

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Clopidogrel ratiopharm 75 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 75 mg klopidogreelia (vetysulfaattina).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 59,05 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

Vaaleanpunertava tai vaaleanpunainen kapselinmuotoinen kalvopäällysteinen tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverretty ”93” ja vastakkaiselle puolelle ”7314”.

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 akuutti sepelvaltimo-oireyhtymä:
 - Akuutti sepelvaltimo-oireyhtymä ilman ST-välin nousuja (epävakaata angina pectoris tai non-Q-aaltointfarkti), mukaan lukien potilaat, joille asetetaan stentti perkutaanisen sepelvaltimotoimenpiteen jälkeen, yhdistelmänä asetyylisalisyylin (ASA) kanssa.
 - ST-välin nousun osoittama akuutti sydäninfarkti, yhdistelmänä ASA-hoidon kanssa lääkärinhoidossa oleville potilaille, joille voidaan antaa liuotushoitoa.

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
75 mg klopidogreelia kerta-annoksena kerran vuorokaudessa.
Akuuttia sepelvaltimo-oireyhtymää sairastavat potilaat:
 - Akuutti sepelvaltimo-oireyhtymä ilman ST-välin nousuja (epävakaata angina pectoris tai non-Q-aaltointfarkti): klopidogreelihoito on aloitettava kyllästysannoksena annettavalla 300 mg:n kerta-annoksella, ja hoitoa jatketaan sen jälkeen annoksella 75 mg kerran vuorokaudessa (yhdessä asetyylisalisyylihapon (ASA) kanssa annoksina 75–325 mg vuorokaudessa). Koska suurempiin ASA-annoksiin liittyy suurempi vuotoriski, enintään

100 mg:n ASA-annoksen antamista suositellaan. Hoidon optimaalista kestoja ei ole varsinaisesti tutkittu. Kliinisistä lääketutkimuksista saadut tiedot tukevat enintään 12 kuukauden hoitoa, ja hoidon hyöty oli suurimmillaan 3 kuukauden kohdalla (ks. kohta 5.1).

- ST-välin nousun osoittama akuutti sydäninfarkti: klopidogreeli annetaan kerta-annoksena 75 mg vuorokaudessa, kun hoito on aloitettu 300 mg:n kyllästysannoksella yhdistelmänä ASA-hoidon kanssa ja liuotushoitoon mahdollisesti yhdistettynä. Yli 75-vuotiaiden klopidogreelihoito aloitetaan ilman kyllästysannosta. Yhdistelmähoito on aloitettava mahdollisimman pian oireiden ilmaantumisen jälkeen ja sitä on jatkettava vähintään neljän viikon ajan. Klopidogreeli- ja ASA-hoidon yhdistelmän hyötyä neljän viikon hoidon jälkeen ei ole tutkittu tässä tilanteessa (ks. kohta 5.1).

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

Jos annos unohtuu:

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

Pediatriset potilaat

Klopidogreeliä ei pidä käyttää lasten hoitoon sen tehoon liittyvien seikkojen vuoksi (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 ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

4.3 Vasta-aiheet

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Verenvuoto ja verisairaudet

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

Jos potilas on menossa elektiiviseen leikkaukseen eikä antitromboottinen vaikutus ole väliaikaisesti toivottavaa, klopidogreelihoito on keskeytettävä 7 päivää ennen leikkausta. Potilaan on kerrottava häntä hoitaville lääkäreille ja hammaslääkäreille klopidogreelihoidosta ennen leikkausta ja ennen minkä tahansa uuden lääkevalmisteen käytön aloittamista.

Klopidogreeli pidentää vuotoaikaa ja valmisteen käytössä on noudatettava varovaisuutta potilailla, joilla on vuotoherkkiä leesioita (erityisesti 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).

Tromboottinen trombositopeninen purppura (TTP)

Tromboottista trombositopenista purppuraa (TTP) on raportoitu hyvin 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 isoiloitu aktivoituneen partiaalisen tromboplastiiniajan (aPTT:n) 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-geotyypin toteamiseksi on saatavilla.

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

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

CYP2C8-substraatit

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

Ristireaktiot tienopyridiiniiryhmässä

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

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

Apuaineet

Laktoosi

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

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

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 verihiihtaleiden aggregaation estoa, mutta klopidogreeli voimisti asetyylisalisyylihapon vaikutusta kollageenin aiheuttamaan verihiihtaleiden 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 verihiihtaleiden 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 suoritettussa kliinisessä tutkimuksessa klopidogreelin ja naprokseenin samanaikainen käyttö lisäsi piilevää verenhukkaa ruuansulatuskanavassa. Koska interaktiotutkimuksia muiden NSAID-lääkkeiden kanssa ei ole tehty, on toistaiseksi epäselvää, liittyykö kaikkien NSAID-lääkkeiden käyttöön ruuansulatuskanavan verenvuotoriskin lisääntyminen. Tämän vuoksi NSAID-lääkkeiden, mukaan lukien Cox-2:n estäjien, ja klopidogreelin samanaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta (ks. kohta 4.4).

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

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

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

Sellaisilla HIV-tartunnan saaneilla potilailla, jotka saavat ritonaviirilla tai kobisistaatilla tehostettua antiretroviraalista hoitoa (ART) on todettu huomattavasti vähäisempää altistumista klopidogreelin aktiiviselle metaboliitille ja vähentynyttä verihiutaleiden inhibitiota. Vaikka kyseisten löydösten kliininen merkitys on epävarma, spontaaneja ilmoituksia on raportoitu HIV-tartunnan saaneista potilaista, joille on annettu tehostettua ART-hoitoa ja joilla on todettu re-okklusiivisia tapahtumia tukoksen poiston jälkeen tai jotka ovat kärsineet tromboottisista tapahtumista klopidogreelillä tehdyn aloitushoidon yhteydessä. Klopidogreelille altistumista ja verihiutaleiden keskimääräistä inhibitiota voidaan vähentää ritonaviirin samanaikaisella käytöllä. Näin ollen klopidogreelin samanaikaista käyttöä tehostettujen ART-hoitojen kanssa on vältettävä.

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 verihiutaleiden aggregaation estäminen. Esomepratsolilla oletetaan olevan samanlainen yhteisvaikutus.

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

Pantopratsolin ja lansopratsolin käytön yhteydessä huomattu altistumisen vähentyminen 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 verihiutaleiden aggregaation estäminen. Nämä tulokset osoittavat, että klopidogreelia voidaan antaa samanaikaisesti pantopratsolin kanssa.

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

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

HIV-potilailla, jotka ovat saaneet ritonaviirilla tai kobisistaatilla tehostettua antiretroviraalista hoitoa, on todettu merkittävää verihiutaleiden 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 P2Y₁₂: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 suositella varovaisuussyistä.

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

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö klopidogreeli ihmisen rintamaitoon. Eläinkokeissa on osoitettu, että klopidogreeli erittyy rintamaitoon. Varovaisuussyistä imetystä ei saa jatkaa Clopidogrel ratiopharm -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 kliinisiin tutkimuksiin, joissa yli 12 000 potilasta sai klopidogreelia vähintään vuoden ajan. Kaiken kaikkiaan klopidogreeli 75 mg/vrk oli hyvin siedetty verrattuna ASAan annostasolla 325 mg/vrk CAPRIE-tutkimuksessa iästä, sukupuolesta ja rodusta riippumatta. Kliinisesti merkittävistä haittavaikutuksista, joita havaittiin CAPRIE-, CURE-, CLARITY- sekä COMMIT- ja ACTIVE-A-tutkimuksissa on mainittu alla. 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.

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

Elinluokka	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen, tuntematon*
Veri ja imukudos		trombosytopenia, leukopenia, eosinofilia	neutropenia mukaan lukien vaikea neutropenia	tromboottinen trombosytopeninen purppura (TTP) (ks. kohta 4.4), aplastinen anemia, pansytopenia, agranulosytoosi, vaikea trombosytopenia, hankinnainen A-hemofilia, granulositytopenia, anemia
Sydän				Kounisin oireyhtymä (vasospastinen allerginen angiina/allerginen sydäninfarkti) klopidogreelin aiheuttaman yliherkkyysoireyhtymän yhteydessä*
Immuunijärjestelmä				seerumitauti, anafylaktiset reaktiot, ristireaktiivinen lääkeaineyliherkkyys tienopyridiiniyryhmässä (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			kiertohuimaus	

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 pohjukaisuuhaava, gastriitti, oksentelu, pahoinvointi, ummetus, ilmavaivat	vatsakalvontakainen verenvuoto	maha-suolikanavan ja vatsakalvontakainen verenvuoto kuolemaan johtavana, haimatulehdus, paksusuolen-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), arttriitti, nivelkivut, lihaskivut

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

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

Farmakodynaamiset vaikutukset

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

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

Kliininen teho ja turvallisuus

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

Äskettäinen sydäninfarkti, aivohalvaus tai todettu perifeerinen valtimosairaus

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

Klopidogreeli vähensi merkittävästi uusien iskeemisten tapahtumien esiintyvyyttä verrattuna asetyylisalisyylihappoon (sydäninfarktin, iskeemisen aivohalvauksen ja verisuoniperäisen kuoleman yhdistetty päätapahtuma): "Intention-to-treat" -analyysissä klopidogreelia saaneilla esiintyi 939 tapahtumaa ja ASAa saaneilla 1 020 tapahtumaa, (suhteellisen riskin pieneneminen (RRR) 8,7 %, [95 % CI: 0,2 - 16,4]; p = 0,045) joka vastaa sitä, että jokaista 1 000:tta kahden vuoden ajan hoidettua potilasta kohti, klopidogreelilla estetään 10 [CI: 0 - 20] uutta iskeemistä tapahtumaa enemmän kuin ASAlla. Toissijainen päätapahtuma oli kokonaiskuolleisuus, jota analysoidessa ei havaittu merkittävä eroa klopidogreelin (5,8 %) ja ASAn (6,0 %) välillä.

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

Koska CAPRIE-tutkimuksella ei ollut tilastollista voimaa tarkastella lääkkeen tehokkuutta yksittäisissä alaryhmissä, ei ole selvää, ovatko erot suhteellisen riskin pientymisessä 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-aaltainfarkti) 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 merkittävästi suhteelliseen vuotofrekvenssiin klopidogreelin ja lumelääkkeen välillä.

Ensisijaisen päätapahtuman [sydän- ja verisuonitautiperäinen kuolema, sydäninfarkti tai aivohalvaus] kokeneiden potilaiden määrä oli 582 (9,3 %) klopidogreelihoitoa saaneiden ryhmässä ja

719 (11,4 %) lumelääkettä saaneiden ryhmässä; suhteellinen riski pieneni 20 % (95 % CI 10 % - 28 %; $p = 0,00009$) klopidogreelihoitoa saaneiden ryhmässä (17 %:n suhteellinen riskin pieneneminen konservatiivisesti hoidetuilla potilailla, 29 %:n, kun heille tehtiin pallolaajennus stenttauksen kera (PTCA) tai ilman sitä, ja 10 %:n silloin, kun heille tehtiin ohitusleikkaus (CABG)). Uudet sydän- ja verisuonitautitapahtumat (ensisijainen 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 sairaalahoitokasojen määrässä.

Tulokset, jotka saatiin erilaisissa potilasryhmissä (esim. epästabili angina pectoris tai non-Q-aaltointfarkti, riskitaso pieni – suuri, diabetes, revaskularisaation tarve, ikä, sukupuoli jne.), olivat yhteneväiset ensisijaisen analyysin tulosten kanssa. Erityisesti post-hoc analyysi niistä 2 172 potilaasta (17 %:a koko CURE-tutkimukseen osallistuneesta ryhmästä), joille asennettiin stentti (Stent-CURE) osoitti, että 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 % ≥ 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 päätetapahtuma oli kuolema mistä tahansa syystä ja ensimmäinen uusiutunut sydäninfarkti, aivohalvaus tai kuolema. Potilaspopulaatiosta 27,8 % oli naisia, 58,4 % ≥ 60 -vuotiaita (26 % ≥ 70 -vuotiaita) ja 54,5 % potilaista sai fibrinolyyttejä.

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.

P2Y₁₂-estäjän vaihtaminen lievempään potilailla, joilla on ollut sepelvaltimotautikohtaus

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

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

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

Tähän tutkijarahoitteiseen, satunnaistettuun, avoimeen tutkimukseen osallistui potilaita, joilla oli ollut sepelvaltimotautikohtaus ja jotka tarvitsivat pallolaajennuksen. Potilaat, jotka saivat ASA:aa ja voimakkaampaa P2Y₁₂-salpaajaa ja joilla ei ollut ilmennyt haittatapahtumaa yhden kuukauden kohdalla, määrättiin vaihtamaan lääkehoito kiinteäannoksiseen ASA:n ja klopidogreelin yhdistelmään (lievempi hoito kahdella verihituleiden 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 ≥ 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 ≥ 2 ilmeni

lievemmän DAPT-hoidon ryhmässä vähemmän (4,0 %) kuin muuttumattoman DAPT-hoidon ryhmässä (14,9 %) ($p < 0,01$). Kaikkia BARC-verenvuodoksi määritetyjä verenvuotoja ilmeni 30 potilaalla (9,3 %) lievemmän DAPT-hoidon ryhmässä ja 76 potilaalla (23,5 %) muuttumattoman DAPT-hoidon ryhmässä ($p < 0,01$).

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

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

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

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

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 klopido greelillä ja ASAlla.

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

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

vasemman kammion ejektiofraktio <45 %; tai dokumentoitu perifeerinen verisuonisairaus. CHADS₂ keskiarvo oli 2,0 (vaihteluväli 0-6).

Potilaiden tutkimuksesta poissulkemisen pääsyitä olivat dokumentoitu peptinen haava viimeisen kuuden kuukauden aikana, aiempi aivoverenvuoto, merkittävä trombosytopenia (verihiutaleiden määrä < 50 x 10⁹/l), tarve saada klopidogreelia tai oraalisia antikoagulantteja (OAC), tai jomman kumman aineen huono sieto.

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

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

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

Pediatriset potilaat

Annosta määrittävässä tutkimuksessa, jossa oli 86 vastasyntynyttä tai enintään 24 kk:n ikäistä pikkulasta, joilla oli riski saada tromboosi (PICOLO), klopidogreelia arvioitiin peräkkäisillä annoksilla 0,01, 0,1 ja 0,2 mg/kg vastasyntyneille ja vauvoille sekä 0,15 mg/kg vain vastasyntyneille. Annoksella 0,2 mg/ml saavutettiin vastaava keskimääräinen prosentuaalinen estovaikutus 49,3 % (5 mikrom ADP:n indusoimaan verihiutaleaggregaatioon), joka oli verrattavissa klopidogreeliä 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 merkittävää eroa ensisijaisessa yhdistetyssä päätetapahtumassa (kuolema, sunttitromboosi tai ennen 120 päivän ikää tromboottiseksi oletetutapahtuman 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 merkittävää 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 palautumattomasti 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 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

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

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

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

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

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

Erityisryhmät

Klopidogreelin aktiivisen metaboliitin farmakokinetiikkaa ei tunneta erityisryhmillä.

Munuaisten vajaatoiminta

Toistuvien 75 mg:n klopidogreelivuorokausiannosten jälkeen potilailla, joilla oli vaikea munuaissairaus (kreatiniinipuhdistuma 5–15 ml/min), ADP:n aiheuttaman verihitaleiden aggregaation esto oli vähäisempää (25 %) kuin mitä terveillä koehenkilöillä havaittiin, mutta vuotoaika 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 jälkeen ADP:n indusoima trombosyyttiaggregaatio oli samanlainen kuin terveillä koehenkilöillä. Keskimääräinen vuotoajan pidentyminen oli myös vastaava näissä kahdessa ryhmässä.

Rotu

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Rotalla ja paviaanilla tehdyissä ei-kliinisissä tutkimuksissa yleisimmät vaikutukset olivat maksamuutokset. Näitä ilmeni 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:

Laktoosimonohydraatti
Selluloosa, mikrokiteinen
Hydroksipropyyliselluloosa (E 463)
Krospovidoni (tyyppi A)
Kasviöljy, hydrattu
Natriumlauryylisulfaatti

Kalvopäällyste:

Laktoosimonohydraatti
Hypromelloosi (E 464)
Titaanidioksidi (E 171)
Makrogoli 4000
Rautaoksidi, punainen (E 172)
Rautaoksidi, keltainen (E 172)
Indigokarmiinalumiinilakka (E 132)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Repäisemällä avattava perforoitu alumiini-alumiiniyksittäisannosläpipainopakkaus, perforoitu alumiini-alumiiniyksittäisannosläpipainopakkaus ja HDPE-purkki, jossa polypropeenisoljain tai lapsiturvallinen polypropeenisoljain ja silikageelikuivausaine.

Perforoidut läpipainopakkaukset ja repäisemällä avattavat perforoidut läpipainopakkaukset sisältävät 14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 tai 100x1 kalvopäällysteistä tablettia.

Perforoidut alumiini-alumiiniläpipainokalenteripakkaukset sisältävät 28x1 kalvopäällysteistä tablettia. Purkit sisältävät 30 tai 100 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/975/001	Rasiat, joissa 14x1 kalvopäällysteistä tablettia repäisemällä avattavissa perforoiduissa alumiini-alumiiniyksittäisannosläpipainopakkauksissa
EU/1/14/975/002	Rasiat, joissa 28x1 kalvopäällysteistä tablettia repäisemällä avattavissa perforoiduissa alumiini-alumiiniyksittäisannosläpipainopakkauksissa
EU/1/14/975/003	Rasiat, joissa 30x1 kalvopäällysteistä tablettia repäisemällä avattavissa perforoiduissa alumiini-alumiiniyksittäisannosläpipainopakkauksissa
EU/1/14/975/004	Rasiat, joissa 50x1 kalvopäällysteistä tablettia repäisemällä avattavissa perforoiduissa alumiini-alumiiniyksittäisannosläpipainopakkauksissa
EU/1/14/975/005	Rasiat, joissa 84x1 kalvopäällysteistä tablettia repäisemällä avattavissa perforoiduissa alumiini-alumiiniyksittäisannosläpipainopakkauksissa
EU/1/14/975/006	Rasiat, joissa 90x1 kalvopäällysteistä tablettia repäisemällä avattavissa perforoiduissa alumiini-alumiiniyksittäisannosläpipainopakkauksissa
EU/1/14/975/007	Rasiat, joissa 100x1 kalvopäällysteistä tablettia repäisemällä avattavissa perforoiduissa alumiini-alumiiniyksittäisannosläpipainopakkauksissa
EU/1/14/975/008	HDPE-purkit, joissa 30 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/14/975/009	HDPE-purkit, joissa 100 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/14/975/010	Rasiat, joissa 14x1 kalvopäällysteistä tablettia perforoiduissa alumiini-alumiiniläpipainopakkauksissa
EU/1/14/975/011	Rasiat, joissa 28x1 kalvopäällysteistä tablettia perforoiduissa alumiini-alumiiniläpipainopakkauksissa
EU/1/14/975/012	Rasiat, joissa 30x1 kalvopäällysteistä tablettia perforoiduissa alumiini-alumiiniläpipainopakkauksissa
EU/1/14/975/013	Rasiat, joissa 50x1 kalvopäällysteistä tablettia perforoiduissa alumiini-alumiiniläpipainopakkauksissa
EU/1/14/975/014	Rasiat, joissa 84x1 kalvopäällysteistä tablettia perforoiduissa alumiini-alumiiniläpipainopakkauksissa
EU/1/14/975/015	Rasiat, joissa 90x1 kalvopäällysteistä tablettia perforoiduissa alumiini-alumiiniläpipainopakkauksissa
EU/1/14/975/016	Rasiat, joissa 100x1 kalvopäällysteistä tablettia perforoiduissa alumiini-alumiiniläpipainopakkauksissa

EU/1/14/975/017 Rasiat, joissa 28x1 kalvopäällysteistä tablettia perforoiduissa alumiini-alumiiniläpipainokalenteripakkauksissa.

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: Helmikuun 19. 2015
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 11. marraskuuta 2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

<{PP kuukausi VVVV}>

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<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

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
4042 Debrecen
Unkari

TEVA UK Ltd
Brampton Road
Hampden Park
Eastbourne
East Sussex
BN22 9AG
Iso-Britannia

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Strasse 3
89143 Blaubeuren
Saksa

Balkanpharma Dupnitsa AD
3 Samokovsko Shosse Str.,
Dupnitsa 2600,
Bulgaria

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

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

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

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KARTONKINEN ULKOKOTELO - REPÄISTÄVÄ PERFOROITU LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Clopidogrel ratiopharm 75 mg kalvopäällysteiset tabletit
klopidogreeli

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 75 mg klopidogreelia (vetysulfaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

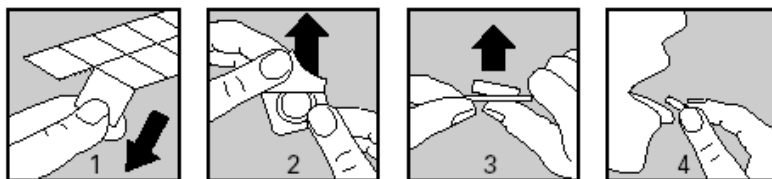
Sisältää laktoosia. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

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

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta



1. Irrota levystä yksi tablettikupla repäisemällä se varovasti irti reikäviivaa pitkin.
2. Vedä taustapaperi varovasti irti.
3. Paina tabletti ulos.
4. Aseta tabletti suuhusi ja niele se veden tai muun nesteen kanssa.

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

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

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Alankomaat

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/975/001	14x1 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/14/975/002	28x1 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/14/975/003	30x1 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/14/975/004	50x1 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/14/975/005	84x1 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/14/975/006	90x1 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/14/975/007	100x1 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Clopidogrel ratiopharm 75 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:

SN:

NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KARTONKINEN ULKOKOTELO – TOISET PERFOROIDUT LÄPIPAINOPAKKAUKSET

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Clopidogrel ratiopharm 75 mg kalvopäällysteiset tabletit
klopidogreeli

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 75 mg klopidogreelia (vetysulfaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

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

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/975/010	14x1 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/14/975/011	28x1 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/14/975/012	30x1 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/14/975/013	50x1 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/14/975/014	84x1 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/14/975/015	90x1 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/14/975/016	100x1 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/14/975/017	28x1 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Clopidogrel ratiopharm 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 (14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 tai 100x1 kalvopäällysteistä tablettia)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Clopidogrel ratiopharm 75 mg kalvopäällysteiset tabletit
klopidogreeli

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Teva B.V.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

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

KALENTERIPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Clopidogrel ratiopharm 75 mg kalvopäällysteiset tabletit
klopidogreeli

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Teva B.V.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Viikonpäivät

Ma
Ti
Ke
To
Pe
La
Su

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KARTONKINEN ULKOKOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Clopidogrel ratiopharm 75 mg kalvopäällysteiset tabletit
klopidogreeli

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 75 mg klopidogreelia (vetysulfaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/975/008 30 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/14/975/009 100 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Clopidogrel ratiopharm 75 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
PURKIN ETIKETTI (30 tai 100 kalvopäällysteistä tablettia)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Clopidogrel ratiopharm 75 mg kalvopäällysteiset tabletit
klopidogreeli
suun kautta

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

30 kalvopäällysteistä tablettia
100 kalvopäällysteistä tablettia

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Clopidogrel ratiopharm 75 mg kalvopäällysteiset tabletit klopidogreeli

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

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

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

1. Mitä Clopidogrel ratiopharm on ja mihin sitä käytetään

Klopidogreeli kuuluu trombosyyttiaggregaation estäjiksi kutsuttujen lääkeaineiden ryhmään. Trombosyytit eli verihiutaleet ovat veren pieniä soluja. Veren hyytyessä verihiutaleet kasaantuvat yhteen. Antitromboottiset lääkkeet vähentävät verisuonitukoksen muodostumismahdollisuutta (tromboosia) estämällä tätä yhteen kasaantumista.

Clopidogrel ratiopharma 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 ratiopharm -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 varmistukseksi riittävän verenvirtauksen. Lääkärisi saattaa antaa sinulle myös asetyylilisyylihappoa (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 asetyylilisyylihappo tai Clopidogrel ratiopharm ja asetyylilisyylihapon käyttö yhdistelmänä tähän tilaan. Lääkärisi tulisi määrätä Clopidogrel ratiopharm ja asetyylilisyylihapon yhdistelmää, jos et voi käyttää oraalisia antikoagulantteja ja sinulla ei ole vakavan verenvuoron riskiä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Clopidogrel ratiopharm -tabletteja

Älä ota Clopidogrel ratiopharm -tabletteja

- jos olet allerginen klopidoogreelille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos sinulla on parhaillaan muu sairaus, josta aiheutuu verenvuotoja, esimerkiksi mahahaava.
- jos sinulla on vaikea maksasairaus.

Jos epäilet, että jokin edellä mainituista koskee sinua tai sinulla on muunlaisia epäilyksiä, ota yhteyttä lääkäriin ennen Clopidogrel ratiopharm -tablettien ottamista.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Clopidogrel ratiopharm -tabletteja:

- 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 aivovaltimotukos (iskeeminen aivohalvaus) seitsemän edellisen päivän aikana
- jos sinulla on munuais- tai maksasairaus.
- jos sinulla on ollut allergia tai olet reagoanut mille tahansa sairautesi hoitoon käytetylle lääkkeelle.

Kun saat Clopidogrel ratiopharm -hoitoa:

- Kerro lääkärille, jos sinulle suunnitellaan leikkausta (hammasleikkaus mukaan lukien).
- 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 sinulle tulee haava tai vamma, verenvuodon tyrehtyminen saattaa kestää tavanomaista kauemmin. Tämä liittyy lääkkeen vaikutustapaan, koska se estää veren hyytymistä. Pienistä haavoista ja vammoista, esim. parranajon yhteydessä, ei yleensä tarvitse huolestua. Jos verenvuoto kuitenkin huolestuttaa sinua, ota heti yhteyttä lääkäriin (ks. kohta 4 'Mahdolliset haittavaikutukset').
- Lääkäri saattaa määrätä sinulta otettavaksi verikokeita.

Lapset ja nuoret

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

Muut lääkevalmisteet ja Clopidogrel ratiopharm

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Jotkut muut lääkkeet voivat vaikuttaa Clopidogrel ratiopharmn käyttöön ja päinvastoin.

On erityisen tärkeää, että ilmoitat lääkärillesi, jos käytät:

- lääkkeitä, jotka voivat lisätä verenvuotoriskiä, kuten:
 - o suun kautta otettavia antikoagulantteja (veren hyytymistä estäviä lääkkeitä)
 - o tulehduskipulääkkeitä (NSAID), joilla yleensä hoidetaan kipu- ja/tai tulehdustiloja lihaksissa tai nivelissä
 - o hepariinia tai mitä tahansa muuta pistettävää veren hyytymistä ehkäisevää lääkettä
 - o tiklopidiinia, joka on toinen verihituleiden kokkaroitumista estävä lääkeaine

- selektiivistä serotoniinin takaisinoton estäjää (mm. fluoksetiini ja fluvoksamiini), lääkkeitä, joilla yleensä hoidetaan masennusta
- omepratsolia tai esomepratsolia, lääkkeitä, joilla hoidetaan mahavaivoja
- flukonatsolia tai vorikonatsolia, lääkkeitä, joilla hoidetaan sieni-infektioita
- efavirensia, tai muita antiretroviraalisia lääkkeitä (käytetään HIV-infektion hoidossa)
- antiretroviraalisia lääkevalmisteita (HIV-infektion hoitoon tarkoitettuja lääkevalmisteita)
- karbamatsepiinia, lääkettä, jolla hoidetaan joitakin epilepsiamuotoja
- moklobemidiä, lääkettä, jolla hoidetaan masennusta
- repaglidinia, lääkettä, jolla hoidetaan diabetesta
- 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 klopidogreelia 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 lääkkeen ottamista ei suositella raskauden aikana.

Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Jos tulet raskaaksi Clopidogrel ratiopharm -tablettien käytön aikana, ota heti yhteyttä lääkäriin, koska klopidogreelin käyttöä raskauden aikana ei suositella.

Et saa imettää, kun otat tätä lääkettä.

Jos imetät tai suunnittelet imetystä, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

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

Ajaminen ja koneiden käyttö

Clopidogrel ratiopharm ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn eikä koneidenkäyttökykyyn.

Clopidogrel ratiopharm sisältää laktoosia

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

Clopidogrel ratiopharm sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Clopidogrel ratiopharm –tabletteja otetaan

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

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

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

Clopidogrel ratiopharma käytetään niin pitkään kuin lääkäri on määrännyt.

Huomaa, että ohjeet tabletin ottamiseen repäisemällä avattavasta läpipainopakkauksesta on esitetty läpipainoliuskosten ulkopakkauksessa.

Jos otat enemmän Clopidogrel ratiopharm -tabletteja kuin sinun pitäisi

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

Jos unohtat ottaa Clopidogrel ratiopharm -tabletteja

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

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

Jos käytät 28 x 1 tablettia sisältävää kalenteripakkausta, voit tarkistaa minä päivänä otit edellisen Clopidogrel ratiopharm -tablettisi tarkistamalla asian läpipainopakkaukseen painettujen viikonpäivien avulla.

Jos lopetat Clopidogrel ratiopharm -tablettien käytön

Älä lopeta Clopidogrel ratiopharm -hoitoa ellei lääkäri ole kehottanut 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, infekioon viittaavia oireita tai voimakasta väsymystä. Nämä saattavat johtua tiettyjen verisolujen määrän vähenemisestä.
- Maksan toimintahäiriöiden merkkejä, kuten ihon ja silmien keltaisuutta (ikterusta) riippumatta siitä, liittyykö niihin ihonalaisia verenvuotoja, jotka ilmenevät punaisina pisteinä ihossa, ja/tai sekavuutta (ks. kohta 2 ”Varoitukset ja varotoimet”).
- Suun turpoamista tai iho-oireita, kuten ihottumaa, kutinaa ja rakkuloiden muodostumista ihoon. Nämä voivat olla merkkejä allergisesta reaktiosta.

Yleisin Clopidogrel ratiopharmn käytön yhteydessä ilmoitettu haittavaikutus on verenvuoto.

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

Jos sinulla ilmenee pitkittynyttä verenvuotoa Clopidogrel ratiopharmn käytön aikana

Jos saat haavan tai vaurioitat itseäsi, veren hyytymiseen menevä aika voi hieman 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”).

Muut haittavaikutukset:

Yleiset haittavaikutukset (enintään 1 potilaalla 10:stä):

Ripuli, vatsakipu, ruuansulatushäiriöt tai närästys.

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

Harvinaiset häirtavaikutukset (enintään 1 potilaalla 1 000:sta):
Kiertohuimaus, miesten rintarauhashen suureneminen.

Hyvin harvinaiset häirtavaikutukset (enintään 1 potilaalla 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, makuaihtin muutokset tai puute.

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

Lisäksi lääkärisi voi todeta muutoksia veri- ja virtsakoetuloksissasi.

Häirtavaikutuksista ilmoittaminen

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

5. Clopidogrel ratiopharm -tablettien säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

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

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Clopidogrel ratiopharm sisältää

- Vaikuttava aine on klopidogreeli. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää klopidogreelivetyysulfaattia, joka vastaa 75 mg klopidogreeliä.
- Muut aineet ovat (ks. kohta 2 ”Clopidogrel ratiopharm sisältää laktoosia” ja ”Clopidogrel ratiopharm sisältää natriumia”):
 - tabletin ydin: laktoosimonohydraatti, mikrokiteinen selluloosa, hydroksiopropyyliselluloosa (E 463), krospondoni (tyyppi A), hydrattu kasviöljy ja natriumlauryylisulfaatti.
 - tabletin päällyste: laktoosimonohydraatti, hypromelloosi (E 464), titaanidioksidi (E 171), makrogoli 4000, punainen rautaoksidi (E 172), keltainen rautaoksidi (E 172) ja indigokarmiinalumiinilakka (E 132).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

- Kalvopäällysteiset tabletit ovat vaaleanpunertavia tai vaaleanpunaisia kalvopäällysteisiä kapselinmuotoisia tabletteja. Tabletin toiselle puolelle on kaiverrettu numero 93. Tabletin vastakkaiselle puolelle on kaiverrettu numero 7314.
- Clopidogrel ratiopharm -tabletit on pakattu perforoituihin kerta-annos alumiini/alumiiniläpipainopakkauksiin tai polypropeenisulkimella tai lapsiturvallisella polypropeenisulkimella varustettuihin HDPE-purkkeihin, joissa on silikageelikuivausaine. Pakkauskoot ovat:
 - repäisemällä ja ei-repäisemällä avattavat perforoidut kerta-annos alumiini/alumiiniläpipainopakkaukset sisältävät 14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 tai 100x1 tablettia
 - perforoidut alumiini/alumiinikalenteriläpipainopakkaukset sisältävät 28x1 tablettia
 - purkit sisältävät 30 tai 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija:

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Alankomaat

Valmistaja:

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
4042 Debrecen
Unkari

TEVA UK Ltd
Brampton Road
Hampden Park
Eastbourne
East Sussex
BN22 9AG
Iso-Britannia

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Strasse 3
89143 Blaubeuren
Saksa

Balkanpharma Dupnitsa AD
3 Samokovsko Shosse Str.,
Dupnitsa 2600,
Bulgaria

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien
Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tel/Tél: +32 38207373

Lietuva
UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България
Активис ЕАД
Тел: +359 24899585

Česká republika
Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Danmark
Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Deutschland
ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Eesti
UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα
Teva Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 2118805000

España
ratiopharm España, S.A.
Tél: +34 915672970

France
Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska
Pliva Hrvatska d.o.o
Tel: +385 13720000

Ireland
Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 19630330

Ísland
Teva Finland Oy
Finnland
Sími: +358 201805900

Italia
Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος
Teva Ελλάς Α.Ε.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Luxembourg/Luxemburg
ratiopharm GmbH
Allemagne/Deutschland
Tél/Tel: +49 73140202

Magyarország
Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 12886400

Malta
Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +353 19630330

Nederland
Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge
Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich
ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska
Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 223459300

Portugal
Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: +351 214767550

România
Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +40 212306524

Slovenija
Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika
Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland
Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige
Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977628500

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

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