

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Clopidogrel Teva 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 kaiverrettu ”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), aivoinfarkti (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 (epävakaa angina pectoris tai non-Q-aaltoinfarkti), 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.

*Potilailla, joilla on kohtalaisen tai suuren riskin ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA) tai lievä aivoinfarkti*

Klopidogreeli on asetyylisalisyylihappoon (ASA) yhdistettynä tarkoitettu:

- Aikuisille potilaille, joilla on kohtalaisen tai suuren riskin ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA) (ABCD<sup>2</sup><sup>1</sup> -pistemäärä  $\geq 4$ ) tai lievä aivoinfarkti (NIHSS<sup>2</sup>-pistemäärä  $\leq 3$ ), 24 tunnin sisällä joko ohimenevästä aivoverenkiertohäiriöstä tai aivoinfarktitaapahtumasta.

*Aterotromboottisten ja tromboembolisten tapahtumien estäminen eteisvärinässä*

Klopidogreeli on tarkoitettu yhdistelmänä ASA:n kanssa aterotromboottisten ja tromboembolisten tapahtumien estämiseen mukaanlukien aivoinfarktin 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.

<sup>1</sup> Age, Blood pressure, Clinical features, Duration, and Diabetes mellitus diagnosis

<sup>2</sup> National Institutes of Health Stroke Scale

## 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 (epävakaa angina pectoris tai non-Q-aaltoinfarkti): klopidogreelihoito on aloitettava kyllästysannoksena annettavalla 300 mg:n tai 600 mg:n kerta-annoksella. 600 mg:n kyllästysannosta voidaan harkita alle 75-vuotiailla potilailla, joille suunnitellaan perkutaanista sepelvaltimotoimenpidettä (ks. kohta 4.4). Klopidogreelihoitoa jatketaan sen jälkeen annoksella 75 mg kerran vuorokaudessa (yhdessä asetyylisalisyylihapon (ASA) kanssa annoksina 75–325 mg vuorokaudessa). Koska suurempiin ASA-annoksiin liittyi 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 lääkkein hoidettujen 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).

Aikuiset potilaat, joilla on kohtalaisen tai suuren riskin ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA) tai lievä aivoinfarkti:

Aikuisille potilaille, joilla on kohtalaisen tai suuren riskin ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (ABCD2-pistemäärä  $\geq 4$ ) tai lievä aivoinfarkti (NIHSS-pistemäärä  $\leq 3$ ), annetaan kyllästysannoksena 300 mg klopidogreelia ja sen jälkeen 75 mg klopidogreelia kerran vuorokaudessa yhdessä asetyylisalisyylihapon (ASA) kanssa (75–100 mg kerran vuorokaudessa). Hoito klopidogreelin ja ASA:n yhdistelmällä on aloitettava 24 tunnin kuluessa tapahtumasta ja sitä on jatkettava 21 vuorokautta, minkä jälkeen siirrytään hoitoon vain yhdellä verihituleiden estäjällä.

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 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 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 klopidoogreelia 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), 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. Klopidoogreelin 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, klopidoogreelihoito on keskeytettävä 7 päivää ennen leikkausta. Potilaan on kerrottava häntä hoitaville lääkäreille ja hammaslääkäreille klopidoogreelihoitosta ennen leikkausta ja ennen minkä tahansa uuden lääkevalmisteen käytön aloittamista.

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

Klopidoogreelin 600 mg:n kyllästysannosta ei suositella  $\geq 75$ -vuotiaille potilaille, joilla on sepelvaltimotautikohtaus ilman ST-segmentin nousua, sillä tällaisilla potilailla on suurentunut verenvuotoriski.

#### *Tromboottinen trombosytopeninen purppura (TTP)*

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

#### *Hankittu hemofilia*

Hankittua hemofiliaa on raportoitu potilailla klopidoogreelin 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 klopidoogreelihoito on lopetettava.

#### *Äskettäinen aivoinfarkti*

- *Hoidon aloitus*

- Jos potilaalla todetaan akuutti lievä aivoinfarkti tai kohtalaisen tai suuren riskin ohimenevä aivoverenkiertohäiriö, yhdistelmähoito kahdella verihituleiden estäjällä (klopidogreelilla ja asetyylilisäylihappolla) on aloitettava 24 tunnin sisällä tapahtuman ilmenemisestä.
- Kahdella verihituleiden estäjällä toteutetun lyhytkestoisen hoidon hyödyistä ja riskeistä ei ole tietoa potilailla, joilla on akuutti lievä aivoinfarkti tai kohtalaisen tai suuren riskin ohimenevä aivoverenkiertohäiriö ja joilla on aiemmin ollut (ei-tapaturmainen) kallonsisäinen verenvuoto.
- Potilailla, joilla on vaikeusasteeltaan muu kuin lievä aivoinfarkti, klopidogreelimonoterapia aloitetaan vasta sen jälkeen, kun tapahtumasta on kulunut 7 vuorokautta.
- *Potilaat, joilla on vaikeusasteeltaan muu kuin lievä aivoinfarkti (NIHSS-pistemäärä > 4)*  
Koska tietoja ei ole, yhdistelmähoitoa kahdella verihituleiden estäjällä ei suositella (ks. kohta 4.1).
- *Äskettäinen lievä aivoinfarkti tai kohtalaisen tai suuren riskin ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA) potilailla, joille on indisoitu tai suunnitteilla jokin interventio*  
Potilaista, joille on indisoitu kaulavaltimon endarterektomia tai intravaskulaarinen trombektomia, tai potilaista, joille suunnitellaan trombolyyysiä tai antikoagulaatiohoitoa, ei ole saatavilla tietoa, joka tukisi kahdella verihituleiden estäjällä toteutetun yhdistelmähoidon käyttöä.  
Yhdistelmähoitoa kahdella verihituleiden estäjällä ei suositella näissä tapauksissa.

#### *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 verihituleiden toimintaan. Testejä potilaiden CYP2C19-geotyypin 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 tienopyridiiniryhmässä*

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

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

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

### *Maksan vajaatoiminta*

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

### Apuaineet

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

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

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

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

*Trombolyytit:* Klopidoogreelin, 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 klopidoogreelin ja naprokseenin samanaikainen käyttö lisäsi piilevää verenhukkaa ruuansulatuskanavassa. Koska interaktiotutkimuksia muiden NSAID-lääkkeiden kanssa ei ole tehty, on toistaiseksi epäselvää, liittyykö kaikkien NSAID-lääkkeiden käyttöön ruuansulatuskanavan verenvuotoriskin lisääntyminen. Tämän vuoksi NSAID-

lääkkeiden, mukaan lukien Cox-2:n estäjien, ja 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:*

**CYP2C19:n indusorit**

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

Rifampisiini indusoi CYP2C19:ää voimakkaasti. Tämä johtaa sekä klopidogreelin aktiivisen metaboliitin pitoisuuden suurenemiseen että verihiutaleiden 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 entsyymin aktiivisuutta inhiboivien lääkevalmisteiden käyttö alentaa klopidogreelin aktiivisen metaboliitin pitoisuutta. Tämän interaktion kliinistä merkitystä ei vielä tiedetä. Samanaikaista hoitoa voimakkailla tai keskivahvoilla CYP2C19-entsyymiä inhiboivilla lääkevalmisteilla ei voida suositella varovaisuuden vuoksi (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

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

*Protonipumpun estäjät (PPI):*

Samaan aikaan tai 12 tuntia klopidogreeliannoksen jälkeen otettu omepratsoli 80 mg/vrk vähensi altistumista aktiiviselle metaboliitille 45 % (kyllästysannos) tai 40 % (ylläpitoannos). Vähentymiseen liittyi 39 % (kyllästysannos) ja 21 % (ylläpitoannos) heikentynyt 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 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 verihiutaleiden 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, 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. Klopidoogreelin ja ritonaviirin samanaikainen käyttö saattaa heikentää keskimääräistä verihituleiden estoa. Tästä syystä klopidoogreelin käyttöä tehostetun antiretroviraalisen hoidon aikana ei voida suositella varovaisuuden vuoksi.

#### *Muut lääkevalmisteet:*

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

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

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

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

Kuten muidenkin suun kautta otettavien P2Y<sub>12</sub>:n estäjien kohdalla, opioididiagonistien samanaikainen käyttö voi viivästyttää ja vähentää klopidoogreelin 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 opioididiagonisteja.

Rosuvastatiini: Klopidoogreelin on osoitettu suurentavan potilaiden rosuvastatiinialtistuksen 2-kertaiseksi (AUC) ja 1,3-kertaiseksi ( $C_{max}$ ) 300 mg:n klopidoogreeliannoksen antamisen jälkeen ja 1,4-kertaiseksi (AUC) ilman vaikutuksia  $C_{max}$ -arvoihin 75 mg:n klopidoogreeliannosten toistuvan antamisen jälkeen.

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

### Raskaus

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

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

### Imetys



Ei tiedetä, erittykö klopidogreeli ihmisen rintamaitoon. Eläinkokeissa on osoitettu, että klopidogreeli erittyy rintamaitoon. Varovaisuussyistä imetystä ei saa jatkaa Clopidogrel Teva -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**

##### *Yhteenveto turvallisuusprofiilista*

Klopidogreelin turvallisuutta on arvioitu yli 44 000 potilaalla, jotka ovat osallistuneet kliinisiin tutkimuksiin, joissa yli 12 000 potilasta sai klopidogreelia vähintään vuoden ajan. 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 määritettyä 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 aivoverenvuotojen (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.

<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, hankinnainen A-hemofilia, 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		makuuainin muutokset, makuuainin puute
Silmät		silmän verenvuoto (sidekalvo, silmänsisäinen, verkkokalvo)		
Kuulo ja tasapainoelin			kiertoahuimaus	

Verisuonisto	verenpurkauma			vaikkea verenvuoto, leikkaushaavan verenvuoto, vaskuliitti, hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	nenäverenvuoto			hengitysteiden verenvuoto (veriyskä, keuhkojen verenvuoto), bronkospasmi, interstitiellinen pneumoniitti, eosinofiilinen pneumonia
Ruuansulatuselimistö	maha-suolikanavan verenvuoto, ripuli, vatsakipu, ruuansulatushäiriö	mahahaava ja pohjukaissuolihaava, 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 yliherkkyysoireyhtymä, 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, nivelkiput, lihaskivut
Munuaiset ja virtsatie		verivirtsaisuus		glomerulonefriitti, veren kreatiniinin nousu

Yleisoireet 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 lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden 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-entsyymin 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 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

Klopidoogreelin turvallisuutta ja tehokkuutta on arvioitu seitsemässä kaksoissokkotutkimuksessa käsittäen yli 100 000 potilasta: CAPRIE-tutkimuksessa verrattiin klopidoogreelia ASAan. CURE-,

CLARITY- ja COMMIT-, CHANCE-, POINT- ja ACTIVE -A -tutkimuksissa verrattiin klopidogreelia lumelääkkeeseen antaen molemmat lääkevalmisteet yhdessä ASAn ja muun normaalihoiton kanssa.

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

CAPRIE-tutkimukseen osallistui 19 185 potilasta, joilla oli aterotromboottinen tapahtuma, kuten äsken sairastettu sydäninfarkti (< 35 päivää), äsken sairastettu aivoinfarkti (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, aivoinfarktin 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 merkittävää eroa klopidogreelin (5,8 %) ja ASAn (6,0 %) välillä.

Diagnoosin mukaan tehdyssä alaryhmäanalyysissä (sydäninfarkti, aivoinfarkti 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 merkittävää eroa ASAA:n) aivoinfarktipotilailla (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 ASAA:sta (RRR = -4,0 %; CI: -22,5 - 11,7 [ $p = 0,639$ ]). Lisäksi iän mukaan tehty alaryhmäanalyysi viittaa klopidogreelin hyödyttävän yli 75-vuotiaita potilaita vähemmän kuin enintään 75-vuotiaita.

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

### *Sepelvaltimotautikohtaus*

CURE-tutkimuksessa oli 12 562 potilasta, joilla oli akuutti sepelvaltimotautikohtaus ilman ST-segmentin nousua (epästabiili angina pectoris tai non-Q-aaltoinfarkti) ja jotka olivat tulleet hoitoon 24 tunnin kuluessa siitä, kun rintakivut tai iskemiaan viittaavat oireet viimeksi alkoivat. Potilailla tuli olla joko uuteen iskemiaan sopivia EKG-muutoksia tai sydänentsyymiarvojen nousua tai I- tai T-troponiiniarvo ainakin kaksinkertainen normaalin ylärajaan nähden. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko klopidogreelia (300 mg:n kyllästysannos, jonka jälkeen 75 mg/vrk, N=6259) tai lumelääkettä (N=6303), joita kumpaakin annettiin samanaikaisesti ASAn (75–325 mg kerran vuorokaudessa) ja muiden asiaankuuluvien hoitojen kanssa. Potilaita hoidettiin enintään vuoden ajan. CURE-tutkimuksessa 823 (6,6 %) potilasta saivat samanaikaista GPIIb/IIIa:n estäjälääkitystä. 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 päätapahtuma) estyivät ja suhteellisen riskin väheneminen oli 22 % (CI: 8,6, 33,4), 32 % (CI: 12,8, 46,4), 4 % (CI: -26,9, 26,7), 6 % (CI: -33,5, 34,3) ja 14 %

(CI: -31,6, 44,2), tutkimuksen vaiheissa 0–1, 1–3, 3–6, 6–9 ja 9–12 kuukautta. Siten ei klopidogreeli + ASA -ryhmässä tapahtunut enää hyödyn lisääntymistä kolmen kuukauden hoidon jälkeen, mutta verenvuotoriski säilyi (ks. kohta 4.4).

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

Toisen ensisijaisen päätetapahtuman (sydän- ja verisuonitautiperäinen kuolema, sydäninfarkti, aivohalvaus tai refraktaarinen iskemia) kokeneiden potilaiden määrä oli 1035 (16,5 %) klopidogreelihoitoa saaneiden ryhmässä ja 1187 (18,8 %) lumehoitoa saaneiden ryhmässä; suhteellinen riski pieneni 14 % (95 % CI 6 % - 21 %,  $p = 0,0005$ ) klopidogreelihoitoa saaneessa ryhmässä. Tämä hyöty johtui lähinnä tilastollisesti merkitsevästä sydäninfarktin ilmaantuvuuden vähenemisestä [287 (4,6 %) klopidogreeliryhmässä ja 363 (5,8 %) lumelääkeryhmässä]. Muutosta ei nähty epästabiliin angina pectoriksen vuoksi tapahtuneiden uusien sairaalahoitokasojen määrässä.

Tulokset, jotka saatiin erilaisissa potilasryhmissä (esim. epästabili angina pectoris tai non-Q-aaltoinfarkti, riskitaso pieni – suuri, diabetes, revaskularisaation tarve, ikä, sukupuoli jne.), olivat yhteneväiset ensisijaisen analyysin tulosten kanssa. Erityisesti post-hoc analyysi niistä 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 kardiiovaskulaarihoidoista (kuten hepariini/LMWH, GPIIb/IIIa:n estäjät, hyperlipidemia lääkevalmisteet, beetasalpaajat ja ACE:n estäjät). Klopidogreelin tehokkuus havaittiin ASA-annoksesta (75–325 mg kerran vuorokaudessa) riippumatta.

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

CLARITY-tutkimuksessa oli 3491 potilasta, joiden sydäninfarktista johtuva ST-segmentin nousu oli tapahtunut 12 tunnin kuluessa, ja joille suunniteltiin trombolyyttistä hoitoa. Potilaat saivat klopidogreelia (300 mg kyllästysannos, jota seurasi 75 mg/vrk,  $n=1752$ ) tai lumelääkettä ( $n=1739$ ). Molemmat ryhmät saivat myös ASAa (150–325 mg kyllästysannoksena, jota seurasi 75–162 mg/vrk), fibrinolyyttistä ainetta ja tarvittaessa hepariinia. Potilaita seurattiin 30 vuorokautta. Ensisijainen yhdistetty päätetapahtuma oli infarktin vuoksi tukkeutunut valtimo ennen kotiuttamista tehdyssä sepelvaltimoiden varjoainekuvauksessa tai kuolema tai uusiutunut sydäninfarkti ennen varjoainekuvausta. Potilaiden, joille ei suoritettu varjoainekuvausta, ensisijainen päätetapahtuma oli kuolema tai uusi sydäninfarkti kahdeksanteen päivään tai kotiutukseen mennessä. Potilaista 19,7 % oli naisia ja 29,2 %  $\geq 65$ -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 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 %  $\geq 60$ -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 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 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 kiinteäänannoksiseen 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).

### Yhdistelmähoito kahdella verihituleiden estäjällä (DAPT) akuutin lievän aivoinfarktin ja kohtalaisen tai suuren riskin ohimenevän aivoverenkiertohäiriön yhteydessä

DAPT-hoitoa klopidogreelin ja asetyylisalisyylihapon (ASA) yhdistelmällä aivohalvauksen ehkäisyssä akuutin lievän aivoinfarktin tai kohtalaisen tai suuren riskin ohimenevän aivoverenkiertohäiriön (TIA) jälkeen on arvioitu kahdessa satunnaistetussa tutkijarahoitteisessa (ISS) tutkimuksessa – CHANCE ja POINT – joista saatiin kliiniseen turvallisuuteen ja tehoon liittyviä tuloksia.

### **CHANCE** (*Clopidogrel in High-risk patients with Acute Non-disabling Cerebrovascular Events*)

Tähän satunnaistettuun, kaksoissokkoutettuun, lumekontrolloituun, kliiniseen monikeskustutkimukseen osallistui 5 170 kiinalaista potilasta, joilla oli akuutti ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (ABCD2-pistemäärä  $\geq 4$ ) tai akuutti lievä aivoinfarkti (NIHSS-pistemäärä  $\leq 3$ ). Molempien ryhmien potilaat saivat avoimessa tutkimusasetelmassa asetyylisalisyylihappoa (ASA) päivänä 1 (annos vaihteli 75 mg:n ja 300 mg:n välillä hoitavan lääkärin harkinnan mukaan). Klopidogreeli-ASA-ryhmään satunnaistetut potilaat saivat kyllästysannoksena 300 mg klopidogreelia päivänä 1 ja sen jälkeen 75 mg klopidogreelia kerran vuorokaudessa päivinä 2–90 ja ASAa annoksella 75 mg vuorokaudessa päivinä 2–21. ASA-ryhmään satunnaistetut potilaat saivat klopidogreelin lumeversiota päivinä 1–90 ja ASAa annoksella 75 mg vuorokaudessa päivinä 2–90.

Ensisijainen tehoa koskeva päätetapahtuma oli mikä tahansa uusi aivohalvaustapahtuma (iskeeminen tai hemorraginen) ensimmäisten 90 päivän aikana akuutin lievän aivoinfarktin tai suuren riskin ohimenevän aivoverenkiertohäiriön jälkeen. Se ilmeni 212 potilaalla (8,2 %) klopidogreeli-ASA-ryhmässä ja 303 potilaalla (11,7 %) ASA-ryhmässä (riskisuhde [HR] 0,68; 95 % CI: 0,57–0,81; p < 0,001). Aivoinfarkti ilmeni 204 potilaalla (7,9 %) klopidogreeli-ASA-ryhmässä ja 295 potilaalla (11,4 %) ASA-ryhmässä (HR 0,67; 95 % CI: 0,56–0,81; p < 0,001). Hemorraginen aivohalvaus ilmeni molemmissa tutkimusryhmissä 8 potilaalla (0,3 %:lla kummassakin ryhmässä). Kohtalaista tai vaikeaa verenvuotoa ilmeni 7 potilaalla (0,3 %) klopidogreeli-ASA-ryhmässä ja 8 potilaalla (0,3 %) ASA-



ryhmässä (p = 0,73). Minkä tahansa verenvuototapahtuman ilmaantuvuus oli 2,3 % klopidogreeli-ASA-ryhmässä ja 1,6 % ASA-ryhmässä (HR 1,41; 95 % CI: 0,95–2,10; p = 0,09).

#### **POINT** (*Platelet-Oriented Inhibition in New TIA and Minor Ischemic Stroke*)

Tähän satunnaistettuun, kaksoissokkoutettuun, lumekontrolloituun, kliiniseen monikeskustutkimukseen osallistui maailmanlaajuisesti 4 881 potilasta, joilla oli akuutti ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (ABCD2-pistemäärä  $\geq 4$ ) tai lievä aivoinfarkti (NIHSS-pistemäärä  $\leq 3$ ). Kaikki potilaat molemmissa ryhmissä saivat avoimessa tutkimusasetelmassa asetyylilisilyihappoa (ASA) päivinä 1–90 (50–325 mg hoitavan lääkärin harkinnan mukaan). Klopidogreeliryhmään satunnaistetut potilaat saivat kyllästysannoksena 600 mg klopidogreelia päivänä 1 ja sen jälkeen 75 mg klopidogreelia kerran vuorokaudessa päivinä 2–90. Lumelääkeryhmään satunnaistetut potilaat saivat klopidogreelia vastaavaa lumelääkettä päivinä 1–90.

Ensisijainen tehoa koskeva yhdistetty päätetapahtuma oli merkittävän iskeemisen tapahtuman (aivoinfarkti, sydäninfarkti tai iskeemisestä vaskulaaritapahtumasta johtuva kuolema) esiintyminen päivään 90 mennessä. Se ilmeni 121 potilaalla (5,0 %) klopidogreeli + ASA -ryhmässä ja 160 potilaalla (6,5 %) ASA-ryhmässä (HR 0,75; 95 % CI: 0,59–0,81; p = 0,02). Toissijainen päätetapahtuma oli aivoinfarkti, joka ilmeni 112 potilaalla (4,6 %) klopidogreeli + ASA -ryhmässä ja 155 potilaalla (6,3 %) ASA-ryhmässä (HR 0,72; 95 % CI: 0,56–0,92; p = 0,01). Ensisijainen turvallisuutta koskeva päätetapahtuma oli suuri verenvuoto, joka ilmeni 23 potilaalla 2 432:sta (0,9 %) klopidogreeli + ASA -ryhmässä ja 10 potilaalla 2 449:stä (0,4 %) ASA-ryhmässä (HR 2,32; 95 % CI: 1,10–4,87; p = 0,02). Vähäisiä verenvuotoja ilmeni 40 potilaalla (1,6 %) klopidogreeli + ASA -ryhmässä ja 13 potilaalla (0,5 %) ASA-ryhmässä (HR 3,12; 95 % CI: 1,67–5,83; p < 0,001).

#### CHANCE- ja POINT-tutkimusten aikajaksoanalyysi

DAPT-hoidon jatkaminen pidempään kuin 21 vuorokauden ajan ei parantanut hoidon tehoa. Merkittävien iskeemisten tapahtumien ja suurten verenvuotojen ajallisesta jakautumisesta tutkittavien saaman hoidon mukaan tehdyssä analyysissä tarkasteltiin DAPT-hoidon lyhytkestoista ajallista vaikutusta.

#### **Taulukko 1- Merkittävien iskeemisten tapahtumien ja suurten verenvuotojen ajallinen jakautuminen tutkittavien hoidon mukaan CHANCE- ja POINT-tutkimuksissa**

		Tapahtumien määrä			
CHANCE- ja POINT-tutkimusten päätetapahtumat	Tutkimushoito	Yhteensä	1. viikko	2. viikko	3. viikko
Merkittävät iskeemiset tapahtumat	ASA (n = 5 035)	458	330	36	21
	klopidogreeli + ASA (n = 5 016)	328	217	30	14
	Ero	130	113	6	7
Suuri verenvuoto	ASA (n = 5 035)	18	4	2	1
	klopidogreeli + ASA (n = 5 016)	30	10	4	2
	Ero	-12	-6	-2	-1

#### *Eteisvärinä*

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

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

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

ACTIVE -ohjelmassa satunnaistetuilla potilailla oli dokumentoitu eteisvärinä, toisin sanoen heillä oli joko pysyvä eteisvärinä tai oli ollut vähintään kaksi eteisvärinäjaksoa viimeisten kuuden kuukauden aikana ja heillä oli vähintään yksi seuraavista riskitekijöistä: ikä  $\geq 75$  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 pääsyytät olivat dokumentoitu peptinen haava viimeisen kuuden kuukauden aikana, aiempi aivoverenvuoto, merkittävä trombosytopenia (verihiutaleiden määrä  $< 50 \times 10^9/l$ ), tarve saada klopidoogreelia 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 %) klopidoogreeli + 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 klopidoogreelia + 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), klopidoogreelia 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 klopidoogreeliä 75 mg/vrk ottavien aikuisten arvoon.

Randomoidussa, kaksoissokkoutetussa, vertailuryhmätutkimuksessa (CLARINET) 906 pediatrista potilasta (vastasyntyneitä ja vauvoja), joiden syanoottista, synnynnäistä sydänsairautta helpotettiin valtimosuntilla systeemisestä verenkierrosta pulmonaaliseen verenkiertoon, satunnaistettiin saamaan klopidoogreelia 0,2 mg/kg (n=467) tai lumelääkettä (n=439) muun samanaikaisen lääkeyhdistelmän 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 oletetutapahtuman vuoksi tehty sydäntoimenpide) (89 [19,1 %] klopidoogreeliryhmässä 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 erityyppiin klopidogreelin metaboliitteihin.

### Jakautuminen

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

### Biotransformaatio

Klopidogreeli metaboloituu pääasiassa maksassa. Klopidogreeli metaboloituu *in vitro* ja *in vivo* kahta päämetaboliareittii: toinen välittyy esteraasien toimesta, ja se johtaa hydrolyysiin ja klopidogreelin inaktiiviseksi karboksyylihappojohdannaisiksi (85 % kiertävistä metaboliiteista), ja toinen lukuisten sytokromi-P450-entsyymien välityksellä. Klopidogreeli metaboloituu ensin välimetaboliitiksi, 2-oksi-klopidogreeliksi. Seuraavassa vaiheessa välimetaboliitista, 2-oksi-klopidogreelistä muodostuu aktiivista metaboliittia, klopidogreelin 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 verihiihtaleiden reseptoreihin ja siten inhiboi verihiihtaleiden 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* verihiihtaleiden 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 % verihituleiden aggregaation eston laskiessa (5 mikroM ADP) IPA-arvoa 5,9 % ja 21,4 % vastaavasti verrattuna vahvasti metaboloiviin.

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

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

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

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

Yksikään näistä tutkimuksista ei ollut riittävän kokoinen heikosti metaboloivien erojen havaitsemiseksi 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 verihituleiden 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 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 annostasoiilla, joissa altistus oli vähintään 25-kertainen verrattuna kliiniseen 75 mg:n vuorokausiannokseen ihmisillä, johtuen maksametaboliaan osallistuviin entsyymeihin kohdistuvasta vaikutuksesta. Terapeuttisten klopidogreeliannosten ei ole havaittu vaikuttavan maksametaboliaan osallistuviin entsyymeihin. Hyvin suurilla klopidogreeliannoksilla kuvattiin rotalla ja paviaanilla huonoa gastrointestinaalista siedettävyyttä (gastrititaa, mahaeroosiota ja/tai oksentelua).

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

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

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

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### *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 Kestoaika

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.

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

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

Purkit sisältävät 30 tai 100 kalvopäällysteistä tablettia.

Perforoidut alumiini-alumiiniläpipainokalenteripakkaukset sisältävät 28x1 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/1/09/540/001	Rasiat, joissa 14x1 kalvopäällysteistä tablettia repäisemällä avattavissa perforoiduissa alumiini-alumiiniyksittäisannosläpipainopakkauksissa
EU/1/09/540/002	Rasiat, joissa 28x1 kalvopäällysteistä tablettia repäisemällä avattavissa perforoiduissa alumiini-alumiiniyksittäisannosläpipainopakkauksissa
EU/1/09/540/003	Rasiat, joissa 30x1 kalvopäällysteistä tablettia repäisemällä avattavissa perforoiduissa alumiini-alumiiniyksittäisannosläpipainopakkauksissa
EU/1/09/540/004	Rasiat, joissa 50x1 kalvopäällysteistä tablettia repäisemällä avattavissa perforoiduissa alumiini-alumiiniyksittäisannosläpipainopakkauksissa
EU/1/09/540/005	Rasiat, joissa 84x1 kalvopäällysteistä tablettia repäisemällä avattavissa perforoiduissa alumiini-alumiiniyksittäisannosläpipainopakkauksissa
EU/1/09/540/006	Rasiat, joissa 90x1 kalvopäällysteistä tablettia repäisemällä avattavissa perforoiduissa alumiini-alumiiniyksittäisannosläpipainopakkauksissa
EU/1/09/540/007	Rasiat, joissa 100x1 kalvopäällysteistä tablettia repäisemällä avattavissa perforoiduissa alumiini-alumiiniyksittäisannosläpipainopakkauksissa
EU/1/09/540/008	HDPE-purkit, joissa 30 kalvopäällysteistä tablettia

EU/1/09/540/009	HDPE-purkit, joissa 100 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/09/540/010	Rasiat, joissa 14x1 kalvopäällysteistä tablettia perforoiduissa alumiini-alumiiniläpipainopakkauksissa
EU/1/09/540/011	Rasiat, joissa 28x1 kalvopäällysteistä tablettia perforoiduissa alumiini-alumiiniläpipainopakkauksissa
EU/1/09/540/012	Rasiat, joissa 30x1 kalvopäällysteistä tablettia perforoiduissa alumiini-alumiiniläpipainopakkauksissa
EU/1/09/540/013	Rasiat, joissa 50x1 kalvopäällysteistä tablettia perforoiduissa alumiini-alumiiniläpipainopakkauksissa
EU/1/09/540/014	Rasiat, joissa 84x1 kalvopäällysteistä tablettia perforoiduissa alumiini-alumiiniläpipainopakkauksissa
EU/1/09/540/015	Rasiat, joissa 90x1 kalvopäällysteistä tablettia perforoiduissa alumiini-alumiiniläpipainopakkauksissa
EU/1/09/540/016	Rasiat, joissa 100x1 kalvopäällysteistä tablettia perforoiduissa alumiini-alumiiniläpipainopakkauksissa
EU/1/09/540/017	Rasiat, joissa 28x1 kalvopäällysteistä tablettia perforoiduissa alumiini-alumiiniläpipainokalenteripakkauksissa.

## **9. MYYNTELUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28. heinäkuuta 2009  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 16. toukokuuta 2014

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

<{PP kuukausi VVVV}>

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

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

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 veloitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 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)**

Ei oleellinen.

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

## ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

### KARTONKINEN ULKOKOTELO

#### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Clopidogrel Teva 75 mg kalvopäällysteiset tabletit  
klopidogreeli

#### 2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 75 mg klopidogreelia (vetysulfaattina).

#### 3. LUETTELO APUAINEISTA

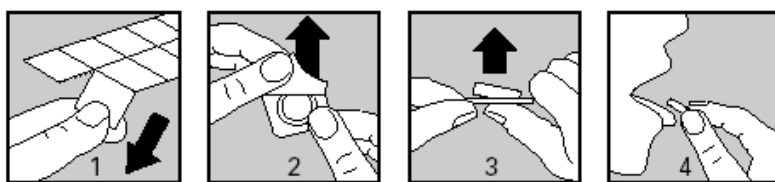
Sisältää laktoosia. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

#### 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/1/09/540/001	14x1 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/09/540/002	28x1 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/09/540/003	30x1 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/09/540/004	50x1 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/09/540/005	84x1 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/09/540/006	90x1 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/09/540/007	100x1 kalvopäällysteistä tablettia

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Clopidogrel Teva 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 Teva 75 mg kalvopäällysteiset tabletit  
klopidogreeli

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Teva B.V.

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

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

Clopidogrel Teva 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/1/09/540/010	14x1 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/09/540/011	28x1 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/09/540/012	30x1 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/09/540/013	50x1 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/09/540/014	84x1 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/09/540/015	90x1 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/09/540/016	100x1 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/09/540/017	28x1 kalvopäällysteistä tablettia

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Clopidogrel Teva 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 Teva 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 Teva 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 Teva 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/1/09/540/008 30 kalvopäällysteistä tablettia  
EU/1/09/540/009 100 kalvopäällysteistä tablettia

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Clopidogrel Teva 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 Teva 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 Teva 75 mg kalvopäällysteiset tabletit** klopidogreeli

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, 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 Teva on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Clopidogrel Teva -valmistetta
3. Miten Clopidogrel Teva -valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Clopidogrel Teva -valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Clopidogrel Teva 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 Tevaa käytetään aikuisille estämään verihyytymien (trombien) muodostumista kovettuneissa verisuonissa (valtimoissa) eli aterotromboosia, joka saattaa aiheuttaa aterotromboottisia tapahtumia (esim. aivoinfarkti, sydänkohtaus tai kuolema).

Sinulle on määrätty Clopidogrel Teva -tabletteja estämään verihyytymiä ja pienentämään näiden vaikeiden tapahtumien riskiä, koska:

- sinulla on valtimoiden kovettumatauti (eli ateroskleroosi) ja
- sinulla on aiemmin ollut sydänkohtaus, aivoverenkiertohäiriö 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).
- sinulla on ollut aivoverenkiertohäiriön oireita, jotka ovat hävinneet lyhyen ajan kuluessa (tunnetaan myös nimellä ohimenevä aivoverenkiertohäiriö, TIA), tai lievä aivoinfarkti. Lääkärisi saattaa antaa sinulle myös asetyylilisyylihappoa, jonka käyttö aloitetaan ensimmäisen 24 tunnin sisällä.
- sydämesi syke on epäsäännöllinen, tilaa kutsutaan eteisvärinäksi, ja et voi ottaa oraalisiksi 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 Tevan ja asetyylilisyylihapon käyttö yhdistelmänä tähän tilaan. Lääkärisi tulisi määrätä Clopidogrel Tevan 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 Teva -valmistetta

### Älä ota Clopidogrel Teva -valmistetta

- jos olet allerginen klopidogreelille 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 Teva -tablettien ottamista.

### Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Clopidogrel Teva -valmistetta:

- 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 (aivoinfarkti) seitsemän edellisen päivän aikana
- jos sinulla on munuais- tai maksasairaus
- jos sinulla on ollut allergia tai olet reagoinut mille tahansa sairautesi hoitoon käytetyille lääkkeelle
- jos sinulla on joskus ollut aivoverenvuoto, joka ei johtunut tapaturmasta.

Kun saat Clopidogrel Teva -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 nuppineulan piston 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 Teva

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Jotkut muut lääkkeet voivat vaikuttaa Clopidogrel Tevan 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 verihitteen 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 mahavaivoja
- 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
- repaglidinia, lääkettä, jolla hoidetaan diabetesta
- paklitakselia, lääkettä, jolla hoidetaan syöpää
- opioideja (käytetään vaikean kivun hoitoon): keskustele lääkärin kanssa ennen kuin sinulle määrätään opioidia klopidogreelihoiton aikana
- rosuvastatiinia (käytetään kolesterolin alentamiseen).

Jos sinulla on ollut vaikeaa rintakipua (epästabiili angina pectoris tai sydänkohtaus), ohimenevä aivoverenkiertohäiriö tai lievä aivoinfarkti, 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.

### **Clopidogrel Teva ruuan ja juoman kanssa**

Clopidogrel Teva voidaan ottaa ruuan kanssa tai ilman.

### **Raskaus ja imetys**

Tämän lääkkeen ottamista ei suositella raskauden aikana.

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Jos tulet raskaaksi Clopidogrel Teva -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, 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 Teva ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn.

### **Clopidogrel Teva sisältää laktoosia**

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

### **Clopidogrel Teva sisältää natriumia**

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

## **3. Miten Clopidogrel Teva -valmistetta otetaan**

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

Suosittelun annos, myös eteisvärinäpotilaille (sydämen rytmihäiriö), on yksi 75 mg:n Clopidogrel Teva -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 tai 600 mg Clopidogrel Teva -tabletteja (yksi tai kaksi 300 mg tablettia tai 4 tai 8 kpl 75 mg tabletteja) yhdellä kertaa hoidon aloittamiseksi. Sen jälkeen suositeltu annos on yksi 75 mg:n Clopidogrel Teva -tabletti vuorokaudessa, kuten edellä neuvotaan.

Jos sinulla on ollut aivoinfarktin oireita, jotka ovat hävinneet lyhyen ajan kuluessa (tunnetaan myös nimellä ohimenevä aivoverenkiertohäiriö, TIA), tai lievä aivoinfarkti, lääkärisi saattaa antaa sinulle 300 mg Clopidogrel Teva -valmistetta (neljä 75 mg:n tablettia) yhdellä kertaa hoidon aloittamiseksi. Sen jälkeen suositeltu annos on yksi 75 mg:n Clopidogrel Teva -tabletti vuorokaudessa edellä neuvotulla tavalla asetyylisalisyylihapon kanssa 3 viikon ajan. Tämän jälkeen lääkäri määrää joko pelkkää Clopidogrel Teva -valmistetta tai pelkkää asetyylisalisyylihappoa.

Clopidogrel Tevaa käytetään niin pitkään kuin lääkäri on määrännyt.

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

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

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

Jos olet unohtanut ottaa Clopidogrel Teva -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 Teva -tablettisi tarkistamalla asian läpipainopakkaukseen painettujen viikonpäivien avulla.

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

**Älä lopeta Clopidogrel Teva -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 ihosta, ja/tai sekavuutta.
- Suun turpoamista tai iho-oireita, kuten ihottumaa, kutinaa ja rakkuloiden muodostumista ihoon. Nämä voivat olla merkkejä allergisesta reaktiosta.

### **Yleisin Clopidogrel Tevan 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 Tevan käytön aikana**

Jos saat haavan tai vaurioitat itseäsi, veren hyyttymiseen menevä aika voi hieman pitkittyä. Tämä johtuu lääkkeen vaikutustavasta, sillä se estää veren hyyttymistä. 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 häiritsevät vaikutukset:

Yleiset häiritsevät vaikutukset (enintään 1 potilaalla 10:stä):

Ripuli, vatsakipu, ruuansulatushäiriöt tai närästys.

Melko harvinaiset häiritsevät vaikutukset (enintään 1 potilaalla 100:sta):

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

Harvinaiset häiritsevät vaikutukset (enintään 1 potilaalla 1 000:sta):

Kiertohuimaus, miesten rintarauhashen suureneminen.

Hyvin harvinaiset häiritsevät vaikutukset (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, makuaistin muutokset tai puute.

Häiritsevät vaikutukset, joiden esiintymistiheys on tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintymistiheyden arviointiin):

Yliherkkyysoireet, joihin liittyy rinta- tai vatsakipua, pitkäaikaisen matalan verensokerin oireet.

Lisäksi lääkäri voi todeta muutoksia veri- ja virtsakoetulosissasi.

### **Häiritsevistä vaikutuksista ilmoittaminen**

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

## **5. Clopidogrel Teva -valmisteen 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 talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

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

### **Mitä Clopidogrel Teva sisältää**

- Vaikuttava aine on klopidogreeli. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää klopidogreelivetyysulfaattia, joka vastaa 75 mg klopidogreeliä.
- Muut aineet ovat (ks. kohta 2 ”Clopidogrel Teva sisältää laktoosia” ja ”Clopidogrel Teva sisältää natriumia”):

- tabletin ydin: laktoosimonohydraatti, mikrokiteinen selluloosa, hydroksiopropyyliselluloosa (E 463), krosopovidoni (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 Teva -tabletit on pakattu:
  - repäisemällä avattaviin perforoituihin alumiini/alumiiniläpipainopakkauksiin, jotka sisältävät 14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 tai 100x1 kalvopäällysteistä tablettia
  - perforoituihin alumiini/alumiiniläpipainopakkauksiin, jotka sisältävät 14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 tai 100x1 kalvopäällysteistä tablettia
  - polypropeenisulkimella tai lapsiturvallisella polypropeenisulkimella varustettuihin HDPE-purkkeihin, joissa on silikageelikuivausaine ja jotka sisältävät 30 tai 100 kalvopäällysteistä tablettia.
  - perforoituihin alumiini/alumiinikalenteriläpipainopakkauksiin, jotka sisältävät 28x1 kalvopäällysteistä tablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

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

### **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

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  
Tél/Tel: +32 38207373

#### **Lietuva**

UAB Teva Baltics  
Tel: +370 52660203

**България**

Тева Фарма ЕАД  
Тел: +359 24899585

**Česká republika**

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

**Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44985511

**Deutschland**

TEVA GmbH  
Tel: +49 73140208

**Eesti**

UAB Teva Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 6610801

**Ελλάδα**

Specifar A.B.E.E.  
Τηλ: +30 2118805000

**España**

Teva Pharma, S.L.U.  
Tel: +34 913873280

**France**

Teva Santé  
Tél: +33 155917800

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +44 2075407117

**Ísland**

Teva Finland Oy  
Finnland  
Sími: +358 201805900

**Italia**

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

**Κύπρος**

Specifar A.B.E.E.

**Ελλάδα**

Τηλ: +30 2118805000

**Luxembourg/Luxemburg**

TEVA GmbH  
Allemagne/Deutschland  
Tél/Tel: +49 73140208

**Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt.  
Tel: +36 12886400

**Malta**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
L-Irlanda  
Tel: +44 2075407117

**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 (Northern Ireland)**

Teva Pharmaceuticals Ireland

Tel: +44 2075407117

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK.VVVV}.**

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