

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Clopidogrel Mylan 75 mg kalvopäällysteiset tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää klopidogreelihydrokloridia vastaten 75 mg klopidogreelia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 13 mg hydrattua risiiniöljyä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

Vaaleanpunainen, pyöreä ja kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

*Aterotromboottisten tapahtumien sekundaaripreventio*

Klopidogreeli on tarkoitettu:

- Aikuisille potilaille, 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.
- Aikuisille potilaille, joilla on ollut sepelvaltimotautikohtaus:
  - Asetyyylisalisyylihappoon (ASA) yhdistettynä potilaille, joilla on sepelvaltimotautikohtaus ilman ST-segmentin nousua (epästabiili angina pectoris tai non-Q-aaltointfarkti) mukaan lukien potilaat, joille asennetaan stentti perkutaanisen sepelvaltimotoimenpiteen yhteydessä.
  - Asetyyylisalisyylihappoon (ASA) yhdistettynä lääkkein hoidetuille potilaille, joilla on akuutti sydäninfarkti, johon liittyy ST-segmentin nousu ja joille soveltuu trombolyyttinen hoito.

*Aterotromboottisten ja tromboembolisten tapahtumien estäminen eteisvärinässä*

Klopidogreeli on tarkoitettu yhdistelmänä ASA:n kanssa aterotromboottisten ja tromboembolisten tapahtumien estämiseen mukaanlukien aivohalvauksen estämiseen niille aikuisille eteisvärinäpotilaille, joilla on vähintään yksi vaskulaaritapahtumien riskitekijä, jotka eivät voi käyttää K-vitamiiniantagonistiterapiaa (VKA), ja joiden verenvuotoriski on pieni.

Lisätietoja ks. kohta 5.1.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

- Aikuiset ja iäkkäät potilaat  
75 mg klopidogreelia kerta-annoksena kerran vuorokaudessa ruoan kanssa tai ilman.

Potilaat, joilla on sepelvaltimotautikohtaus:

- Sepelvaltimotautikohtaus ilman ST-segmentin nousua (epästabiili angina pectoris tai non-Q-aaltointfarkti): klopidogreelihoito on aloitettava yhdellä 300 mg:n kyllästysannoksella, ja sitä

on jatkettava 75 mg:n annoksella kerran vuorokaudessa (yhdessä asetyylisalisyylihapon (ASA) 75 mg – 325 mg vuorokaudessa kanssa). Koska suuriin ASA-annoksiin on liittynyt vuotoriskin suureneminen, ei yli 100 mg:n ASA-annosta suositella. Optimaalista hoidon kestoa ei ole virallisesti vahvistettu. Kliiniset tutkimukset tukevat 12 kuukauden käyttöä, ja paras hyöty saavutetaan 3 kuukauden kohdalla (ks. kohta 5.1).

- Akuutti sydäninfarkti, johon liittyy ST-segmentin nousu: klopidogreelihoito on annettava päivittäisenä 75 mg:n kerta-annoksena aloittaen 300 mg:n kyllästysannoksella yhdessä ASAn ja mahdollisen trombolyyttisen hoidon kanssa. Yli 75-vuotiaille potilaille klopidogreelihoito on aloitettava ilman kyllästysannosta. Yhdistelmähoito on aloitettava niin pian kuin mahdollista oireiden alkamisen jälkeen ja sitä on jatkettava vähintään 4 viikkoa. Yli 4 viikkoa kestäneen klopidogreelin ja ASAn yhdistelmähoidon hyötyä ei ole tutkittu tällä tutkimusasetelmalla (ks. kohta 5.1).

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

Jos annos unohtuu:

- ja tavallisesta ottoajankohdasta on alle 12 tuntia: annos on otettava välittömästi ja seuraava annos otetaan tavalliseen aikaan.
  - ja tavallisesta ottoajankohdasta on yli 12 tuntia: annos on otettava seuraavana tavallisena ottoajankohtana eikä kaksinkertaista annosta saa ottaa.
- *Pediatriiset potilaat*  
Klopidogreelia ei pitäisi käyttää lapsille, koska tehoa ei ole pystytty osoittamaan (ks. kohta 5.1).
  - *Munuaisten vajaatoiminta*  
Käytöstä munuaisten vajaatoimintapotilaille on rajoitetusti kokemusta (ks. kohta 4.4).
  - *Maksan vajaatoiminta*  
Käytöstä potilaille, joilla on kohtalainen maksan vajaatoiminta ja mahdollinen vuototaipumus, on rajoitetusti kokemusta (ks. kohta 4.4).

#### Antotapa

Suun kautta

Otetaan joko ruuan kanssa tai ilman ruokaa.

### **4.3 Vasta-aiheet**

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

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### *Verenvuoto ja verisairaudet*

Verenvuotoriskin ja hematologisten 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 mukaan lukien Cox-2:n estäjiä tai selektiivisiä serotoniinin takaisinoton estäjiä (SSRI-lääkkeet), voimakkaita CYP2C19:n indusoreja tai muita lääkevalmisteita, joihin liittyy verenvuotoriski, esim. pentoksifylliini (ks. kohta 4.5). 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 elekttiiviseen leikkaukseen eikä antitromboottinen vaikutus ole väliaikaisesti toivottavaa, klopidogreelihoito on keskeytettävä 7 päivää ennen leikkausta. Potilaan on kerrottava häntä hoitaville lääkäreille ja hammaslääkäreille klopidogreelihoidosta ennen leikkausta ja ennen minkä tahansa uuden lääkevalmisteen käytön aloittamista. Klopidogreeli pidentää vuotoaikaa ja valmisteen käytössä on noudatettava varovaisuutta potilailla, joilla on vuotoherkkiä leesioita (erityisesti ruuansulatuskanavassa tai silmänsisäisesti).

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

#### *Tromboottinen trombositopeninen purppura (TTP)*

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

#### *Hankittu hemofilia*

Hankittua hemofiliaa on raportoitu potilailla klopidogreelin käytön jälkeen. Hankitun hemofilian mahdollisuus tulee ottaa huomioon, jos potilaalla todetaan varmistettu isolettu aktivoituneen partiaalisen tromboplastiiniajan (aPTT) pidentymä, johon liittyy tai ei liity verenvuotoa. Potilaiden, joiden hankitun hemofilian diagnoosi on varmistettu, tulee olla erikoislääkärin hoidossa, ja klopidogreelihoito on lopetettava.

#### *Äskettäinen iskeeminen aivohalvaus*

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

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

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

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

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

#### *CYP2C8-substraatit*

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

#### *Ristireaktiot tienopyridiiniiryhmässä*

Potilaiden sairaushistoriasta on selvitetävä mahdollinen aiempi yliherkkyys tienopyridiineille (kuten klopidogreelille, tiklopidiinille, prasugreelille), koska tienopyridiiniiryhmässä on ilmoitettu allergista ristireaktiivisuutta (ks. kohta 4.8). Tienopyridiinit voivat aiheuttaa allergisia reaktioita, joiden vaikeusaste voi vaihdella lievästä vaikeaan, kuten ihottumaa, angioedeemaa tai hematologiaa

ristireaktioita, esim. trombosytopeniaa ja neutropeniaa. Jos potilas on aiemmin saanut allergisen ja/tai hematologisen reaktion jostakin tienopyridiinistä, hänellä voi olla suurempi riski saada sama tai jokin muu reaktio toisesta tienopyridiinistä. On suositeltavaa seurata yliherkkyyden merkkejä, jos potilaalla tiedetään olevan tienopyridiiniallergia.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

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

#### *Maksan vajaatoiminta*

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

#### *Apuaineet*

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

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

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

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

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

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

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

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

*NSAID:* Terveillä vapaaehtoisilla suoritetussa kliinisessä tutkimuksessa klopidogreelin ja naprokseenin samanaikainen käyttö lisäsi pilevää verenhukkaa ruuansulatuskanavassa. Koska interaktiotutkimuksia

muiden NSAID-lääkkeiden kanssa ei ole tehty, on toistaiseksi epäselvää, liittyykö kaikkien NSAID-lääkkeiden käyttöön ruuansulatuskanavan verenvuotoriskin lisääntyminen. Tämän vuoksi NSAID-lääkkeiden, mukaan lukien Cox-2:n estäjien, ja klopidogreelin samanaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta (ks. kohta 4.4).

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

*Muu samanaikainen hoito:*

**CYP2C19:n indusorit**

Koska klopidogreeli metaboloituu aktiiviseksi metaboliitiksi osittain CYP2C19:n välityksellä, voidaan olettaa, että tämän entsyymien aktiivisuutta indusoivien lääkevalmisteiden käyttö suurentaa klopidogreelin aktiivisen metaboliitin pitoisuutta.

Rifampisiini indusoi CYP2C19:ää voimakkaasti. Tämä johtaa sekä klopidogreelin aktiivisen metaboliitin pitoisuuden suurenemiseen että verihituleiden estovaikutuksen voimistumiseen, mikä saattaa erityisesti suurentaa verenvuotoriskiä. Samanaikaista hoitoa voimakkailla CYP2C19:n indusoreilla ei voida varovaisuuden vuoksi suositella (ks. kohta 4.4).

**CYP2C19:n estäjät**

Koska klopidogreeli metaboloituu aktiiviseksi metaboliitiksi osittain CYP2C19:n kautta, voidaan olettaa, että tämän entsyymien aktiivisuutta inhiboivien lääkevalmisteiden käyttö alentaa klopidogreelin aktiivisen metaboliitin pitoisuutta. Tämän interaktion kliinistä merkitystä ei vielä tiedetä. Samanaikaista hoitoa voimakkailla tai keskivahvoilla CYP2C19 entsyymiä inhiboivilla lääkevalmisteilla ei voida suositella varovaisuuden vuoksi (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Voimakkaisiin tai kohtalaisiin CYP2C19:n estäjiin kuuluvat esimerkiksi omepratsoli ja,, esomepratsoli, fluvoksamiini, fluoksetiini, moklobemidi, vorikonatsoli, flukonatsoli, tiklopidiini, karbamatsipiini ja efavirentsi.

*Protonipumpun estäjät (PPI):*

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

Havainnointi ja kliinisten tutkimusten kautta saatu tieto farmakokineettisten ja farmakodynaamisten interaktioiden kliinisestä merkityksestä merkittäviin kardiovaskulaaritahtumiin on ollut ristiriitaista. Samanaikaista hoitoa omepratsolilla tai esomepratsolilla ei voida suositella varovaisuuden vuoksi (ks. kohta 4.4). Klopidogreelin ja muiden protonipumpun estäjien farmakodynaamisesta interaktiosta ei ole saatavilla lopullista tietoa.

Pantopratsolin ja lansopratsolin käytön yhteydessä huomattu altistumisen väheneminen metaboliitille oli heikompa.

Aktiivisen metaboliitin pitoisuus plasmassa väheni 20 % (kyllästysannos) tai 14 % (ylläpitoannos) samanaikaisen pantopratsoli 80 mg/vrk -hoidon aikana. Tähän liittyi vastaavasti keskimäärin 15 % ja 11 % heikentynyt verihituleiden aggregaation estäminen. Nämä tulokset osoittavat, että klopidogreelia voidaan antaa samanaikaisesti pantopratsolin kanssa.

Ei ole todisteita siitä, että muut mahahappoja alentavat lääkevalmisteet, kuten H<sub>2</sub>-salpaajat tai antasidit, häiritisivät klopidogreelin trombosyyttieneston aktiivisuutta.

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

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

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

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

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

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

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

Kuten muidenkin suun kautta otettavien P2Y<sub>12</sub>:n estäjien kohdalla, opioidiagonistien samanaikainen käyttö voi viivästyttää ja vähentää klopidogreelin imeytymistä, mikä oletettavasti johtuu mahalaukun tyhjenemisen hidastumisesta. Tämän kliinistä merkitystä ei tiedetä. Parenteraalisen antitromboottisen aineen käyttöä on harkittava potilailla, joilla on ollut sepelvaltimotautikohtaus ja joille on tarpeen antaa samanaikaisesti morfiinia tai muita opioidiagonisteja.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### *Raskaus*

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

##### *Imetys*

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

## *Hedelmällisyys*

Klopidogreelin ei ole osoitettu muuttavan hedelmällisyyttä eläintutkimuksissa.

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Klopidogreelilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

## **4.8 Haittavaikutukset**

### *Yhteenvedo turvallisuusprofiilista*

Klopidogreelin turvallisuutta on arvioitu yli 44 000 potilaalla, jotka ovat osallistuneet klinisiin tutkimuksiin, joissa yli 12 000 potilasta sai klopidogreelia vähintään vuoden ajan. Kaiken kaikkiaan klopidogreeli 75 mg/vrk oli verrannollinen ASA-annostasoon 325 mg/vrk CAPRIE-tutkimuksessa iästä, sukupuolesta ja rodusta riippumatta. Alla tarkastellaan kliinisesti merkittäviä haittavaikutuksia, joita havaittiin CAPRIE, CURE, CLARITY ja COMMIT ja ACTIVE-A-tutkimuksissa. Kliinisistä tutkimuksista saadun kokemuksen lisäksi haittavaikutuksia on ilmoitettu spontaanisti.

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

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

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

CLARITY-tutkimuksessa verenvuodot lisääntyivät kokonaisvaltaisesti klopidogreeli ja ASA-ryhmässä verrattuna lumelääke ja ASA-ryhmään. Vaikeiden vuotojen esiintyvyys oli samanlaista ryhmien välillä. Tulos oli yhdenmukainen potilasalaryhmissä määritettynä alkutilanteessa todettujen potilaiden ominaisuuksien ja käytetyn fibrinolyytin tai hepariinihoidon mukaan.

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

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

### *Haittavaikutusluettelo taulukossa*

Haittavaikutukset, jotka ilmaantuivat joko kliinisten tutkimusten aikana tai raportoitiin markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa, on esitetty alla olevassa taulukossa. Esiintymistiheyden arvioinnissa on käytetty seuraavaa luokitusta: Yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); Melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); Harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); Hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ), tuntematon (koska



saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Kunkin elinluokan haittavaikutukset on esitetty vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

<b>Elinluokka</b>	<b>Yleinen</b>	<b>Melko harvinainen</b>	<b>Harvinainen</b>	<b>Hyvin harvinainen, tuntematon*</b>
Veri ja imukudos		trombosytopenia, leukopenia, eosinofilia	neutropenia mukaan lukien vaikea neutropenia	tromboottinen trombosytopeeninen purppura (TTP) (ks. kohta 4.4), aplastinen anemia, pansytopenia, agranulosytoosi, vaikea trombosytopenia, hankittu hemofilia A, granulositytopenia, anemia
Sydän				Kounisin oireyhtymä (vasospastinen allerginen angiina/allerginen sydäninfarkti) klopidogreelin aiheuttaman yliherkkyysoireyhtymän yhteydessä*
Immuunijärjestelmä				seerumitauti, anafylaktiset reaktiot, ristireaktiivinen lääkeaineyliherkkyys tienopyridiiniiniryhmässä (kuten tiklopidiini, prasugreeli) (ks. kohta 4.4), insuliinin autoimmuunioireyhtymä, joka voi johtaa vaikeaan hypoglykemiaan erityisesti potilailla, jotka ovat HLA DRA4 - alatyyppejä (yleisempi japanilaisessa väestössä)*
Psyykkiset häiriöt				harhat, sekavuus
Hermosto		kallonsisäiset verenvuodot (osa raportoitu kuolemaan johtaneina), päänsärky, tuntohäiriöt, heitehuimaus		makuuainmuutokset, makuuainmuutos
Silmät		silmän verenvuoto (sidekalvo, silmänsisäinen, verkkokalvo)		
Kuulo ja tasapainoelin			kierto- tai heitehuimaus	

Verisuonisto	verenpurkauma			vaikea verenvuoto, leikkaushaavan verenvuoto, vaskuliitti, hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	nenäverenvuoto			hengitysteiden verenvuoto (veriyskä, keuhkojen verenvuoto), bronkospasmi, interstitielli pneumoniitti, eosinofiilinen pneumonia
Ruuansulatus-elimistö	maha-suolikanavan verenvuoto, ripuli, vatsakipu, ruuansulatushäiriö	mahahaava ja pohjukaissuolihaava, gastriitti, oksentelu, pahoinvointi, ummetus, ilmavaivat	vatsakalvontakainen verenvuoto	maha-suolikanavan ja vatsakalvontakainen verenvuoto kuolemaan johtavana, haimatulehdus, paksunsuolen-tulehdus (mukaan lukien haavainen tai lymfosyyttinen koliitti), stomatiitti
Maksa ja sappi				akuutti maksan vajaatoiminta, hepatiitti, poikkeavat arvot maksan toimintakokeissa
Iho ja ihonalainen kudus	mustelmat	ihottuma, kutina, ihon verenvuoto (purppura)		rakkulainen pemfigoidi (toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, erythema multiforme, akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP)), angioedeema, lääkeaineen aiheuttama yliherkkysoireyhtymä, lääkeaineeseen liittyvä eosinofiilinen ihottuma systeemioireineen (DRESS), punoittava tai hilseilevä ihottuma, nokkosrokko, ihottuma, punajäkälä
Sukupuolielimet ja rinnat			Gynekomastia	
Luusto, lihakset ja sidekudos				luuston ja lihasten verenvuodot (verta nivelissä), artriitti, nivelkivut, lihaskivut

Munuaiset ja virtsatiet		verivirtsaisuus		glomerulonefriitti, veren kreatiniinin nousu
Yleisireet ja antopaikassa todettavat haitat	pistoskohdan verenvuoto			kuume
Tutkimukset		pitkittänyt verenvuotoaika, neutrofiilien määrän lasku, verihiutaleiden määrän lasku		

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

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

## 4.9 Yliannostus

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

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

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

#### *Vaikutusmekanismi*

Klopidoogreeli on aihiolääke, jonka yksi metaboliitti estää verihiutaleiden aggregaatiota. Klopidoogreelin pitää metaboloitua CYP450 entsyymien välityksellä, jotta verihiutaleiden aggregaatiota estävä aktiivinen metaboliitti muodostuu. Tämä klopidoogreelin aktiivinen metaboliitti estää selektiivisesti adenosiinidifosfaatin (ADP) sitoutumisen verihiutaleiden P2Y<sub>12</sub>-reseptoreihin ja tätä seuraavan ADP-välitteisen glykoproteiini GPIIb/IIIa-kompleksin aktivoitumisen, jolloin verihiutaleiden aggregaatio estyy. Pysyvästä sitoutumisesta johtuen vaikutus säilyy altistuneiden verihiutaleiden kohdalla elinkaaren loppuun (noin 7-10 vuorokautta) ja verihiutaleiden toiminta normalisoituu uusien verihiutaleiden muodostuessa. Myös muiden agonistien kuin ADP:n indusoima verihiutaleiden aggregaatio estyy, koska vapautuneen ADP:n aiheuttama verihiutaleiden aktivaation lisääntyminen estyy.

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

#### *Farmakodynaamiset vaikutukset*

Toistuvasti annettu 75 mg:n vuorokausiannos klopidoogreelia esti huomattavasti ADP:n aiheuttamaa verihiutaleiden aggregaatiota jo ensimmäisestä hoitopäivästä alkaen. Estovaikutus voimistui vähitellen ja vakaa tila saavutettiin 3. ja 7. päivän välillä. Vakaassa tilassa 75 mg:n vuorokausiannoksen

estovaikutus oli keskimäärin 40–60 %. Verihiutaleiden aggregaatio ja vuotoaika palautuivat asteittain lähtötasolle, yleensä 5 päivän kuluessa hoidon päättymisestä.

### *Kliininen teho ja turvallisuus*

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

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

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

Klopidogreeli vähensi 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 analysoitaessa 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-aaltointfarkti) ja jotka olivat tulleet hoitoon 24 tunnin kuluessa siitä, kun rintakivut tai iskemiaan viittaavat oireet viimeksi alkoivat. Potilailla tuli olla joko uuteen iskemiaan sopivia EKG-muutoksia tai sydänentsyymiarvojen nousua tai I- tai T-troponiiniarvo ainakin kaksinkertainen normaalin ylärajaan nähden. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko klopidogreelia (300 mg:n kyllästysannos, jonka jälkeen 75 mg/vrk, N = 6259) tai lumelääkettä (N = 6303), joita kumpaakin annettiin samanaikaisesti ASAn (75 - 325 mg kerran vuorokaudessa) ja muiden asiaankuuluvien hoitojen kanssa. Potilaita hoidettiin enintään vuoden ajan. CURE-tutkimuksessa 823 (6,6 %) potilasta saivat samanaikaista GPIIb/IIIa:n estäjälääkitystä. Hepariinia 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] 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 merkitsevistä 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, hyperlipidemiaaläikevalmisteet, beetasalpaajat ja ACE:n estäjät). Klopidogreelin tehokkuus havaittiin ASA-annoksesta (75–325 mg kerran vuorokaudessa) riippumatta.

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

CLARITY-tutkimuksessa oli 3491 potilasta, joiden sydäninfarktista johtuva ST-segmentin nousu oli tapahtunut 12 tunnin kuluessa, ja joille suunniteltiin trombolyyttistä hoitoa. Potilaat saivat klopidogreelia (300 mg kyllästysannos, jota seurasi 75 mg/vrk,  $n = 1752$ ) tai lumelääkettä ( $n = 1739$ ). Molemmat ryhmät saivat myös ASAa (150 - 325 mg kyllästysannoksena, jota seurasi 75-162 mg/vrk), fibrinolyttistä ainetta ja tarvittaessa hepariinia. Potilaita seurattiin 30 vuorokautta. Ensisijainen yhdistetty päätetapahtuma oli infarktin vuoksi tukkeutunut valtimo ennen kotiuttamista tehdyssä sepelvaltimoiden varjoainekuvauksessa tai kuolema tai uusiutunut sydäninfarkti ennen varjoainekuvausta. Potilaiden, joille ei suoritettu varjoainekuvausta, ensisijainen päätetapahtuma oli kuolema tai uusi sydäninfarkti kahdeksanteen päivään tai kotiutukseen mennessä. Potilaista 19,7 % oli naisia ja 29,2 %  $\geq 65$ -vuotiaita. Yhteensä 99,7 % potilaista sai fibrinolyyttejä (fibriinispesifisiä: 68,7 %, ei-fibriinispesifisiä: 31,1 %) 89,5 % hepariinia, 78,7 % beetasalpaajia, 54,7 % ACE:n estäjiä ja 63 % statiineja.

15 % potilaista klopidogreeliryhmässä ja 21,7 % lumelääkeryhmässä saavuttivat ensisijaisen päätetapahtuman, merkiten 6,7 % absoluuttisen riskin ja 36 % suhteellisen 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 hepariinityyppi.

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

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

#### P2Y<sub>12</sub>-estäjän vaihtaminen lievempään potilailla, joilla on ollut sepelvaltimotautikohtaus

Kahdessa satunnaistetussa tutkijarahoitteisessa tutkimuksessa (ISS) – TOPIC ja TROPICAL-ACS – arvioitiin vaihtoa voimakkaammasta P2Y<sub>12</sub>-reseptorin estäjästä klopidogreeliin yhdistelmänä ASA:n kanssa akuutin vaiheen jälkeen potilailla, joilla on ollut sepelvaltimotautikohtaus. Näistä tutkimuksista on kliinisiä hoitotuloksia koskevia tietoja.

Voimakkaampien P2Y<sub>12</sub>:n estäjien, tikagrelorin ja prasugreelin, aikaansaama kliininen hyöty niillä tehdyissä keskeisissä tutkimuksissa liittyy uusiutuvien iskeemisten tapahtumien (akuutti ja subakuutti stentitromboosi, sydäninfarkti ja kiireellinen revaskularisaatio mukaan lukien) merkittävään vähenemiseen. Vaikka iskemian suhteen saavutettu hyöty oli johdonmukainen koko ensimmäisen vuoden ajan, sepelvaltimotautikohtauksen jälkeen uusiutuvien iskeemisten tapahtumien havaittiin vähenevän enemmän ensimmäisten päivien aikana hoidon aloittamisen jälkeen. Sitä vastoin *post-hoc*-analyysit osoittivat, että voimakkaampien P2Y<sub>12</sub>:n estäjien käyttöön liittyi tilastollisesti merkitsevästi suurentunut verenvuotoriski, joka ilmeni pääasiassa ylläpitovaiheen aikana, sen jälkeen, kun sepelvaltimotautikohtauksesta oli kulunut vähintään kuukausi. TOPIC- ja TROPICAL-ACS-tutkimukset oli suunniteltu arvioimaan, miten voidaan vähentää verenvuototapahtumia ja samalla säilyttää teho.

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

Tähän tutkijarahoitteeseen, satunnaistettuun, avoimeen tutkimukseen osallistui potilaita, joilla oli ollut sepelvaltimotautikohtaus ja jotka tarvitsivat pallolaajennuksen. Potilaat, jotka saivat ASA:aa ja voimakkaampaa P2Y<sub>12</sub>-salpaajaa ja joilla ei ollut ilmennyt haittatapahtumaa yhden kuukauden kohdalla, määrättiin vaihtamaan lääkehoito kiinteään ASA:n ja klopidogreelin yhdistelmään (lievempi hoito kahdella verihiutaleiden estäjällä (DAPT)) tai jatkamaan lääkehoitoaan (muuttumaton DAPT).

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

Ensisijainen yhdistetty päätetapahtuma, kardiovaskulaarinen kuolema, aivohalvaus, kiireellinen revaskularisaatio tai BARC (Bleeding Academic Research Consortium) -luokka  $\geq 2$ , yhden vuoden

kohdalla sepelvaltimotautikohtauksen jälkeen todettiin 43 potilaalla (13,4 %) lievemmän DAPT-hoidon ryhmässä ja 85 potilaalla (26,3 %) muuttumattoman DAPT-hoidon ryhmässä ( $p < 0,01$ ). Tämä tilastollisesti merkitsevä ero johtui pääasiassa verenvuototapahtumien pienemmästä määrästä eikä iskemiaan liittyvissä päätetapahtumissa raportoitu eroja ( $p = 0,36$ ), ja BARC-luokkia  $\geq 2$  ilmeni lievemmän DAPT-hoidon ryhmässä vähemmän (4,0 %) kuin muuttumattoman DAPT-hoidon ryhmässä (14,9 %) ( $p < 0,01$ ). Kaikkia BARC-verenvuodoksi määritettyjä verenvuotoja ilmeni 30 potilaalla (9,3 %) lievemmän DAPT-hoidon ryhmässä ja 76 potilaalla (23,5 %) muuttumattoman DAPT-hoidon ryhmässä ( $p < 0,01$ ).

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

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

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

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

### *Eteisvärinä*

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

ACTIVE-W-tutkimus osoitti, että hoito K-vitamiiniantagonistilla oli tehokkaampi kuin klopidogreelilla ja ASAlla.

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

ACTIVE-ohjelmassa satunnaistetuilla potilailla oli dokumentoitu eteisvärinä toisin sanoen heillä oli joko pysyvä eteisvärinä tai oli ollut vähintään kaksi eteisvärinäjaksoa viimeisten kuuden kuukauden

aikana ja heillä oli vähintään yksi seuraavista riskitekijöistä: ikä  $\geq 75$  vuotta tai 55–74 vuotta ja joko lääkehoitoa vaativa diabetes tai dokumentoitu aiempi sydäninfarkti tai dokumentoitu koronaarisuonten sairaus; hoitoa vaatinut verenpainetauti; aiempi aivohalvaus, ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA) tai keskushermoston ulkopuolinen systeeminen tukos; vasemman kammion vajaatoiminta, jossa vasemman kammion ejektiofraktio  $< 45\%$ ; tai dokumentoitu perifeerinen verisuonisairaus. CHADS<sub>2</sub> keskiarvo oli 2,0 (vaihteluväli 0–6).

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

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

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

Ensimmäisen päätepisteen (aika ensimmäiseen aivohalvaukseen, sydäninfarkti, keskushermoston ulkopuolinen systeeminen tukos, verisuoniperäinen kuolema) saavutti 832 (22,1 %) klopidogreeli + ASA -ryhmän potilaista ja 924 (24,4 %) lumelääke + ASA -ryhmän potilaista (suhteellinen riskin vähenemä oli 11,1 %; 95 % CI 2,4 % – 19,1 %;  $p = 0,013$ ), pääasiassa aivohalvausten ilmaantumisen suuren vähenemisen vuoksi. Aivohalvauksia sattui 296 (7,8 %) potilaalle, jotka saivat klopidogreelia + ASAa ja 408 (10,8 %) potilaalle, jotka saivat lumelääkettä + ASAa (suhteellinen riskin vähenemä, 28,4 %; 95 % CI, 16,8 % – 38,3 %;  $p = 0,00001$ ).

#### *Pediatriset potilaat*

Annosta määrittävässä tutkimuksessa, jossa oli 86 vastasyntyntä tai enintään 24 kk:n ikäistä pikkulasta, joilla oli riski saada tromboosi (PICOLO), klopidogreelia arvioitiin peräkkäisillä annoksilla 0,01, 0,1 ja 0,2 mg/kg vastasyntyneille ja vauvoille sekä 0,15 mg/kg vain vastasyntyneille. Annoksella 0,2 mg/ml saavutettiin vastaava keskimääräinen prosentuaalinen estovaikutus 49,3 % (5 mikrom ADP:n indusoimaan verihiutaleaggregaatioon), joka oli verrattavissa klopidogreelia 75 mg/vrk ottavien aikuisten arvoon.

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

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



## 5.2 Farmakokinetiikka

### *Imeytyminen*

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

### *Jakautuminen*

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

### *Biotransformaatio*

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

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

### *Eliminaatio*

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

### *Farmakogenetiikka*

CYP2C19-entsyymi osallistuu sekä aktiivisen metaboliitin että välimetaboliitin, 2-oksi-klopidogreelin muodostukseen. 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 eivät ole toimivia. CYP2C19\*2 ja CYP2C19\*3-alleelit selittävät pääosan alentuneen metabolian alleeleista valkoihoisilla (85 %) ja aasialaisilla (99 %) heikoilla metaboloijilla. Muita harvinaisempia alleeleja, jotka ovat yhteydessä puuttuvaan tai alentuneeseen metaboliaan ovat CYP2C19\*4, \*5, \*6, \*7, ja \*8. Potilas, joka on heikosti metaboloiva, kantaa kahta edellä mainittua puuttuvan metabolian alleelia. Julkaisujen mukaan genotyypiltään heikosti CYP2C19-entsyymillä metaboloivia on noin 2 % valkoihoisista, 4 % tummaihoisista ja 14 % kiinalaisista. Saatavilla on testejä potilaan CYP2C19-genotyypin määrittämiseksi.

Ristikkäistutkimuksessa 40 terveelle vapaaehtoiselle, joista 10 kuului aina yhteen neljästä CYP2C19-metaboloijaryhmästä (ultranopea, vahva, keskivahva ja heikko), arvioitiin farmakokinetiikkaa ja verihituleiden vastetta käyttäen 300 mg:n aloitusannosta, jota seurasi 75 mg/vrk ja 600 mg:n aloitusannosta, jota seurasi 150 mg/vrk, joista kumpikin hoito kesti kokonaisuudessaan viisi päivää (vakaa tila). Aktiiviselle metaboliitille altistumisessa ja verihituleiden aggregaation estämisessä (IPA) ei huomattu oleellisia eroja ultranopeasti, vahvasti ja keskivahvasti metaboloivien välillä. Heikosti metaboloivilla altistuminen aktiiviselle metaboliitille väheni 63–71 % verrattuna vahvasti metaboloiviin. Annostuksen 300 mg/75 mg jälkeen heikosti metaboloivien verihituleiden vaste laski

siten, että IPAn (5 mikroM ADP) keskiarvo oli 24 % (24 tunnin jälkeen) ja 37 % (5 päivän jälkeen) verrattuna vahvasti metaboloivien IPA-arvoihin 39 % (24 tunnin jälkeen) ja 58 % (5 päivän jälkeen) ja keskivahvasti metaboloivien IPA-arvoihin 37 % (24 tunnin jälkeen) ja 60 % (5 päivän jälkeen). Kun heikosti metaboloivat saivat 600 mg/150 mg annostuksen, altistuminen aktiiviselle metaboliitille oli suurempi kuin 300 mg/75 mg annostuksella. Lisäksi IPA-arvo oli 32 % (24 tunnin jälkeen) ja 61 % (5 päivän jälkeen), mikä oli enemmän kuin 300 mg/75 mg annostusta saaneilla heikosti metaboloivilla ja vastasi muita CYP2C19-metaboloijaryhmiä, jotka saivat annostusta 300 mg/75 mg. Kliinisissä tutkimuksissa ei ole osoitettu tälle potilasryhmälle sopivaa annostusta.

Yllä mainittujen tuloksien kanssa yhdenmukainen meta-analyysi, joka sisälsi 6 tutkimusta ja 335 klopidogreelia saanutta koehenkilöä vakaassa tilassa, osoitti, että keskivahvasti metaboloivien altistuminen aktiiviselle metaboliitille väheni 28 % ja heikosti metaboloivien 72 % verihitaleiden aggregaation eston laskiessa (5 mikroM ADP) IPA-arvoa 5,9 % ja 21,4 % vastaavasti verrattuna vahvasti metaboloiviin.

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

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

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

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

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

#### *Erityisryhmät*

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 siedettävyyden oli hyvä kaikilla potilailla.

#### Maksan vajaatoiminta

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

### Rotu

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

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

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

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

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

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

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

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tabletin ydin:

Selluloosa, mikrokiteinen  
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön  
Krospovidoni (tyyppi A)  
Makrogoli 6000  
Risiniöljy, hydrattu

#### Kalvopäällyste:

Polyvinyylialkoholi  
Titaanidioksidi (E171)  
Rautaoksidi, punainen (E172)  
Keltainen, rautaoksidi (E172)  
Talkki  
Makrogoli 3000 (polyetyleeniglykoli)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

#### **6.4 Säilytys**

Säilytä alkuperäispakkauksessa.  
Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.

#### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

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

Kotelo, jossa 7, 14, 28, 56 ja 84 kalvopäällysteistä tablettia OPA/Al/PVC-Al-kalenteriläpipainolevyissä.

Kotelo, jossa 30 x 1 ja 50 x 1 kalvopäällysteistä tablettia kerta-annoksiin rei'itetyissä OPA/Al/PVC-Al-läpipainolevyissä.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

#### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Mylan S.A.S, 117 allée des Parcs, 69 800 Saint Priest, Ranska

### **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

EU/1/09/559/001-016

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21. syyskuuta 2009  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 22. toukokuuta 2014

### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

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

## **LIITE II**

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

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**

### Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

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

TAD Pharma GmbH  
Heinz-Lohmann-Straße 5  
27472 Cuxhaven  
Saksa

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

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke.

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

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

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

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Ei sovelleta.

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**



**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**KOTELO/CARTON**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Clopidogrel Mylan 75 mg kalvopäällysteiset tabletit

klopidogreeli

**2. VAIKUTTAVA AINE**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää klopidogreelihydrokloridia vastaten 75 mg klopidogreelia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää myös hydrattua risiiniöljyä.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

7 kalvopäällysteistä tablettia

14 kalvopäällysteistä tablettia

28 kalvopäällysteistä tablettia

30 kalvopäällysteistä tablettia

30 x 1 kalvopäällysteistä tablettia

50 kalvopäällysteistä tablettia

50 x 1 kalvopäällysteistä tablettia

56 kalvopäällysteistä tablettia

84 kalvopäällysteistä tablettia

90 kalvopäällysteistä tablettia

100 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alkuperäispakkauksessa.  
Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.

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

Mylan S.A.S, 117 allée des Parcs, 69 800 Saint Priest, Ranska

**12. MYYNTILUVAN NUMERO**

7 kalvopäällysteistä tablettia: EU/1/09/559/001  
14 kalvopäällysteistä tablettia: EU/1/09/559/002  
28 kalvopäällysteistä tablettia: EU/1/09/559/003  
30 kalvopäällysteistä tablettia: EU/1/09/559/004  
50 kalvopäällysteistä tablettia: EU/1/09/559/005  
56 kalvopäällysteistä tablettia: EU/1/09/559/006  
84 kalvopäällysteistä tablettia: EU/1/09/559/007  
90 kalvopäällysteistä tablettia: EU/1/09/559/008  
100 kalvopäällysteistä tablettia: EU/1/09/559/009  
30 x 1 kalvopäällysteistä tablettia : EU/1/09/559/010  
50 x 1 kalvopäällysteistä tablettia : EU/1/09/559/011  
7 kalvopäällysteistä tablettia kalenteriläpipainopakkaus: EU/1/09/559/012  
14 kalvopäällysteistä tablettia kalenteriläpipainopakkaus: EU/1/09/559/013  
28 kalvopäällysteistä tablettia kalenteriläpipainopakkaus: EU/1/09/559/014  
56 kalvopäällysteistä tablettia kalenteriläpipainopakkaus: EU/1/09/559/015  
84 kalvopäällysteistä tablettia kalenteriläpipainopakkaus: EU/1/09/559/016

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Clopidogrel Mylan 75 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:

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

**LÄPIPAINOPAKKAUS/ BLISTER (LAATIKOT 7, 14, 28, 30, 30x1, 50, 50x1, 56, 84, 90 ja 100)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Clopidogrel Mylan 75 mg kalvopäällysteiset tabletit

klopidogreeli

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Mylan S.A.S

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

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

**KALENTERI LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA (LAATIKOT 7, 14, 28, 56 ja 84)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Clopidogrel Mylan 75 mg kalvopäällysteiset tabletit

klopidogreeli

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Mylan S.A.S

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

Ma

Ti

Ke

To

Pe

La

Su

Viikko 1

Viikko 2 (vain 14, 28, 56 ja 84 tabletin pakkaukset)

Viikko 3 (vain 28, 56 ja 84 tabletin pakkaukset)

Viikko 4 (vain 28, 56 ja 84 tabletin pakkaukset)

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## **Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle**

### **Clopidogrel Mylan 75 mg kalvopäällysteiset tabletit** klopidogreeli

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

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

#### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

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

#### **1. Mitä Clopidogrel Mylan on ja mihin sitä käytetään**

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

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

Sinulle on määrätty Clopidogrel Mylan -tabletteja 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 varmistaakseen riittävän verenvirtauksen. Lääkärisi saattaa antaa sinulle myös asetyylisalisyylihappoa (aine, jota on useissa kipua lievittävässä tai kuumetta alentavissa sekä veren hyytymistä estävissä lääkkeissä).
- sydämesi syke on epäsäännöllinen, tilaa kutsutaan eteisvärinäksi, ja et voi ottaa oraaliseksi antikoagulantteiksi kutsuttuja lääkkeitä (K-vitamiinin antagonisteja), jotka estävät uusien verihyytymien muodostumista ja vanhojen verihyytymien kasvua. Sinulle tulee kertoa, että oraaliset antikoagulantit ovat tehokkaampia kuin asetyylisalisyylihappo tai Clopidogrel Mylanin ja asetyylisalisyylihapon käyttö yhdistelmänä tähän tilaan. Lääkärisi tulisi määrätä Clopidogrel Mylanin ja asetyylisalisyylihapon yhdistelmää, jos et voi käyttää oraalisia antikoagulantteja ja sinulla ei ole vakavan verenvuodon riskiä.

## 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Clopidogrel Mylan -valmistetta

### Älä käytä Clopidogrel Mylan -valmistetta

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

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

### Varoitukset ja varotoimet

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

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

Kun käytät Clopidogrel Mylan -tabletteja:

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

### Lapset ja nuoret

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

### Muut lääkevalmisteet ja Clopidogrel Mylan

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

Jotkut muut lääkkeet voivat vaikuttaa Clopidogrel Mylan -tablettien käyttöön tai päinvastoin.

On erityisen tärkeää, että ilmoitat lääkärillesi, jos käytät

- lääkkeitä, jotka voivat lisätä verenvuotoriskiä, kuten:
  - oraalisia antikoagulantteja, lääkkeitä joita käytetään ehkäisemään veren hyytymistä
  - tulehduskipulääkkeitä (NSAID), joilla yleensä hoidetaan kipu- ja/tai tulehdustiloja lihaksissa tai nivelissä
  - hepariinia tai mitä tahansa muuta pistettävää veren hyytymistä ehkäisevää lääkettä



- tiklopidiinia, joka on toinen verihituleiden kokkaroitumista estävä lääkeaine
- selektiivistä serotoniinin takaisinoton estäjää (mm. fluoksetiini ja fluvoksamiini), lääkkeitä, joilla hoidetaan yleensä masennusta
- rifampisiinia (käytetään vaikeiden infektioiden hoitoon)
- omepratsolia tai esomepratsolia, lääkkeitä, joilla hoidetaan vatsavaivoja
- flukonatsolia tai vorikonatsolia, lääkkeitä joilla hoidetaan sieni-infektioita
- efavirensia tai muita antiretroviraalisia lääkkeitä (käytetään HIV-infektion hoidossa)
- karbamatsepiinia, lääkettä jolla hoidetaan joitakin epilepsiamuotoja
- moklobemidiä, lääkettä, jolla hoidetaan masennusta
- repaglinidia, lääkettä, jolla hoidetaan diabetestä
- paklitakselia, lääkettä, jolla hoidetaan syöpää
- opioideja (käytetään vaikean kivun hoitoon): keskustele lääkärin kanssa ennen kuin sinulle määrätään opioidia klopidogreelihoitoon aikana.

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

### **Raskaus ja imetys**

Tämän valmisteen ottamista ei suositella raskauden eikä imetyksen aikana.

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

Et saa imettää, kun otat tätä lääkettä.

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

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

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Clopidogrel Mylan ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn

### **Clopidogrel Mylan sisältää hydrattua risiiniöljyä**

Se saattaa aiheuttaa vatsavaivoja tai ripulia.

## **3. Miten Clopidogrel Mylan -valmistetta käytetään**

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

Suosittelun annos, myös potilaille, jotka kärsivät eteisvärinästä (epäsäännöllisestä sykkeestä), on yksi 75 mg tabletti Clopidogrel Mylania päivässä suun kautta otettuna ruoan kanssa tai ilman ja samaan aikaan joka päivä.

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

Clopidogrel Mylan -tabletteja käytetään lääkärin määräämän ajan.

### **Jos otat enemmän Clopidogrel Mylan -valmistetta kuin sinun pitäisi**

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

### **Jos unohtat ottaa Clopidogrel Mylan -valmistetta**

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

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

7, 14, 28, 56 ja 84 tabletin läpipainolevyihin painetusta kalenterista (kalenteriläpipainopakkaus) voit tarkistaa päivän, jolloin viimeksi otit Clopidogrel Mylan -tablettein.

### **Jos lopetat Clopidogrel Mylan -valmisteen käytön**

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

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

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

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

### **Ota yhteys lääkäriisi välittömästi, jos sinulla ilmenee:**

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

### **Yleisin Clopidogrel Mylan -tablettien raportoitu haittavaikutus on verenvuoto.**

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

### **Jos sinulla ilmenee pitkittynyttä verenvuotoa Clopidogrel Mylan -tablettien käytön aikana**

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

### **Muita haittavaikutuksia ovat:**

Yleiset haittavaikutukset (ilmaantuu 1-10 potilaalle 100:sta):

Ripuli, vatsakipu, ruuansulatushäiriöt tai närästys.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (ilmaantuu 1-10 potilaalle 1 000:sta):

Päänsärky, mahahaava, oksentelu, pahoinvointi, ummetus, ilmavaivat vatsassa ja suolistossa, ihottumat, kutina, heitehuimaus, kihelmöinnin ja puutumisen tunne.

Harvinaiset haittavaikutukset (ilmaantuu 1-10 potilaalle 10 000:sta):

Kiertohuimaus, suurentuneet rinnat miehillä.

Hyvin 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 (esimerkiksi kaikkialla kehossa tuntuva lämmön tunne, johon liittyy äkillinen epämiellyttävä olo pyörtymiseen asti), suun turvotus, rakkulat iholla, allergiset ihoreaktiot, kipeä suu (stomatiitti), verenpaineen lasku, sekavuus, hallusinaatiot, nivelkipu, lihaskipu, makuaistin muutokset tai puute.

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

Lisäksi lääkärisi voi todeta muutoksia veri- ja virtsakoetuloksissasi.

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

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

## **5. Clopidogrel Mylan -valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

Säilytä alkuperäispakkauksessa.  
Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.

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

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä Clopidogrel Mylan sisältää**

Vaikuttava aine on klopidogreeli. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää klopidogreelihydrokloridia vastaten 75 mg klopidogreelia.

Muut aineet ovat:

- Tabletin ydin: mikrokiteinen selluloosa, kolloidinen vedetön piidioksidi, krospovidoni (tyyppi A), makrogoli 6000, hydrattu risiiniöljy (ks. kohta 2 ”Clopidogrel Mylan sisältää hydrattua risiiniöljyä”)
- Tabletin päällyste: polyvinyylialkoholi, titaanidioksidi (E171), punainen rautaoksidi (E172), keltainen rautaoksidi (E172), talkki ja makrogoli 3000.

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot**

Kalvopäällysteiset tabletit ovat vaaleanpunaisia, pyöreitä ja kaksoiskuperia.

Tabletti on pakattu koteloon, joka sisältää 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90 tai 100 kalvopäällysteistä tablettia läpipainopakkauksissa.

Tabletit on pakattu koteloon, joka sisältää 7, 14, 28, 56 ja 84 kalvopäällysteistä tablettia kalenteriläpipainoliuskissa.

Tabletit on pakattu koteloon, joka sisältää 30 x 1 ja 50 x 1 kalvopäällysteistä tablettia kerta-annoksiin rei'itetyissä läpipainoliuskissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

**Мyyntiluvan haltija**

Mylan S.A.S, 117 allée des Parcs, 69 800 Saint Priest, Ranska

**Valmistajat**

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

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

**België/Belgique/Belgien**

Mylan bvba/sprl

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

**Lietuva**

Mylan Healthcare UAB

Tel: +370 5 205 1288

**България**

Майлан ЕООД

Тел: +359 2 44 55 400

**Luxembourg/Luxemburg**

Mylan bvba/sprl

Tel: + 32 (0)2 658 61 00

(Belgique/Belgien)

**Ceská republika**

Mylan Healthcare CZ s.r.o.

Tel: +420 222 004 400

**Magyarország**

Mylan EPD Kft

Tel: + 36 1 465 2100

**Danmark**

Mylan Denmark ApS

Tlf: +45 28 11 69 32

**Malta**

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

**Deutschland**

Mylan Healthcare GmbH

Tel: + 49 800 0700 800

**Nederland**

Mylan B.V

Tel: + 31 (0)20 426 3300

**Eesti**

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal

Tel: + 372 6363 052

**Norge**

Mylan Healthcare Norge AS

Tel: + 47 66 75 33 00

**Ελλάδα**

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ

Τηλ: +30 210 993 6410

**Österreich**

Arcana Arzneimittel GmbH

Tel: +43 1 416 24 18

**España**

Mylan Pharmaceuticals, S.L

Tel: + 34 900 102 712

**Polska**

Mylan Healthcare Sp.z.o.o

Tel: +48 22 546 64 00

**France**

Mylan SAS

Tel: +33 4 37 25 75 00

**Portugal**

Mylan, Lda.

Tel: + 351 21 412 72 56

**Hrvatska**

Mylan Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

**România**

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

**Ireland**

Mylan Ireland Limited

Tel: +353 (0) 87 1694982

**Slovenija**

Mylan Healthcare d.o.o.

Tel: + 386 1 23 63 180

**Ísland**

Icepharma hf  
Tel: +354 540 8000

**Italia**

Mylan Italia S.r.l.  
Tel: + 39 02 612 46921

**Κύπρος**

Varnavas Hadjipanayis Ltd  
Τηλ: + 357 2220 7700

**Latvija**

Mylan Healthcare SIA  
Tel: +371 676 055 80

**Slovenská republika**

Mylan s.r.o  
Tel: +421 2 32 199 100

**Suomi/Finland**

Mylan Finland OY  
Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Sverige**

Mylan AB  
Tel: + 46 855 522 750

**United Kingdom**

Generics [UK] Ltd  
Tel: +44 1707 853000

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi MM/YYYY**

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