikuttanut digoksiiniin eikä teofylliiniin farmakokinetiikkaan. Antasidit eivät muuttaneet klopidoogreelin imeytymistä.

Ihmisen maksan mikrosomeilla tehdyt tutkimukset osoittavat, että klopidoogreelin karboksylaattimetaboliitti voi estää sytokromi P₄₅₀2C9:n aktiivisuutta. Tämä saattaa nostaa sytokromi P₄₅₀2C9:n metaboloimien lääkevalmisteiden, kuten fenytoiinin, tolbutamidin sekä NSAID-lääkkeiden pitoisuutta plasmassa. CAPRIE-tutkimuksen tulokset antavat viitteitä siitä, että fenytoiinia ja tolbutamidia voidaan käyttää turvallisesti samanaikaisesti klopidoogreelin kanssa.

Yllä olevan spesifisen lääkevalmisteiden yhteisvaikutuksia koskevan tiedon lisäksi ei interaktiotutkimuksia klopidoogreelin ja eräiden aterotromboosipotilaille yleisesti annettavien lääkevalmisteiden kesken ole tehty. Kliinisiin klopidoogreelitutkimuksiin osallistuneet potilaat saivat samanaikaisesti useita lääkevalmisteita, kuten diureetteja, beetasalpaajia, ACE:n estäjiä, kalsiumsalpaajia, kolesterolilääkkeitä, sepelvaltimoita laajentavia lääkkeitä, diabeteslääkkeitä (insuliini mukaan luettuna), epilepsialääkkeitä ja GPIIb/IIIa:n estäjiä, ilman merkkejä kliinisesti merkitsevistä haitallisista yhteisvaikutuksista.

4.6 Raskaus ja imetys

Koska kliinistä tietoa raskauden aikaisesta altistumisesta klopidoogreelille ei ole, ei klopidoogreelin käyttöä raskauden aikana varovaisuussyistä suositella.

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

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Klopidogreelilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

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

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

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

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

CLARITY-tutkimuksessa verenvuodot lisääntyivät kokonaisvaltaisesti klopidogreeli + ASA-ryhmässä (17,4 %) verrattuna lumelääke + ASA-ryhmään (12,9 %). Vaikeiden vuotojen esiintyvyys oli samanlaista ryhmien välillä (1,3 % klopidogreeli + ASA-ryhmässä verrattuna 1,1 % lumelääke + ASA-ryhmään). Tulos oli yhdenmukainen potilasalaryhmissä määritettynä alkutilanteessa todettujen potilaiden ominaisuuksien ja käytetyn fibrinolyytin tai hepariinihoidon mukaan.

COMMIT-tutkimuksessa vakavien muiden kuin aivoverenvuotojen ja aivoverenvuotojen kokonaismäärä oli alhainen ja samanlainen molemmissa ryhmissä (0,6 % klopidogreeli + ASA-ryhmässä vs. 0,5 % lumelääke + ASA-ryhmässä).

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

Elinluokka	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen
Veri ja imukudos		trombosytopenia, leukopenia, eosinofilia	neutropenia mukaan lukien vaikea neutropenia	tromboottinen trombosytopeeninen purppura (TTP) (ks. kohta 4.4), aplastinen anemia, pansytopenia, agranulosytoosi, vaikea trombosytopenia, granulosytopenia, anemia
Immuunijärjestelmä				seerumitauti, anafylaktiset reaktiot
Psyykkiset häiriöt				harhat, sekavuus
Hermosto		kallonsisäiset verenvuodot (osa raportoitu kuolemaan johtaneina), päänsärky, tuntohäiriöt, heitehuimaus		makuaisin muutokset
Silmät		silmän verenvuoto (sidekalvo, silmän sisäinen, verkkokalvo)		
Kuulo ja tasapainoelin			kierto- huimaus	
Verisuonisto	verenpurkautuma			vaikea verenvuoto, leikkaushaavan verenvuoto, vaskuliitti, hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	nenäverenvuoto			hengitysteiden verenvuoto (veriyskä, keuhkojen verenvuoto), bronkospasmi, interstitiellinen pneumoniitti
Ruuansulatuselimistö	maha-suolikanavan verenvuoto, ripuli, vatskipu, ruuansulatushäiriö	mahahaava ja pohjukaissuolihaava, gastriitti, oksentelu, pahoinvointi, ummetus, ilmavaivat	vatsakalvontakainen verenvuoto	maha-suolikanavan ja vatsakalvontakainen verenvuoto kuolemaan johtavana, haimatulehdus, paksunsuolentulehdus (mukaan lukien haavainen tai lymfosyyttinen koliitti), stomatiitti
Maksa ja sappi				akuutti maksan vajaatoiminta, hepatiitti, poikkeavat arvot maksan toimintakokeissa

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		pitkittänyt 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 P2Y₁₂-reseptoreihin ja tätä seuraavan ADP-välitteisen glykoproteiini GPIIb/IIIa-kompleksin aktivoitumisen, jolloin verihiutaleiden aggregaatio estyy. Pysyvästä sitoutumisesta johtuen vaikutus säilyy altistuneiden verihiutaleiden kohdalla elinkaaren loppuun (noin 7-10 vuorokautta) ja verihiutaleiden toiminta normalisoituu uusien verihiutaleiden muodostuessa. Myös muiden agonistien kuin ADP:n indusoima verihiutaleiden aggregaatio estyy, koska vapautuneen ADP:n aiheuttama verihiutaleiden aktivaation lisääntyminen estyy.

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

Toistuvasti annettu 75 mg:n vuorokausiannos klopidogreelia esti huomattavasti ADP:n aiheuttamaa verihiutaleiden aggregaatiota jo ensimmäisestä hoitopäivästä alkaen. Estovaikutus voimistui vähitellen

ja vakaa tila saavutettiin 3. ja 7. päivän välillä. Vakaassa tilassa 75 mg:n vuorokausiannoksen estovaikutus oli keskimäärin 40 – 60 %. Verihiutaleiden aggregaatio ja vuotoaika palautuivat asteittain lähtötasolle, yleensä 5 päivän kuluessa hoidon päättymisestä.

Klopidogreelin turvallisuutta ja tehokkuutta on arvioitu neljässä kaksoissokkotutkimuksessa käsittäen yli 80 000 potilasta: CAPRIE-tutkimuksessa verrattiin klopidogreelia ASAAn. CURE-, CLARITY- ja COMMIT-tutkimuksissa verrattiin klopidogreelia lumelääkkeeseen antaen molemmat lääkevalmisteet yhdessä 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 merkitsevästi 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 analysoidessa ei havaittu merkitsevää eroa klopidogreelin (5,8 %) ja ASAn (6,0 %) välillä.

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

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

Sepelvaltimotautikohtaus

CURE-tutkimuksessa oli 12 562 potilasta, joilla oli akuutti sepelvaltimotautikohtaus ilman ST-segmentin nousua (epästabiili angina pectoris tai non-Q-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=6259) tai lumelääkettä (N=6303), joita kumpaakin annettiin samanaikaisesti ASAn (75-325 mg kerran vuorokaudessa) ja muiden asiaankuuluvien hoitojen kanssa. Potilaita hoidettiin enintään vuoden ajan. CURE-tutkimuksessa 823 (6,6 %) potilasta saivat samanaikaista GPIIb/IIIa:n estäjälääkitystä. Hepariniin annettiin yli 90 %:lle potilaista, eikä samanaikainen hepariinihoito vaikuttanut merkitsevästi suhteelliseen vuotofrekvenssiin klopidogreelin ja lumelääkkeen välillä.

Ensisijaisen päätapahtuman [sydän- ja verisuonitautiperäinen kuolema, sydäninfarkti tai aivohalvaus] kokeneiden potilaiden määrä oli 582 (9,3 %) klopidogreelihoitoa saaneiden ryhmässä ja 719 (11,4 %) lumelääkettä saaneiden ryhmässä; suhteellinen riski pieneni 20 % (95 % CI 10 % - 28 %;

p=0,00009) klopidogreelihoitoa saaneiden ryhmässä (17 %:n suhteellinen riskin pieneneminen konservatiivisesti hoidetuilla potilailla, 29 %:n, kun heille tehtiin pallolaajennus stenttauksen kera (PTCA) tai ilman sitä, ja 10 %:n silloin, kun heille tehtiin ohitusleikkaus (CABG)). Uudet sydän- ja verisuonitautitapahtumat (ensisijainen 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 1035 (16,5 %) klopidogreelihoitoa saaneiden ryhmässä ja 1187 (18,8 %) lumehoitoa saaneiden ryhmässä; suhteellinen riski pieneni 14 % (95 % CI 6 % - 21 %, p = 0,0005) klopidogreelihoitoa saaneessa ryhmässä. Tämä hyöty johtui lähinnä tilastollisesti merkitsevästä sydäninfarktin ilmaantuvuuden vähenemisestä [287 (4,6 %) klopidogreeliryhmässä ja 363 (5,8 %) lumelääkeryhmässä]. Muutosta ei nähty epästabiliin angina pectoriksen vuoksi tapahtuneiden uusien sairaalahoitajaksojen määrässä.

Tulokset, jotka saatiin erilaisissa potilasryhmissä (esim. epästabili angina pectoris tai non-Q-aaltointinfarkti, riskitaso pieni – suuri, diabetes, revaskularisaation tarve, ikä, sukupuoli jne.), olivat yhteneväiset ensisijaisen analyysin tulosten kanssa. Erityisesti post-hoc analyysi niistä 2172 potilaasta (17 %: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 merkitsevästi 26,2 % (RRR) lumelääkkeeseen verrattuna. Klopidogreeli vähensi myös vaihtoehtoisen ensisijaisen päätetapahtumien yhdistelmän (sydän- ja verisuonitautiperäinen kuolema, sydäninfarkti, aivohalvaus tai refraktaarinen iskemia) ilmaantuvuutta merkitsevästi (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 3491 potilasta, joiden sydäninfarktista johtuva ST-segmentin nousu oli tapahtunut 12 tunnin kuluessa, ja joille suunniteltiin trombolyyttistä hoitoa. Potilaat saivat klopidogreelia (300 mg kyllästysannos, jota seurasi 75 mg/vrk, n=1752) tai lumelääkettä (n=1739). Molemmat ryhmät saivat myös ASAa (150 - 325 mg kyllästysannoksena, jota seurasi 75-162 mg/vrk), fibrinolyyttistä 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 klopidogreeliryhmässä ja 21,7 % lumelääkeryhmässä saavuttivat ensisijaisen päätetapahtuman, merkiten 6,7 % absoluuttisen riskin ja 36 % suhteellisen riskin vähenemistä klopidogreelin eduksi (95 % CI: 24, 47 %; p<0,001), pääosin liittyen infarktista johtuvien valtimoiden

tukkeutumien vähenemiseen. Tämä hyöty oli yhdenmukainen kaikissa ennalta määritellyissä alaryhmissä, mukaan lukien potilaiden ikä, sukupuoli, infarktin sijainti ja käytetty fibrinolyytti- tai hepariinityppi.

2x2 faktorianalyysimallin COMMIT-tutkimuksessa oli 45 852 potilasta, joilla epäillyn sydäninfarktin oireet olivat alkaneet 24 tunnin kuluessa. Epäiltyyn sydäninfarktiin liittyi EKG-poikkeamia (kuten ST-nousu, ST-lasku tai vasen haarakatkos). Potilaat saivat klopidogreelia (75 mg/vrk, n=22961) tai lumelääkettä (n=22891) yhdistelmänä ASAn kanssa (162 mg/vrk), 28 päivän ajan tai kotiutukseen asti. Yhdistetty päätapahtuma oli kuolema mistä tahansa syystä ja ensimmäinen uusiutunut sydäninfarkti, aivohalvaus tai kuolema. Potilaspopulaatiosta 27,8 % oli naisia, 58,4 % \geq 60-vuotiaita (26 % \geq 70-vuotiaita) ja 54,5 % potilaista sai fibrinolyyttejä.

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

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

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

Jakautuminen

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

Metabolia

Klopidogreeli metaboloituu pääasiassa maksassa. Klopidogreeli metaboloituu *in vitro* ja *in vivo* kahta päämetaboliareittia: 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 tioli-metaboliitti, joka on eristetty *in vitro*, sitoutuu nopeasti ja palautumattomasti verihiiutaleiden reseptoreihin ja siten inhiboi verihiiutaleiden aggregaatiota.

Eliminaatio

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

Farmakogenetiikka

Useat polymorfiset CYP450 entsyymit aktivoivat klopidogreeliä. CYP2C19 on osallisena sekä aktiivisen metaboliitin että välimetaboliitin, 2-oksi-klopidogreelin muodostuksessa. Klopidogreelin aktiivisen metaboliitin farmakokinetiikka ja trombosyyttienesto, kuten on mitattu *ex vivo* verihiiutaleiden aggregaatiotutkimuksissa, eroaa CYP2C19 genotyypin mukaan. CYP2C19*1 alleeli vastaa täysin toimivaa metaboliaa kun taas CYP2C19*2 ja CYP2C*3 alleelit vastaavat alentunutta metaboliaa. CYP2C19*2 ja CYP2C19*3 alleelit selittävät 85 % alentuneen metabolian alleeleista valkoihoisilla ja 99 % aasialaisilla. Muita alleeleja, jotka ovat yhteydessä alentuneeseen metaboliaan

ovat CYP2C19*4, *5, *6, *7, ja *8, mutta nämä ovat vähemmän yleisiä valtaväestössä. Tavallisten CYP2C19 geno- ja fenotyyppien frekvenssit ovat seuraavassa taulukossa.

CYP2C19 Geno- ja fenotyyppien frekvenssit

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

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

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

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

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

Erityisryhmät

Klopidogreelin aktiivisen metaboliitin farmakokinetiikkaa ei tunneta erityisryhmillä.

Munuaisten vajaatoiminta

Toistuvien 75 mg:n klopidogreelivuorokausiannosten jälkeen kiertävän päämetaboliitin pitoisuus plasmassa oli pienempi potilailla, joilla oli vaikea munuaissairaus (kreatiniinipuhdistuma 5 - 15 ml/min) kuin potilailla, joilla oli kohtalainen munuaissairaus (kreatiniinipuhdistuma 30 - 60 ml/min) tai terveillä potilailla muissa tutkimuksissa havaitut pitoisuudet. Vaikka ADP:n aiheuttaman verihitaleiden aggregaation esto oli vähäisempää (25 %) kuin mitä terveillä koehenkilöillä havaittiin, vuotoaika kuitenkin piteni yhtä paljon kuin sellaisilla terveillä koehenkilöillä, jotka saivat 75 mg klopidogreeliä päivässä. Lisäksi kliininen siedettävyys oli hyvä kaikilla potilailla.

Maksan vajaatoiminta

Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille 10 vuorokauden ajan annettujen toistuvien 75 mg:n klopidogreelivuorokausiannosten (10 päivän ajan) 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 annostasoiilla, 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

Ydin:

Mannitoli (E421)

Makrogoli 6000

Mikrokiteinen selluloosa

Kovetettu risiiniöljy

Niukasti substituoitu hydroksipropyyliselluloosa

Päällyste:

Hypromelloosi (E464)

Laktoosi

Triasetiini (E1518)

Titaanidioksidi (E171)

Punainen rautaoksidi (E172)

Kiillotusaine:

Karnaubavaha

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

PVC/PVDC/alumiini -läpipainopakkaukset: säilytä alle 30 °C.

Alumiiniläpipainopakkaukset: tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC/PVDC/alumiini-läpipainoliusköissa tai alumiiniläpipainoliusköissa pahvikotelossa sisältäen 7, 14, 28, 30, 50, 84, 90 ja 100 kalvopäällysteistä tablettia.

PVC/PVDC/alumiini- tai rei'itetyissä kerta-annosalumiiniläpipainoliusköissa sisältäen 50x1 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park,
Sanderson Road,
Uxbridge UB8 1DH,
Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/08/464/001 - 14 kalvopäällysteistä tablettia PVC/PVDC/alumiini-läpipainoliusköissa pahvikotelossa

EU/1/08/464/002 - 14 kalvopäällysteistä tablettia alumiiniläpipainoliusköissa pahvikotelossa

EU/1/08/464/003 - 28 kalvopäällysteistä tablettia PVC/PVDC/alumiini-läpipainoliusköissa pahvikotelossa

EU/1/08/464/004 - 28 kalvopäällysteistä tablettia alumiiniläpipainoliusköissa pahvikotelossa

EU/1/08/464/005 - 30 kalvopäällysteistä tablettia PVC/PVDC/alumiini-läpipainoliusköissa pahvikotelossa

EU/1/08/464/006 - 30 kalvopäällysteistä tablettia alumiiniläpipainoliusköissa pahvikotelossa

EU/1/08/464/007 - 50x1 kalvopäällysteistä tablettia PVC/PVDC/alumiini-läpipainoliusköissa pahvikotelossa

EU/1/08/464/008 - 50x1 kalvopäällysteistä tablettia alumiiniläpipainoliusköissa pahvikotelossa

EU/1/08/464/009 - 84 kalvopäällysteistä tablettia PVC/PVDC/alumiini-läpipainoliusköissa pahvikotelossa

EU/1/08/464/010 - 84 kalvopäällysteistä tablettia alumiiniläpipainoliusköissa pahvikotelossa

EU/1/08/464/011 - 90 kalvopäällysteistä tablettia PVC/PVDC/alumiini-läpipainoliusköissa pahvikotelossa

EU/1/08/464/012 - 90 kalvopäällysteistä tablettia alumiiniläpipainoliusköissa pahvikotelossa

EU/1/08/464/013 - 100 kalvopäällysteistä tablettia PVC/PVDC/alumiini-läpipainoliusköissa pahvikotelossa

EU/1/08/464/014 - 100 kalvopäällysteistä tablettia alumiiniläpipainoliukoissa pahvikotelossa
EU/1/08/464/018 - 7 kalvopäällysteistä tablettia PVC/PVDC/alumiini-läpipainoliukoissa pahvikotelossa
EU/1/08/464/019 - 7 kalvopäällysteistä tablettia alumiiniläpipainoliukoissa pahvikotelossa

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 16. heinäkuuta 2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Clopidogrel BMS 300 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

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

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Klopidogreeli on tarkoitettu aikuisille aterotromboottisten tapahtumien estämiseen:

- Potilailla, joilla on ollut sydäninfarkti (josta on muutama vuorokausi, mutta enintään 35 vuorokautta), iskeeminen aivohalvaus (josta on 7 vuorokautta, mutta alle 6 kuukautta) tai todettu ääreisvaltimosairaus.
- Potilailla, joilla on ollut sepelvaltimotautikohtaus:
 - Asetyyylisalisyylihappoon (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.
 - Asetyyylisalisyylihappoon (ASA) yhdistettynä lääkkein hoidetuille potilaille, joilla on akuutti sydäninfarkti, johon liittyy ST-segmentin nousu ja joille soveltuu trombolyyttinen hoito.

Lisätietoja ks. kohta 5.1.

4.2 Annostus ja antotapa

- Aikuiset ja iäkkäät potilaat

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

- Sepelvaltimotautikohtaus ilman ST-segmentin nousua (epästabiili angina pectoris tai non-Q-aaltoinfarkti): klopidogreelihoito on aloitettava yhdellä 300 mg:n kyllästysannoksella, ja sitä on jatkettava 75 mg:n annoksella kerran vuorokaudessa (yhdessä asetyyylisalisyylihapon (ASA) 75 mg – 325 mg vuorokaudessa kanssa). Koska suuriin ASA-annoksiin on liittynyt vuotoriskin suureneminen, ei yli 100 mg:n ASA-annosta suositella. Optimaalista hoidon kestoa ei ole virallisesti vahvistettu. Kliiniset tutkimukset tukevat 12 kuukauden käyttöä, ja paras hyöty saavutetaan 3 kuukauden kohdalla (ks. kohta 5.1).
- Akuutti sydäninfarkti, johon liittyy ST-segmentin nousu: klopidogreelihoito on annettava päivittäisenä 75 mg:n kerta-annoksena aloittaen 300 mg:n kyllästysannoksella yhdessä ASAn ja mahdollisen trombolyyttisen hoidon kanssa. Yli 75-vuotiaille potilaille klopidogreelihoito on

aloitettava ilman kyllästysannosta. Yhdistelmähoito on aloitettava niin pian kuin mahdollista oireiden alkamisen jälkeen ja sitä on jatkettava vähintään 4 viikkoa. Yli 4 viikkoa kestäneen klopidogreelin ja ASAn yhdistelmähoidon hyötyä ei ole tutkittu tällä tutkimusasetelmalla. (ks. kohta 5.1)

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

- Farmakogenetiikka
CYP2C19:n kautta heikosti metaboloivilla on heikentynyt vaste klopidogreelille. Optimaalinen annosalue heikosti metaboloivilla on vielä määritettävä (ks. kohta 5.2).
- Lapsipotilaat
Klopidogreelin turvallisuutta ja tehoa lapsille ja nuorille ei ole vielä osoitettu.
- Munuaisten vajaatoiminta
Käytöstä munuaisten vajaatoimintapotilaille, on rajoitetusti kokemusta (ks. kohta 4.4).
- Maksan vajaatoiminta
Käytöstä potilaille, joilla on kohtalainen maksan vajaatoiminta ja mahdollinen vuototaipumus, on rajoitetusti kokemusta (ks. kohta 4.4).

4.3 Vasta-aiheet

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Verenvuotoriskin ja hematologisten 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. 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 (yksin tai yhdessä asetyylisalisyylihapon kanssa) aikana tavallista pitempään, ja että heidän on ilmoitettava lääkärilleen kaikista epätavallisista verenvuodoista (vuotokohta tai vuodon kesto).

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 mukaanlukien plasmafereesin.

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

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

Koska klopidoogreeli metaboloituu aktiiviseksi metaboliitiksi osittain CYP2C19:n kautta, voidaan olettaa, että tämän entsyymin aktiivisuutta inhiboivien lääkkeiden käyttö alentaa klopidoogreelin aktiivisen metaboliitin pitoisuutta, ja kliininen teho alenee. Samanaikaista hoitoa CYP2C19 entsyymiä inhiboivilla lääkkeillä ei voida suositella (ks. kohdassa 4.5 lista CYP2C19:n inhibiittoreista, ks. myös kohta 5.2). Vaikka näyttö CYP2C19 inhibitiosta vaihtelee protonipumpun estäjien luokan mukaan kliiniset tutkimukset osoittavat interaktiota klopidoogreelin ja mahdollisesti kaikkien tämän ryhmän edustajien välillä. Siksi samanaikaista käyttöä protonipumpun estäjillä tulee välttää ellei todella tarpeellista. Ei ole todisteita siitä, että muut mahahappoja alentavat lääkkeet, kuten H₂-salpaajat tai antasidit, häiritsevät klopidoogreelin trombosyyttieneston aktiivisuutta.

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

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

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

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

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

Asetyyლისისყლიჰაპო (ASA): Asetyyლისისყლიჰაპო ei muuttanut klopidoogreelivälitteistä ADP:n aiheuttaman verihituleiden aggregaation estoa, mutta klopidoogreeli voimisti asetyyლისისყლიჰაპონ vaikutusta kollageenin aiheuttamaan verihituleiden aggregaatioon. Kuitenkaan samanaikaisesti annettu asetyyლისისყლიჰაპო 500 mg kahdesti päivässä yhden vuorokauden ajan ei lisännyt merkittävästi klopidoogreelistä johtuvaa vuotoajan pitenemistä. On mahdollista, että klopidoogreelin ja asetyyლისისყლიჰაპონ välillä on farmakodynaamista yhteisvaikutusta, joka voi johtaa verenvuotoriskin lisääntymiseen. Tämän vuoksi varovaisuutta on noudatettava käytettäessä näitä lääkkeitä samanaikaisesti (ks. kohta 4.4). Klopidoogreelia ja asetyyლისისყლიჰაპო on kuitenkin käytetty samanaikaisesti enimmillään vuoden ajan (ks. kohta 5.1).

Hepariini: Terveillä koehenkilöillä suoritetussa kliinisessä tutkimuksessa klopidoogreeli ei aiheuttanut tarvetta muuttaa hepariinin annosta eikä muuttanut sen vaikutusta veren hyytymiseen. Samanaikainen hepariinin antaminen ei vaikuttanut klopidoogreelin aiheuttamaan verihituleiden aggregaation estoon.

On mahdollista, että 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 entsyymin aktiivisuutta inhiboivien lääkkeiden käyttö alentaa klopidogreelin aktiivisen metaboliitin pitoisuutta, ja kliininen teho alenee. Samanaikaista hoitoa CYP2C19 entsyymiä inhiboivilla lääkkeillä ei voida suositella (ks. kohdat 4.4. ja 5.2).

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

Protonipumpun estäjät

Vaikka näyttö CYP2C19:n inhibitiosta vaihtelee protonopumpun estäjien luokan mukaan, kliiniset tutkimukset osoittavat interaktiota klopidogreelin ja mahdollisesti kaikkien tämän ryhmän edustajien välillä. Siksi samanaikaista käyttöä protonipumpun estäjillä tulee välttää ellei todella tarpeellista. Ei ole todisteita siitä, että muut mahahappoja alentavat lääkkeet, kuten H₂-salpaajat tai antasidit, häiritsisivät klopidogreelin trombosyyttieneston aktiivisuutta.

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, simetidiini tai estrogeeni eivät myöskään vaikuttaneet merkittävästi klopidogreelin farmakodynamiikkaan.

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

Ihmisen maksan mikrosomeilla tehdyt tutkimukset osoittavat, että klopidogreelin karboksyylaattimetaboliitti voi estää sytokromi P₄₅₀2C9:n aktiivisuutta. Tämä saattaa nostaa sytokromi P₄₅₀2C9:n metaboloimien lääkevalmisteiden, kuten fenytoiinin, tolbutamidin sekä NSAID-lääkkeiden pitoisuutta plasmassa. CAPRIE-tutkimuksen tulokset antavat viitteitä siitä, että fenytoiinia ja tolbutamidia voidaan käyttää turvallisesti samanaikaisesti klopidogreelin kanssa.

Ylläolevan 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 Raskaus ja imetys

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

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

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Klopidogreelilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

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

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

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

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

CLARITY-tutkimuksessa verenvuodot lisääntyivät kokonaisvaltaisesti klopidogreeli + ASA-ryhmässä (17,4 %) verrattuna lumelääke + ASA-ryhmään (12,9 %). Vaikeiden vuotojen esiintyvyys oli samanlaista ryhmien välillä (1,3 % klopidogreeli + ASA-ryhmässä verrattuna 1,1 % lumelääke + ASA-ryhmään). Tulos oli yhdenmukainen potilasalaryhmissä määritettynä alkutilanteessa todettujen potilaiden ominaisuuksien ja käytetyn fibrinolyytin tai hepariinihoidon mukaan.

COMMIT-tutkimuksessa vakavien muiden kuin aivoverenvuotojen ja aivoverenvuotojen kokonaismäärä oli alhainen ja samanlainen molemmissa ryhmissä (0,6 % klopidogreeli + ASA-ryhmässä vs. 0,5 % lumelääke + ASA-ryhmässä).

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

Elinluokka	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen
Veri ja imukudos		trombosytopenia, leukopenia, eosinofilia	neutropenia mukaan lukien vaikea neutropenia	tromboottinen trombosytopeeninen purppura (TTP) (ks. kohta 4.4), aplastinen anemia, pansytopenia, agranulosytoosi, vaikea trombosytopenia, granulositytopenia, anemia
Immuunijärjestelmä				seerumitauti, anafylaktiset reaktiot
Psyykkiset häiriöt				harhat, sekavuus
Hermosto		kallonsisäiset verenvuodot (osa raportoitu kuolemaan johtaneina), päänsärky, tuntohäiriöt, heitehuimaus		makuuainin muutokset
Silmät		silmän verenvuoto (sidekalvo, silmän sisäinen, verkkokalvo)		
Kuulo ja tasapainoelin			kierto- huimaus	
Verisuonisto	verenpurkautuma			vaikea verenvuoto, leikkaushaavan verenvuoto, vaskuliitti, hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	nenäverenvuoto			hengitysteiden verenvuoto (veriyskä, keuhkojen verenvuoto), bronkospasmi, interstitielli pneumoniitti
Ruuansulatuselimestö	maha-suolikanavan verenvuoto, ripuli, vatskipu, ruuansulatushäiriö	mahahaava ja pohjukais-suolihaava, gastriitti, oksentelu, pahoinvointi, ummetus, ilmavaivat	vatsakalvontakainen verenvuoto	maha-suolikanavan ja vatsakalvontakainen verenvuoto kuolemaan johtavana, haimatulehdus, paksunsuolentulehdus (mukaan lukien haavainen tai lymfosyyttinen koliitti), stomatiitti

Elinluokka	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen
Maksa ja sappi				akuutti maksan vajaatoiminta, hepatiitti, poikkeavat arvot maksan toimintakokeissa
Iho ja ihonalainen kudosis	mustelmat	ihottuma, kutina, ihon verenvuoto (purppura)		rakkulainen pemfigoidi (toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, erythema multiforme), angioedeema, punoittava ihottuma, nokkosrokko, ihottuma, punajakälä
Luusto, lihakset ja sidekudosis				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 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 lääkeaineiden 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.

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

Äskettäinen sydäninfarkti, aivohalvaus tai todettu perifeerinen valtimosairaus

CAPRIE-tutkimukseen osallistui 19 185 potilasta, joilla oli aterotromboottinen tapahtuma, kuten äsken sairastettu sydäninfarkti (< 35 päivää), äsken sairastettu iskeeminen aivohalvaus (7 päivää – 6 kuukautta) tai perifeerinen valtimosairaus (PAD). Potilaat satunnaistettiin saamaan joko 75 mg klopidogreelia vuorokaudessa tai 325 mg 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 ASAalla. Toissijainen päätapahtuma oli kokonaiskuolleisuus, jota analysoitaessa ei havaittu merkittävä eroa klopidogreelin (5,8 %) ja ASA:n (6,0 %) välillä.

Diagnoosin mukaan tehdyssä alaryhmäanalyysissä (sydäninfarkti, iskeeminen aivohalvaus ja PAD) hyöty näytti olevan suurin (saavutti tilastollisen 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=6259) tai lumelääkettä (N=6303), joita kumpaakin annettiin samanaikaisesti ASA:n (75-325 mg kerran vuorokaudessa) ja muiden asiaankuuluvien hoitojen kanssa. Potilaita hoidettiin enintään vuoden ajan. CURE-tutkimuksessa 823 (6,6 %) potilasta saivat samanaikaista GPIIb/IIIa:n estäjälääkitystä. Hepariniin

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

Ensisijaisen päätetapahtuman [sydän- ja verisuonitautiperäinen kuolema, sydäninfarkti tai aivohalvaus] kokoneiden potilaiden määrä oli 582 (9,3 %) klopidogreelihoitoa saaneiden ryhmässä ja 719 (11,4 %) lumelääkettä saaneiden ryhmässä; suhteellinen riski pieneni 20 % (95 % CI 10 % - 28 %; $p = 0,00009$) klopidogreelihoitoa saaneiden ryhmässä (17 %:n suhteellinen riskin 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) kokoneiden potilaiden määrä oli 1035 (16,5 %) klopidogreelihoitoa saaneiden ryhmässä ja 1187 (18,8 %) lumehoitoa saaneiden ryhmässä; suhteellinen riski pieneni 14 % (95 % CI 6 % - 21 %, $p = 0,0005$) klopidogreelihoitoa saaneessa ryhmässä. Tämä hyöty johtui lähinnä tilastollisesti merkitsevästä sydäninfarktin ilmaantuvuuden vähenemisestä [287 (4,6 %) klopidogreeliryhmässä ja 363 (5,8 %) lumelääkeryhmässä]. Muutosta ei nähty epästabiliin angina pectoriksen vuoksi tapahtuneiden uusien sairaalahoitjaksojen määrässä.

Tulokset, jotka saatiin erilaisissa potilasryhmissä (esim. epästabili angina pectoris tai non-Q-aaltoinfarkti, riskitaso pieni – suuri, diabetes, revaskularisaation tarve, ikä, sukupuoli jne.), olivat yhteneväiset ensisijaisen analyysin tulosten kanssa. Erityisesti post-hoc analyysi niistä 2172 potilaasta (17 %:a koko CURE-tutkimukseen osallistuneesta ryhmästä), joille asennettiin stentti (Stent-CURE) osoitti, että klopidogreeli vähensi ensisijaisen päätetapahtumien yhdistelmän (sydän- ja verisuonitautiperäinen kuolema, sydäninfarkti, aivohalvaus) ilmaantuvuutta merkitsevästi 26,2 % (RRR) lumelääkkeeseen verrattuna. Klopidogreeli vähensi myös vaihtoehtoisen ensisijaisen päätetapahtumien yhdistelmän (sydän- ja verisuonitautiperäinen kuolema, sydäninfarkti, aivohalvaus tai refraktaarinen iskemia) ilmaantuvuutta merkitsevästi (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, hyperlipidemiaalälääkevalmisteet, beetasalpaajat ja ACE:n estäjät). Klopidogreelin tehokkuus havaittiin ASA-annoksesta (75–325 mg kerran vuorokaudessa) riippumatta.

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

CLARITY-tutkimuksessa oli 3491 potilasta, joiden sydäninfarktista johtuva ST-segmentin nousu oli tapahtunut 12 tunnin kuluessa ja joille suunniteltiin trombolyyttistä hoitoa. Potilaat saivat klopidogreelia (300 mg kyllästysannos, jota seurasi 75 mg /vrk, $n=1752$) tai lumelääkettä ($n=1739$). Molemmat ryhmät saivat myös ASAa (150 – 325 mg kyllästysannoksena, jota seurasi 75 – 162 mg/vrk), fibrinolyttistä ainetta ja tarvittaessa hepariinia. Potilaita seurattiin 30 vuorokautta. Ensisijainen yhdistetty päätetapahtuma oli infarktin vuoksi tukkeutunut valtimo ennen kotiuttamista tehdyssä sepelvaltimoiden varjoainekuvauksessa tai kuolema tai uusiutunut sydäninfarkti ennen varjoainekuvausta. Potilaiden, joille ei suoritettu varjoainekuvausta, ensisijainen päätetapahtuma oli kuolema tai uusi sydäninfarkti kahdeksanteen päivään tai kotiutukseen mennessä. Potilaista 19,7 % oli naisia ja 29,2 % ≥ 65 -vuotiaita. Yhteensä 99,7 % potilaista sai fibrinolyyttejä (fibriinispesifisiä:

68,7 %, ei-fibriinispesifisiä: 31,1 %) 89,5 % hepariinia, 78,7 % beetasalpaajia, 54,7 % ACE:n estäjiä ja 63 % statiineja.

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

2x2 faktorianalyysimallin COMMIT-tutkimuksessa oli 45 852 potilasta, joilla epäillyn sydäninfarktin oireet olivat alkaneet 24 tunnin kuluessa. Epäiltyyn sydäninfarktiin liittyi EKG-poikkeamia (kuten ST-nousu, ST-lasku tai vasen haarakatkos). Potilaat saivat klopidogreelia (75 mg/vrk, $n=22961$) tai lumelääkettä ($n=22891$) yhdistelmänä ASAn kanssa (162 mg/vrk), 28 päivän ajan tai kotiutukseen asti.

Yhdistetty päätetapahtuma oli kuolema mistä tahansa syystä ja ensimmäinen uusitutunut sydäninfarkti, aivohalvaus tai kuolema. Potilaspopulaatiosta 27,8 % oli naisia, 58,4 % ≥ 60 -vuotiaita (26 % ≥ 70 -vuotiaita) ja 54,5 % potilaista sai fibrinolyyttejä.

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

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

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

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 tiolijohdannaisista. *In vitro* tämä metaboliareitti välittyy CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 ja CYP2B6 kautta. Tämä aktiivinen tiolimetaboliitti, joka on eristetty *in vitro*, sitoutuu nopeasti ja palautumattomasti verihiiutaleiden reseptoreihin ja siten inhiboi verihiiutaleiden aggregaatiota.

Eliminaatio

Ihmiselle suun kautta annetusta ^{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

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

CYP2C19 Geno- ja fenotyyppien frekvenssit

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

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

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

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

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

Erityisryhmät

Klopidogreelin aktiivisen metaboliitin farmakokinetiikkaa ei tunneta erityisryhmillä.

Munuaisten vajaatoiminta

Toistuvien 75 mg:n klopidogreelivuorokausiannosten jälkeen kiertävän päämetaboliitin pitoisuus plasmassa oli pienempi potilailla, joilla oli vaikea munuaissairaus (kreatiniinipuhdistuma 5 –

15 ml/min) kuin potilailla, joilla oli kohtalainen munuaissairaus (kreatiniinipuhdistuma 30 – 60 ml/min) tai terveillä potilailla muissa tutkimuksissa havaitut pitoisuudet. Vaikka ADP:n aiheuttaman verihituleiden aggregaation esto oli vähäisempää (25 %) kuin mitä terveillä koehenkilöillä havaittiin, vuotoaika kuitenkin piteni yhtä paljon kuin sellaisilla terveillä koehenkilöillä, jotka saivat 75 mg klopidogreeliä 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 annostasoilla, joissa altistus oli vähintään 25-kertainen verrattuna kliiniseen 75 mg:n vuorokausiannokseen ihmisillä, johtuen maksametaboliaan osallistuviin entsyymeihin kohdistuvasta vaikutuksesta. Terapeuttisten klopidogreeliannosten ei ole havaittu vaikuttavan maksametaboliaan osallistuviin entsyymeihin.

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

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

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Ydin:

Mannitoli (E421)

Makrogoli 6000

Mikrokiteinen selluloosa

Kovetettu risiiniöljy

Niukasti substituoitu hydroksipropyyliselluloosa

Päällyste:

Hypromelloosi (E464)

Laktoosi

Triasetiini (E1518)
Titaanidioksidi (E171)
Punainen rautaoksidi (E172)

Kiillotusaine:
Karnaubavaha

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

4 x 1, 30 x 1 ja 100 x 1 kalvopäällysteistä tablettia kerta-annoksiin rei'itetyissä alumiiniläpipainoliuskooissa pahvikotelossa.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park,
Sanderson Road,
Uxbridge UB8 1DH,
Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/08/464/015 – 4 x 1 kerta-annoksiin rei'itetyissä alumiiniläpipainoliuskooissa pahvikotelossa
EU/1/08/464/016 – 30 x 1 kerta-annoksiin rei'itetyissä alumiiniläpipainoliuskooissa pahvikotelossa
EU/1/08/464/017 – 100 x 1 kerta-annoksiin rei'itetyissä alumiiniläpipainoliuskooissa pahvikotelossa

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 16. heinäkuuta 2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTUSLUPPIEN HALTIJAT**
- B. MYYNTILUPAAN LIITTYVÄT EHDOT**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTUSLUPUIEN HALTIJAT

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

- Clopidogrel BMS 75 mg kalvopäällysteiset tabletit

Sanofi Winthrop Industrie
1, route de la Vierge,
Ambarès & Lagrave
F-33565 Carbon Blanc cedex
Ranska

Sanofi Synthelabo Limited
Edgefield Avenue, Fawdon,
NewcastleUpon-Tyne, Tyne & Wear NE3 3TT
Iso-Britannia

Sanofi Winthrop Industrie
6, Boulevard de l'Europe
F-21800 Quétigny
Ranska

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

- Clopidogrel BMS 300 mg kalvopäällysteiset tabletit

Sanofi Winthrop Industrie
1, route de la Vierge,
Ambarès & Lagrave
F-33565 Carbon Blanc cedex
Ranska

B. MYYNTILUPAAN LIITTYVÄT EHDOT

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

Lääkemääräystä edellyttävä lääkevalmiste

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

Ei oleellinen.

- **MUUT EHDOT**

Lääketurvajärjestelmä

Myyntiluvan haltijan on taattava, että myyntilupahakemuksen 25. syyskuuta 2007 päivytyssä versiossa 2.0, modulissa 1.8.1 kuvattu lääketurvajärjestelmä on olemassa ja toiminnassa ennen kuin ja samaan aikaan kun valmiste tuodaan markkinoille.

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Clopidogrel BMS 75 mg kalvopäällysteiset tabletit
klopidogreeli

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää klopidogreelivetyksulfaattia, joka vastaa 75 mg klopidogreelia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös: kovetettua risiiniöljyä ja laktoosia. Ks. lisätietoa pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 kalvopäällysteistä tablettia
28 kalvopäällysteistä tablettia
30 kalvopäällysteistä tablettia
50x1 kalvopäällysteistä tablettia
84 kalvopäällysteistä tablettia
90 kalvopäällysteistä tablettia
100 kalvopäällysteistä tablettia
7 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP: {KK/VVVV}

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C (PVC/PVDC/alumiini –lämpipainopakkaukset).
tai Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita (alumiinilämpipainopakkaukset).

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

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park,
Sanderson Road,
Uxbridge UB8 1DH,
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/464/001 14 tablettia
EU/1/08/464/002 14 tablettia
EU/1/08/464/003 28 tablettia
EU/1/08/464/004 28 tablettia
EU/1/08/464/005 30 tablettia
EU/1/08/464/006 30 tablettia
EU/1/08/464/007 50x1 tablettia
EU/1/08/464/008 50x1 tablettia
EU/1/08/464/009 84 tablettia
EU/1/08/464/010 84 tablettia
EU/1/08/464/011 90 tablettia
EU/1/08/464/012 90 tablettia
EU/1/08/464/013 100 tablettia
EU/1/08/464/014 100 tablettia
EU/1/08/464/018 7 tablettiä
EU/1/08/464/019 7 tablettiä

13. ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Clopidogrel BMS 75 mg

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT
(7, 14, 28 tai 84 tabletin pakkaukset)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Clopidogrel BMS 75 mg kalvopäällysteiset tabletit
klopidogreeli

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP: {KK/VVVV}

4. ERÄNUMERO

Lot:

5. MUUTA

Viikonpäivät

Ma
Ti
Ke
To
Pe
La
Su

Viikko 1

Viikko 2 (vain 14, 28 ja 84 tabletin pakkaukset)

Viikko 3 (vain 28 ja 84 tabletin pakkaukset)

Viikko 4 (vain 28 ja 84 tabletin pakkaukset)

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**
LÄPIPAINOPAKKAUS/Kotelo:30, 50, 90 tai 100 tabletin pakkaukset

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Clopidogrel BMS 75 mg kalvopäällysteiset tabletit
klopidogreeli

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP: {KK/VVVV}

4. ERÄNUMERO

Lot:

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Clopidogrel BMS 300 mg kalvopäällysteiset tabletit
klopidogreeli

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää klopidogreelivetysulfaattia, joka vastaa 300 mg klopidogreeliä.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös: kovetettua risiiniöljyä ja laktoosia. Ks. lisätietoa pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

4 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
30 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
100 x 1 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**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

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park,
Sanderson Road,
Uxbridge UB8 1DH,
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/464/015 4 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/08/464/016 30 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/08/464/017 100 x 1 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Clopidogrel BMS 300 mg

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

LÄPIPAINOPAKKAUS/Kotelo: 4 x 1, 30 x 1 tai 100 x 1 tablettia

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Clopidogrel BMS 300 mg kalvopäällysteiset tabletit
klopidogreeli

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

4. ERÄNUMERO

Lot:

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

PAKKAUSSELOSTE

CLOPIDOGREL BMS 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 BMS on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin käytät Clopidogrel BMS:ia
3. Miten Clopidogrel BMS:ia käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Clopidogrel BMS:in säilyttäminen
6. Muuta tietoa

1. MITÄ CLOPIDOGREL BMS ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

Clopidogrel BMS kuuluu antitromboottisiin lääkeaineisiin. Trombosyytit eli verihiutaleet ovat veren pieniä soluja, pienempiä kuin puna- ja valkosolut. Veren hyytyessä verihiutaleet kasaantuvat yhteen. Antitromboottiset lääkkeet vähentävät verisuonitukoksen muodostumismahdollisuutta (tromboosia) estämällä tätä yhteenkasaantumista.

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

Sinulle on määrätty Clopidogrel BMS:ia 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 tai
- sinulla on esiintynyt vaikeaa rintakipua ("epästabiili angina pectoris") tai sinulla on ollut sydänkohtaus. Tässä tapauksessa lääkärisi on saattanut asentaa tukkeutuneeseen tai ahtautuneeseen valtimeen verkkoputken eli stentin varmistukseksi riittävän verenvirtauksen. Lääkärisi saattaa antaa sinulle myös asetyylisalisyylihappoa (aine, jota on useissa kipua lievittävässä tai kuumetta alentavissa sekä veren hyytymistä estävissä lääkkeissä).

2. ENNEN KUIN KÄYTÄT CLOPIDOGREL BMS:IA

Älä käytä Clopidogrel BMS:ia

- Jos olet allerginen (yliherkkä) klopidogreelille tai jollekin Clopidogrel BMS:in 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 klopidogreelihoitoa aloittamista.

Ole erityisen varovainen Clopidogrel BMS:in suhteen

Jos jokin alla mainituista tilanteista koskee sinua, mainitse asiasta lääkäriillesi ennen klopidogreelin 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 käytät jotain muuta lääkettä (ks. Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö)
- jos sinulla on munuais- tai maksasairaus

Kun käytät klopidogreelia:

- kerro lääkäriillesi, jos sinulle suunnitellaan leikkausta (myös hammasleikkaukset).
- kerro myös lääkäriillesi välittömästi, jos sinulle ilmaantuu kuumetta ja ihonalaisia mustelmia, 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”).
- lääkäri voi antaa sinulle lähetteen verikokeisiin.
- kerro lääkäriillesi tai apteekissa, jos huomaat minkä tahansa haittavaikutuksen, jota ei ole listattu tämän pakkausselosteen kohdassa 4 ”MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET” tai jos haittavaikutus muuttuu vakavaksi.

Klopidogreeli ei ole tarkoitettu lapsille eikä nuorille.

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Jotkut muut lääkkeet voivat vaikuttaa klopidogreelin käyttöön tai päinvastoin.

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

Suun kautta otettavien antikoagulanttiivisten lääkkeiden (veren hyytymistä estäviä lääkkeitä) käyttöä klopidogreelin kanssa ei suositella.

On erityisen tärkeää, että ilmoitat lääkäriillesi, jos käytät ei-steroidisia tulehduskipulääkkeitä (NSAID), joilla yleensä hoidetaan kipu- ja/tai tulehdustiloja lihaksissa tai nivelissä tai jos käytät hepariinia tai mitä tahansa muuta veren hyytymistä ehkäisevää lääkettä tai jos käytät protonipumpun estäjää (esim. omepratsolia) vatsavaivoihin.

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

Clopidogrel BMS:in käyttö ruuan ja juoman kanssa

Klopidogreeli voidaan ottaa ruuan kanssa tai ilman.

Raskaus ja imetys

Tämän valmisteeseen käyttöä ei suositella raskauden eikä imetyksen aikana.

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

Kysy lääkäriltäsi neuvoa imetyksestä Clopidogrel BMS-hoidon aikana.

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

Ajaminen ja koneiden käyttö

Klopidogreeli ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn.

Tärkeää tietoa Clopidogrel BMS:in sisältämistä aineista

Clopidogrel BMS sisältää laktoosia. Jos lääkärisi on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi (esim. laktoosi), keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteeseen ottamista.

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

3. MITEN CLOPIDOGREL BMS:IA KÄYTETÄÄN

Käytä Clopidogrel BMS:ia juuri sen verran kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista annostusohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Jos sinulla on vaikeaa rintakipua (epästabiili angina pectoris tai sydänkohtaus), lääkärisi voi antaa sinulle 300 mg Clopidogrel BMS:ia (yhden Clopidogrel BMS 300 mg tabletin tai 4 kpl Clopidogrel BMS 75 mg tabletteja) yhdellä kertaa hoidon aloittamiseksi. Sen jälkeen tavallinen annos on yksi 75 mg:n Clopidogrel BMS-tabletti vuorokaudessa suun kautta ruuan kanssa tai ilman ruokaa samaan aikaan joka päivä.

Klopidogreelia käytetään lääkärin määräämän ajan.

Jos otat enemmän Clopidogrel BMS:ia kuin sinun pitäisi

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

Jos unohtat ottaa Clopidogrel BMS:ia

Jos olet unohtanut ottaa Clopidogrel BMS-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.

7 tabletin, 14 tabletin, 28 tabletin ja 84 tabletin läpipainopakkauksien kalenterista voit tarkistaa päivän, jolloin viimeksi otit klopidogreelitabletin.

Jos lopetat Clopidogrel BMS:in käytön

Älä lopeta hoitoa. 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 BMS:kin 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 ”Ole erityisen varovainen Clopidogrel BMS:in suhteen”).
- suun turvotus tai iho-oireet, kuten ihottumat ja kutina, rakkulat iholla. Nämä voivat olla merkkejä allergisesta reaktiosta.

Yleisin klopidogreelin yhteydessä ilmoitettu haittavaikutus (ilmaantuu 1 – 10 potilaalle 100:sta) 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 BMS:in 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 BMS:in suhteen”).

Muita klopidogreeliin liitettyjä haittavaikutuksia ovat:

Yleiset haittavaikutukset (ilmaantuu 1 – 10 potilaalle 100:sta): Ripuli, vatsakipu, ruuansulatushäiriöt tai närästys.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (ilmaantuu 1 – 10 potilaalle 1000: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): Kiertohuimaus

Erittäin harvinaiset haittavaikutukset (ilmaantuu harvemmin kuin 1 potilaalle 10 000:sta): 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 lääkärisi 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 BMS:IN SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä klopidogreelia ulkopakkaukseen tai läpipainopakkaukseen merkityn viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

Katso säilytysolosuhteet ulkopakkauksesta.

Jos Clopidogrel BMS on pakattu PVC/PVDC/alumiini läpipainopakkauksiin, säilytä alle 30 °C.

Jos Clopidogrel BMS on pakattu alumiiniläpipainopakkauksiin lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Älä käytä Clopidogrel BMS:ää, jos havaitset näkyviä pilaantumisen merkkejä.

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

6. MUUTA TIETOA

Mitä Clopidogrel BMS sisältää

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

Muut aineet ovat: mannitoli (E421), kovetettu risiiniöljy, mikrokiteinen selluloosa, makrogoli 6000 ja niukasti substituoitu hydroksipropyyliselluloosa (ydin) sekä laktoosi (maitosokeri), hypromelloosi (E464), triasetiini (E1518), punainen rautaoksidi (E172), titaanidioksidi (E171), karnaubavaha (päällyste).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Clopidogrel BMS 75 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat pyöreitä, kaksoiskuperia, vaaleanpunaisia tabletteja, joiden toisella puolella on kaiverrettuna luku "75" ja toisella luku "1171". Clopidogrel BMS on pakattu pahvikoteloon, joka sisältää joko 7, 14, 28, 30, 84, 90 tai 100 tablettia PVC/PVDC/alumiini-läpipainoliuskoidissa tai alumiiniläpipainolevyissä tai 50x1 tablettia PVC/PVDC/alumiini-läpipainoliuskoidissa tai rei'itetyissä kerta-annosalumiiniläpipainolevyissä. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge UB8 1DH, Iso-Britannia

Valmistaja:

Sanofi Winthrop Industrie
1, rue de la Vierge, Ambarès & Lagrave, F-33565 Carbon Blanc cedex, Ranska
ja/tai

Sanofi-Synthelabo Limited,
Edgefield Avenue, Fawdon
Newcastle Upon Tyne, Tyne & Wear NE3 3TT, Iso-Britannia
ja/tai

Sanofi Winthrop Industrie
6, Boulevard de l'Europe, F-21800 Quétigny, Ranska

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

Belgique/België/Belgien

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
TÉL/TEL: + 32 2 352 76 11

Luxembourg/Luxemburg

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
TÉL/TEL: + 32 2 352 76 11

България

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
TEL.: + 359 800 12 400

Magyarország

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
TEL.: + 36 1 301 9700

Česká republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
TEL: +420 221 016 111

Danmark

BRISTOL-MYERS SQUIBB DENMARK
TLF: + 45 45 93 05 06

Deutschland

BRISTOL-MYERS SQUIBB GMBH & CO. KGAA
TEL: + 49 89 121 42-0

Eesti

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT
TEL: +372 6827 400

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
THA: + 30 210 6074300

España

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.
TEL: + 34 91 456 53 00

France

BRISTOL-MYERS SQUIBB SARL
TÉL: + 33 (0)810 410 500

Ireland

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
TEL: + 353 (1 800) 749 749

Ísland

VISTOR HF
SÍMI: + 354 535 7000

Italia

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
TEL: + 39 06 50 39 61

Κύπρος

AKHΣ ΠΑΝΑΦΩΤΟΥ & ΥΙΟΣ Ε.Π.Ε.
THA: + 357 22 677038

Latvija

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
TEL: + 371 750 21 85

Malta

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
TEL: + 39 06 50 39 61

Nederland

BRISTOL-MYERS SQUIBB BV
TEL: + 31 34 857 42 22

Norge

BRISTOL-MYERS SQUIBB NORWAY LTD
TLF: + 47 67 55 53 50

Österreich

BRISTOL-MYERS SQUIBB GESMBH
TEL: + 43 1 60 14 30

Polska

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.
TEL.: + 48 22 5796666

Portugal

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA
PORTUGUESA, S.A.
TEL: + 351 21 440 70 00

România

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
TEL: + 40 (0)21 260 10 46

Slovenija

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
TEL: + 386 1 236 47 00

Slovenská republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
TEL: + 421 2 59298411

Suomi/Finland

OY BRISTOL-MYERS SQUIBB (FINLAND) AB
PUH/TEL: + 358 9 251 21 230

Sverige

BRISTOL-MYERS SQUIBB AB
TEL: + 46 8 704 71 00

United Kingdom

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
TEL: + 44 (0800) 731 1736

Lietuva

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
TEL: +370 5 2790 762

Tämä pakkausseloste on hyväksytty viimeksi

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

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

PAKKAUSSELOSTE

Clopidogrel BMS 300 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 BMS on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin käytät Clopidogrel BMS:ia
3. Miten Clopidogrel BMS:ia käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Clopidogrel BMS:in säilyttäminen
6. Muuta tietoa

1. MITÄ CLOPIDOGREL BMS ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

Clopidogrel BMS kuuluu antitromboottisiin lääkeaineisiin. Trombosyytit eli verihiutaleet ovat veren pieniä soluja, pienempiä kuin puna- ja valkosolut. Veren hyytyessä verihiutaleet kasaantuvat yhteen. Antitromboottiset lääkkeet vähentävät verisuonitukoksen muodostumismahdollisuutta (tromboosia) estämällä tätä yhteenkasaantumista.

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

Sinulle on määrätty Clopidogrel BMS:ia 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 tai
- sinulla on esiintynyt vaikeaa rintakipua ("epästabiili angina pectoris") tai sinulla on ollut sydänkohtaus. Tässä tapauksessa lääkärisi on saattanut asentaa tukkeutuneeseen tai ahtautuneeseen valtimeen verkkoputken eli stentin varmistukseksi riittävän verenvirtauksen. Lääkärisi saattaa antaa sinulle myös asetyylisalisyylihappoa (aine, jota on useissa kipua lievittävässä tai kuumetta alentavissa sekä veren hyytymistä estävissä lääkkeissä).

2. ENNEN KUIN KÄYTÄT CLOPIDOGREL BMS:IA

Älä käytä Clopidogrel BMS:ia

- Jos olet allerginen (yliherkkä) klopidogreelille tai jollekin Clopidogrel BMS:in 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 klopidogreelihoitoa aloittamista.

Ole erityisen varovainen Clopidogrel BMS:in suhteen

Jos jokin alla mainituista tilanteista koskee sinua, mainitse asiasta lääkärillesi ennen klopidogreelin 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 käytät jotain muuta lääkettä (ks. Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö)
- jos sinulla on munuais- tai maksasairaus

Kun käytät Clopidogrel BMS:ia:

- kerro lääkärillesi, jos sinulle suunnitellaan leikkausta (myös hammasleikkaukset).
- kerro myös lääkärillesi välittömästi, jos sinulle ilmaantuu kuumetta ja ihonalaisia mustelmia, 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”).
- lääkäri voi antaa sinulle lähetteen verikokeisiin.
- kerro lääkärillesi tai apteekissa, jos huomaat minkä tahansa haittavaikutuksen, jota ei ole listattu tämän pakkausselosteen kohdassa 4 ”MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET” tai jos haittavaikutus muuttuu vakavaksi.

Klopidogreeli ei ole tarkoitettu lapsille eikä nuorille.

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Jotkut muut lääkkeet voivat vaikuttaa klopidogreelin käyttöön tai päinvastoin. Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Suun kautta otettavien antikoagulanttiivisten lääkkeiden (veren hyytymistä estäviä lääkkeitä) käyttöä klopidogreelin kanssa ei suositella.

On erityisen tärkeää, että ilmoitat lääkärillesi, jos käytät ei-steroidisia tulehduskipulääkkeitä (NSAID), joilla yleensä hoidetaan kipu- ja/tai tulehdustiloja lihaksissa tai nivelissä tai jos käytät hepariinia tai mitä tahansa muuta veren hyytymistä ehkäisevää lääkettä tai jos käytät protonipumpun estäjää (esim. omepratsolia) vatsavaivoihin.

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

Clopidogrel BMS:in käyttö ruuan ja juoman kanssa

Klopidogreeli voidaan ottaa ruuan kanssa tai ilman.

Raskaus ja imetys

Tämän valmisteeseen käyttöä ei suositella raskauden eikä imetyksen aikana.

Jos olet raskaana tai epäilet olevasi raskaana, kerro siitä lääkärillesi tai apteekissa, ennen kuin otat klopidogreelia. Jos tulet raskaaksi klopidogreelihoitoaikana, ota välittömästi yhteys lääkäriisi, sillä klopidogreelin käyttöä ei suositella raskauden aikana.

Kysy lääkäriltäsi neuvoa imetyksestä Clopidogrel BMS-hoidon aikana.

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

Ajaminen ja koneiden käyttö

Klopidogreeli ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn.

Tärkeää tietoa Clopidogrel BMS:in sisältämistä aineista

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

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

3. MITEN CLOPIDOGREL BMS:IA KÄYTETÄÄN

Käytä Clopidogrel BMS:ia juuri sen verran kuin lääkärisi on määrännyt. Tarkista annostusohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Jos sinulla on vaikeaa rintakipua (epästabiili angina pectoris tai sydänkohtaus), lääkärisi voi antaa sinulle 300 mg Clopidogrel BMS:ia (yhden Clopidogrel BMS 300 mg tabletin tai 4 kpl Clopidogrel BMS 75 mg tabletteja) yhdellä kertaa hoidon aloittamiseksi. Sen jälkeen tavallinen annos on yksi 75 mg:n Clopidogrel BMS-tabletti vuorokaudessa suun kautta ruuan kanssa tai ilman ruokaa samaan aikaan joka päivä.

Klopidogreelia käytetään lääkärin määräämän ajan.

Jos otat enemmän Clopidogrel BMS:ia kuin sinun pitäisi

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

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärisi tai apteekin puoleen.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikki lääkkeet, Clopidogrel BMS:kin 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 ”Ole erityisen varovainen Clopidogrel BMS:in suhteen”).
- suun turvotus tai iho-oireet, kuten ihottumat ja kutina, rakkulat iholla. Nämä voivat olla merkkejä allergisesta reaktiosta.

Yleisin klopidogreelin yhteydessä ilmoitettu haittavaikutus (ilmaantuu 1 – 10 potilaalle 100:sta) on **verenvuoto**. Verenvuoto voi ilmetä mahalaukun tai suoliston verenvuotona, mustelmanmuodostumisena, verenpurkaamana (epätavallisena ihonalaisena verenvuotona tai

ruhjeena), nenäverenvuotona, verivirtsaisuutena. Verenvuotoa silmissä, kallon sisällä, keuhkoissa ja nivelissä on ilmoitettu harvoin.

Jos sinulla ilmenee pitkittynyttä verenvuotoa Clopidogrel BMS:in 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 BMS:in suhteen”).

Muita klopidogreeliin liitettyjä haittavaikutuksia ovat:

Yleiset haittavaikutukset (ilmaantuu 1 – 10 potilaalle 100:sta): Ripuli, vatsakipu, ruuansulatushäiriöt tai närästys

Melko harvinaiset haittavaikutukset (ilmaantuu 1 – 10 potilaalle 1000: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): Kiertohuimaus

Erittäin harvinaiset haittavaikutukset (ilmaantuu harvemmin kuin 1 potilaalle 10 000:sta): 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 lääkärisi 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 BMS:IN SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä klopidogreelia ulkopakkaukseen tai läpipainopakkaukseen merkityn viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Älä käytä klopidogreelia, jos havaitset näkyviä pilaantumisen merkkejä.

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

6. MUUTA TIETOA

Mitä Clopidogrel BMS sisältää

Vaikuttava aine on klopidogreeli. Yksi tabletti sisältää klopidogreelivetetyysulfaattia, joka vastaa 300 mg klopidogreelia.

Muut aineet ovat: mannitoli (E421), kovetettu risiiniöljy, mikrokiteinen selluloosa, makrogoli 6000 ja niukasti substituoitu hydroksipropyyliselluloosa (ydin) sekä laktoosi (maitosokeri), hypromelloosi (E464), triasetiini (E1518), punainen rautaoksidi (E172), titaanidioksidi (E171), karnaubavaha (päällyste).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Clopidogrel BMS 300 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat pitkulaisia, vaaleanpunaisia tabletteja, joiden toisella puolella on kaiverrettuna luku "300" ja toisella luku "1332". Clopidogrel BMS on pakattu pahvikoteloon, joka sisältää joko 4 x 1, 30 x 1 tai 100 x 1 tablettia kerta-annoksiin rei'itetyissä alumiiniläpipainoliuskoissa. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge UB8 1DH, Iso-Britannia

Valmistaja:
Sanofi Winthrop Industrie
1, rue de la Vierge, Ambarès & Lagrave, F-33565 Carbon Blanc cedex, Ranska

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

Belgique/België/Belgien

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
TÉL/TEL: + 32 2 352 76 11

Luxembourg/Luxemburg

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
TÉL/TEL: + 32 2 352 76 11

България

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
TEL.: + 359 800 12 400

Magyarország

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
TEL.: + 36 1 301 9700

Česká republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
TEL: +420 221 016 111

Malta

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
TEL: + 39 06 50 39 61

Danmark

BRISTOL-MYERS SQUIBB DENMARK
TLF: + 45 45 93 05 06

Nederland

BRISTOL-MYERS SQUIBB BV
TEL: + 31 34 857 42 22

Deutschland

BRISTOL-MYERS SQUIBB GMBH & CO. KGAA
TEL: + 49 89 121 42-0

Norge

BRISTOL-MYERS SQUIBB NORWAY LTD
TLF: + 47 67 55 53 50

Eesti

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT
TEL: +372 6827 400

Österreich

BRISTOL-MYERS SQUIBB GESMBH
TEL: + 43 1 60 14 30

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
THA: + 30 210 6074300

Polska

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.
TEL.: + 48 22 5796666

España

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.
TEL: + 34 91 456 53 00

Portugal

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA
PORTUGUESA, S.A.
TEL: + 351 21 440 70 00

France

BRISTOL-MYERS SQUIBB SARL
TÉL: + 33 (0)810 410 500

Ireland

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
TEL: + 353 (1 800) 749 749

Ísland

VISTOR HF
SÍMI: + 354 535 7000

Italia

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
TEL: + 39 06 50 39 61

Κύπρος

ΑΚΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ & ΥΙΟΣ Ε.Π.Ε.
ΤΗΛ: + 357 22 677038

Latvija

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
TEL: + 371 750 21 85

Lietuva

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
TEL: +370 5 2790 762

România

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
TEL: + 40 (0)21 260 10 46

Slovenija

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
TEL: + 386 1 236 47 00

Slovenská republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
TEL: + 421 2 59298411

Suomi/Finland

OY BRISTOL-MYERS SQUIBB (FINLAND) AB
PUH/TEL: + 358 9 251 21 230

Sverige

BRISTOL-MYERS SQUIBB AB
TEL: + 46 8 704 71 00

United Kingdom

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
TEL: + 44 (0800) 731 1736

Tämä pakkausseloste on hyväksytty viimeksi

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