

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää klopidogreelihydrobromidia vastaten 75 mg klopidogreelia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: yksi tabletti sisältää 62,16 mg laktoosimonohydraattia ja 10 mg hydrattua risiiniöljyä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

Vaaleanpunertava tai vaaleanpunainen kapselinmuotoinen kalvopäällysteinen tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”C75” ja vastakkainen puoli on sileä.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aterotromboottisten tapahtumien estäminen

Klopidogreeli on tarkoitettu:

- Aikuisille potilaille, joilla on ollut sydäninfarkti (josta on muutama vuorokausi, mutta enintään 35 vuorokautta), iskeeminen aivohalvaus (josta on 7 vuorokautta, mutta alle 6 kuukautta) tai todettu ääreisvaltimosairaus.
- Aikuisille potilaille, joilla on ollut akuutti sepelvaltimotautikohtaus:
 - Asetyylisalisyylihappoon (ASA) yhdistettynä potilaille, joilla on sepelvaltimotautikohtaus ilman ST-segmentin nousua (epästabiili angina pectoris tai non-Q-aaltoinfarkti) mukaan lukien potilaat, joille asennetaan stentti perkutaanisen sepelvaltimotoimenpiteen yhteydessä.
 - Asetyylisalisyylihappoon (ASA) yhdistettynä lääkkein hoidetuille potilaille, joilla on akuutti sydäninfarkti, johon liittyy ST-segmentin nousu ja joille soveltuu trombolyyttinen hoito.

Aterotromboottisten ja tromboembolisten tapahtumien estäminen eteisvärinässä

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

Lisätietoja ks. kohta 5.1.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

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

Potilaat, joilla on sepelvaltimotautikohtaus:

- Sepelvaltimotautikohtaus ilman ST-segmentin nousua (epästabiili angina pectoris tai non-Q-aaltointfarkti): klopidogreelihoito on aloitettava yhdellä 300 mg:n kyllästysannoksella, ja sitä on jatkettava 75 mg:n annoksella kerran vuorokaudessa (yhdessä asetyyliasisyylihapon (ASA) 75 mg – 325 mg vuorokaudessa kanssa). Koska suuriin ASA-annoksiin on liittynyt vuotoriskin suureneminen, ei yli 100 mg:n ASA-annosta suositella. Optimaalista hoidon kestoa ei ole virallisesti vahvistettu. Kliiniset tutkimukset tukevat 12 kuukauden käyttöä, ja paras hyöty saavutetaan 3 kuukauden kohdalla (ks. kohta 5.1).
- Akuutti sydäninfarkti, johon liittyy ST-segmentin nousu: klopidogreelihoito on annettava päivittäisenä 75 mg:n kerta-annoksena aloittaen 300 mg:n kyllästysannoksella yhdessä ASAn ja mahdollisen trombolyyttisen hoidon kanssa. Yli 75-vuotiaille potilaille klopidogreelihoito on aloitettava ilman kyllästysannosta. Yhdistelmähoito on aloitettava niin pian kuin mahdollista oireiden alkamisen jälkeen ja sitä on jatkettava vähintään 4 viikkoa. Yli 4 viikkoa kestäneen klopidogreelin ja ASAn yhdistelmähoiton hyötyä ei ole tutkittu tällä tutkimusasetelmalla (ks. kohta 5.1).

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

Jos annos unohtuu:

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

- **Pediatriset potilaat**
Klopidogreelia ei pitäisi käyttää lapsille, koska tehoa ei ole pystytty osoittamaan (ks. kohta 5.1).
- **Munuaisten vajaatoiminta**
Käytöstä munuaisten vajaatoimintapotilaille on rajoitetusti kokemusta (ks. kohta 4.4).
- **Maksan vajaatoiminta**
Käytöstä potilaille, joilla on kohtalainen maksan vajaatoiminta ja mahdollinen vuototaipumus, on rajoitetusti kokemusta (ks. kohta 4.4).

Antotapa

Suun kautta

Otetaan joko ruuan kanssa tai ilman ruokaa.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai 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 häirtävaikutusten riskin vuoksi verenkuvan määrittämistä ja/tai muita tarkoituksenmukaisia selvityksiä on harkittava pikaisesti, jos hoidon aikana ilmaantuu vuotoon viittaavia kliinisiä oireita (ks. kohta 4.8). Muiden antitromboottisten aineiden tavoin klopidogreelia on käytettävä varoen potilaille, joilla saattaa olla lisääntynyt vuotoriski vamman, leikkauksen tai muun sairaustilan vuoksi, tai jotka saavat asetyyliasisyylihappoa, hepariinia, glykoproteiini IIb/IIIa:n estäjiä

tai ei-steroidisia tulehduskipulääkkeitä (NSAID) mukaan lukien Cox-2:n estäjiä tai selektiivisiä serotoniinin takaisinoton estäjiä (SSRI-lääkkeet). 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 ruuansulatuskanavassa 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).

Tromboottinen trombosytopeeninen purppura (TTP)

Tromboottista trombosytopeenista 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, pitää olla erikoislääkärin hoidossa, ja klopidoogreelihoito on lopetettava.

Äskettäinen iskeeminen aivohalvaus

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

Sytokromi P450 2C19 (CYP2C19)

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

Koska klopidoogreeli metaboloituu aktiiviseksi metaboliitiksi osittain CYP2C19:n kautta, voidaan olettaa, että tämän entsyymien aktiivisuutta inhiboivien lääkkeiden käyttö alentaa klopidoogreelin 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).

Ristireaktiot tienopyridiiniiryhmässä

Potilaiden sairaushistoriasta on selvitettävä mahdollinen aiempi yliherkkyys tienopyridiineille (kuten klopidoogreelille, tiklopidiinille, prasugreelille), koska tienopyridiiniiryhmässä on ilmoitettu ristireaktiivisuutta (ks. kohta 4.8). Tienopyridiinit voivat aiheuttaa allergisia reaktioita, joiden vaikeusaste voi vaihdella lievästä vaikeaan, kuten ihottumaa, angioedeemaa tai hematologisia ristireaktioita, esim. 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

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

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

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

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

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

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

NSAIDit: Terveillä vapaaehtoisilla suoritetussa kliinisessä tutkimuksessa klopidogreelin ja naprokseenin samanaikainen käyttö lisäsi piilevää verenhukkaa ruuansulatuskanavassa. Koska interaktiotutkimuksia muiden NSAID-lääkkeiden kanssa ei ole tehty, on toistaiseksi epäselvää, liittyykö kaikkien NSAID-lääkkeiden käyttöön ruuansulatuskanavan verenvuotoriskin lisääntyminen.

Tämän vuoksi NSAID-lääkkeiden, mukaan lukien Cox-2:n estäjien, ja klopidogreelin samanaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta (ks. kohta 4.4).

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

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

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

Protonipumpun estäjät (PPI):

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

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

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

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

Ei ole todisteita siitä, että muut mahahappoja alentavat lääkevalmisteet, kuten H₂-salpaajat (lukuun ottamatta simetidiiniä, joka on CYP2C19-entsyymin inhibiittori) tai antasidit, häiritsisivät klopidogreelin trombosyyttieneston aktiivisuutta.

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

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

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

Yllä olevan spesifisen lääkevalmisteiden yhteisvaikutuksia koskevan tiedon lisäksi ei interaktiotutkimuksia klopidogreelin ja eräiden aterotromboosipotilaille yleisesti annettavien lääkevalmisteiden kesken ole tehty. Kliinisiin klopidogreelitutkimuksiin osallistuneet potilaat saivat samanaikaisesti useita lääkevalmisteita, kuten diureetteja, beetasalpaajia, ACE:n estäjiä, kalsiumsalpaajia, kolesterolilääkkeitä, sepelvaltimoita laajentavia lääkkeitä, diabeteslääkkeitä

(insuliini mukaan luettuna), epilepsialääkkeitä ja GPIIb/IIIa:n estäjiä, ilman merkkejä kliinisesti merkitsevistä haitallisista yhteisvaikutuksista.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

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

Imetys

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

Hedelmällisyys

Klopidogreelin ei ole osoitettu muuttavan hedelmällisyyttä eläintutkimuksissa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Klopidogreelilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenvedo turvallisuusprofiilista

Klopidogreelin turvallisuutta on arvioitu yli 44 000 potilaalla, jotka ovat osallistuneet kliinisiin tutkimuksiin, joissa yli 12 000 potilasta sai klopidogreelia vähintään vuoden ajan. Kaiken kaikkiaan klopidogreeli 75 mg/vrk oli verrannollinen ASA-annostasoon 325 mg/vrk CAPRIE-tutkimuksessa iästä, sukupuolesta ja rodusta riippumatta. Kliinisesti merkittävistä haittavaikutuksista, joita havaittiin CAPRIE-, CURE-, CLARITY-, COMMIT sekä 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 (klopidogreeli + ASA 4,4 % vs. lumelääke + ASA 5,3 %). Potilailla, jotka jatkoivat hoitoa viiden ohitusleikkauksen edeltäneen päivän aikana, vuotojen esiintyvyys oli klopidogreeli + ASAlla 9,6 % ja lumelääke + ASAlla 6,3 %.

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

COMMIT-tutkimuksessa vakavien muiden kuin aivoverenvuotojen ja aivoverenvuotojen kokonaismäärä oli alhainen ja samanlainen molemmissa ryhmissä.

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

Haittavaikutusluettelo taulukossa

Haittavaikutukset, jotka ilmaantuivat joko kliinisten tutkimusten aikana tai raportoitiin markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa, on esitetty alla olevassa taulukossa. Esiintymistiheyden arvioinnissa on käytetty seuraavaa luokitusta: yleinen (> 1/100, < 1/10), melko harvinainen (> 1/1 000, < 1/100), harvinainen (> 1/10 000, < 1/1 000), hyvin harvinainen (< 1/10 000), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Kunkin elinluokan haittavaikutukset on esitetty vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinluokka	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen, tuntematon*
Veri ja imukudos		Trombosytopenia, leukopenia, eosinofilia	Neutropenia mukaan lukien vaikea neutropenia	Tromboottinen trombosytopeeninen purppura (TTP) (ks. kohta 4.4), aplastinen anemia, pansytopenia, agranulosytoosi, vaikea trombosytopenia, hankinnainen A-hemofilia, granulositytopenia, anemia
Immuunijärjestelmä				Seerumitauti, anafylaksian kaltaiset reaktiot, ristireaktiivinen lääkeaineyliherkkyys tienopyridiini-ryhmässä (kuten tiklopidiini, prasugreeli) (ks. kohta 4.4)*
Psyykkiset häiriöt				Harhat, sekavuus
Hermosto		Kallonsisäiset verenvuodot (osa raportoitu kuolemaan johtaneina), päänsärky, tuntohäiriöt, heitehuimaus		Makuaistin häiriöt

Elinluokka	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen, tuntematon*
Silmät		Silmän verenvuoto (sidekalvo, silmänsisäinen, verkkokalvo)		
Kuulo ja tasapainoelin			Kiertohuimaus	
Verisuonisto	Verenpurkauma			Vaikea verenvuoto, leikkaushaavan verenvuoto, vaskuliitti, hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Nenäveren- vuoto			Hengitysteiden verenvuoto (veriyskä, keuhkojen verenvuoto), bronkospasmi, interstitiellinen pneumoniitti, eosinofiilinen pneumonia
Ruuansulatus- elimistö	Maha- suolikanavan verenvuoto, ripuli, vatsakipu, ruuansulatus- häiriö	Mahahaava ja pohjukaissuoli- haava, gastriitti, oksentelu, pahoinvointi, ummetus, ilmavaivat	Vatsakalvon- takainen verenvuoto	Maha-suolikanavan ja vatsakalvontakainen verenvuoto kuolemaan johtavana, haimatulehdus, paksusuolentulehdus (mukaan lukien haavainen tai lymfosyyttinen koliitti), stomatiitti
Maksa ja sappi				Akuutti maksan vajaatoiminta, hepatiitti, poikkeavat arvot maksan toimintakokeissa
Iho ja ihonalainen kudos	Mustelmat	Ihottuma, kutina, ihon verenvuoto (purppura)		Rakkulainen dermatiitti (toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens- Johnsonin oireyhtymä, erythema multiforme), angioedeema, lääkeai- neen aiheuttama yliherkkysoireyhtymä, lääkeaineeseen liittyvä eosinofiilinen ihottuma systeemioireineen (DRESS), punoittava tai hilseilevä ihottuma, nokkosrokko, ihottuma, punajäkälä
Luusto, lihakset ja sidekudos				Luuston ja lihasten verenvuodot (verta nivelissä), artriitti, nivelkivut, lihaskivut
Munuaiset ja virtsatiet		Verivirtsaisuus		Glomerulonefriitti, veren kreatiniinin nousu

Elinluokka	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen, tuntematon*
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 lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon 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: aggregaation estäjät lukuun ottamatta hepariinia, ATC-koodi: B01AC04

Vaikutusmekanismi

Klopidoogreeli on aiholiolääke, jonka yksi metaboliitti estää verihiutaleiden aggregaatiota. Klopidoogreelin pitää metaboloitua CYP450-entsyymien välityksellä, jotta verihiutaleiden aggregaatiota estävä aktiivinen metaboliitti muodostuu. Tämä klopidoogreelin aktiivinen metaboliitti estää selektiivisesti adenosinidifosfaatin (ADP) sitoutumisen verihiutaleiden P2Y₁₂-reseptoreihin ja tätä seuraavan ADP-välitteisen glykoproteiini GPIIb/IIIa -kompleksin aktivoitumisen, jolloin verihiutaleiden aggregaatio estyy. Pysyvästä sitoutumisesta johtuen vaikutus säilyy altistuneiden verihiutaleiden kohdalla elinkaaren loppuun (noin 7–10 vuorokautta) ja verihiutaleiden toiminta normalisoituu uusien verihiutaleiden muodostuessa. Myös muiden agonistien kuin ADP:n indusoima verihiutaleiden aggregaatio estyy, koska vapautuneen ADP:n aiheuttama verihiutaleiden aktivaation lisääntyminen estyy.

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

Farmakodynaamiset vaikutukset

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

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

Kliininen teho ja turvallisuus

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

Äskettäinen sydäninfarkti, aivohalvaus tai todettu perifeerinen valtimosairaus

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

Klopidogreeli vähensi merkittävästi uusien iskeemisten tapahtumien esiintyvyyttä verrattuna asetyylisalisyylihappoon (sydäninfarktin, iskeemisen aivohalvauksen ja verisuoniperäisen kuoleman yhdistetty päätapahtuma). "Intention-to-treat" -analyysissä klopidogreelia saaneilla esiintyi 939 tapahtumaa ja ASAa saaneilla 1 020 tapahtumaa, (suhteellisen riskin pieneneminen (RRR) 8,7 %, [95 % CI: 0,2 - 16,4]; $p = 0,045$) joka vastaa sitä, että jokaista 1 000:ttä kahden vuoden ajan hoidettua potilasta kohti klopidogreelillä 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 ASA:n (6,0 %) välillä.

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

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

Sepelvaltimotautikohtaus

CURE-tutkimuksessa oli 12 562 potilasta, joilla oli akuutti sepelvaltimotautikohtaus ilman ST-segmentin nousua (epästabiili angina pectoris tai non-Q-aaltoinfarkti) ja jotka olivat tulleet hoitoon 24 tunnin kuluessa siitä, kun rintakivut tai iskemiaan viittaavat oireet viimeksi alkoivat. Potilailla tuli olla joko uuteen iskemiaan sopivia EKG-muutoksia tai sydänentsyymiarvojen nousua tai I- tai T-troponiiniarvo ainakin kaksinkertainen normaalin ylärajaan nähden. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko klopidogreelia (300 mg:n kyllästysannos, jonka jälkeen 75 mg/vrk, N=6259) tai lumelääkettä (N=6303), joita kumpaakin annettiin samanaikaisesti ASA:n (75–325 mg kerran vuorokaudessa) ja muiden asiaankuuluvien hoitojen kanssa. Potilaita hoidettiin enintään vuoden ajan. CURE-tutkimuksessa 823 (6,6 %) potilasta saivat samanaikaista GPIIb/IIIa:n estäjälääkitystä. 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 suhteellisen riskin pieneneminen konservatiivisesti hoidetuilla potilailla, 29 %:n, kun heille tehtiin pallolaajennus stenttauksen kera (PTCA) tai ilman sitä, ja 10 %:n silloin, kun heille tehtiin ohitusleikkaus (CABG)). Uudet sydän- ja verisuonitautitapahtumat (ensisijainen päätetapahtuma) estyivät ja suhteellisen riskin väheneminen oli 22 % (CI: 8,6, 33,4), 32 % (CI: 12,8, 46,4), 4 % (CI: -26,9, 26,7), 6 % (CI: -33,5, 34,3) ja 14 % (CI: -31,6, 44,2), tutkimuksen vaiheissa 0–1, 1–3, 3–6, 6–9 ja 9–12 kuukautta. Siten ei klopidogreeli + ASA -ryhmässä tapahtunut enää hyödyn lisääntymistä kolmen kuukauden hoidon jälkeen, mutta verenvuotoriski säilyi (ks. kohta 4.4).

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

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

Tulokset, jotka saatiin erilaisissa potilasryhmissä (esim. epästabili angina pectoris tai non-Q-aaltointfarkti, riskitaso pieni – suuri, diabetes, revaskularisaation tarve, ikä, sukupuoli jne.), olivat yhteneväiset ensisijaisen analyysin tulosten kanssa. Erityisesti post-hoc-analyysi niistä 2 172 potilaasta (17 % koko CURE-tutkimukseen osallistuneesta ryhmästä), joille asennettiin stentti (Stent-CURE) osoitti, että klopidogreeli vähensi ensisijaisten päätetapahtumien yhdistelmän (sydän- ja verisuonitautiperäinen kuolema, sydäninfarkti, aivohalvaus) ilmaantuvuutta merkitsevästi 26,2 % (RRR) lumelääkkeeseen verrattuna. Klopidogreeli vähensi myös vaihtoehtoisen ensisijaisten päätetapahtumien yhdistelmän (sydän- ja verisuonitautiperäinen kuolema, sydäninfarkti, aivohalvaus tai refraktaarinen iskemia) ilmaantuvuutta merkitsevästi (RRR 23,9 %). Klopidogreeliin ei todettu liittyvän erityisiä turvallisuusongelmia tässä potilasryhmässä. Siten tämän alaryhmäanalyysin tulokset ovat yhteneväiset koko tutkimuksen tulosten kanssa.

Klopidogreelin yhteydessä todetut edut eivät olleet riippuvaisia muista lyhyt- tai pitkäaikaisista kardiovaskulaarihoidoista (kuten hepariini/LMWH, GPIIb/IIIa:n estäjät, hyperlipidemiaaläkevalmisteet, beetasalpaajat ja ACE:n estäjät). Klopidogreelin tehokkuus havaittiin ASA-annoksesta (75–325 mg kerran vuorokaudessa) riippumatta.

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

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

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

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

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

Eteisvärinä

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

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

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

ACTIVE -ohjelmassa satunnaistetuilla potilailla oli dokumentoitu eteisvärinä toisin sanoen heillä oli joko pysyvä eteisvärinä tai oli ollut vähintään kaksi eteisvärinäjaksoa viimeisten kuuden kuukauden aikana ja heillä oli vähintään yksi seuraavista riskitekijöistä: ikä ≥ 75 vuotta tai 55-74 vuotta ja joko lääkehoitoa vaativa diabetes tai dokumentoitu aiempi sydäninfarkti tai dokumentoitu koronaarisuonten sairaus; hoitoa vaatinut verenpainetauti; aiempi aivohalvaus, ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA) tai keskushermoston ulkopuolinen systeeminen tukos; vasemman kammion vajaatoiminta, jossa vasemman kammion ejektiofraktio < 45 %; tai dokumentoitu perifeerinen verisuonisairaus. CHADS₂ keskiarvo oli 2,0 (vaihteluväli 0-6).

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

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

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

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

Pediatriset potilaat

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

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

CLARINET- ja PICOLO-tutkimukset tehtiin klopidogreeliliuosta käyttäen. Aikuisille tehdyssä tutkimuksessa, jossa selvitettiin liuoksen biologista hyötyosuutta suhteessa tablettiin, (tehottoman) päämetaboliitin imeytymisen klopidogreeliliuoksesta verenkiertoon oli samansuuruista, mutta hieman nopeampaa kuin myyntiuvan 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 erityyviin klopidogreelin metaboliitteihin.

Jakautuminen

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

Biotransformaatio Klopidogreeli metaboloituu pääasiassa maksassa. Klopidogreeli metaboloituu *in vitro* ja *in vivo* kahta päämetaboliareittiä: toinen välittyy esteraasien toimesta, ja se johtaa hydrolyysiin ja klopidogreelin inaktiiviseksi 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. *In vitro* tämä metaboliareitti välittyy CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 ja CYP2B6 kautta. Tämä aktiivinen tiolimetaboliitti, joka on eristetty *in vitro*, sitoutuu nopeasti ja palautumattomasti verihiutaleiden reseptoreihin ja siten inhiboi verihiutaleiden aggregaatiota.

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

Eliminaatio

Ihmiselle suun kautta annetusta ¹⁴C-merkitystä klopidogreelistä noin 50 % erittyi virtsaan ja noin 46 % ulosteeseen lääkkeen ottamista seuraavien 120 tunnin kuluessa. Suun kautta tapahtuvan 75 mg:n kertaannoksen 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* verihiutaleiden aggregaatiotutkimuksissa, eroaa CYP2C19 genotyypin mukaan.

CYP2C19*1-alleeli vastaa täysin toimivaa metaboliaa kun taas CYP2C19*2 ja CYP2C*3-alleelit eivät ole toimivia. CYP2C19*2 ja CYP2C19*3-alleelit selittävät pääosan alentuneen metabolian alleeleista valkoihoisilla (85 %) ja aasialaisilla (99 %) heikoilla metaboloijilla. Muita harvinaisempia alleeleja, jotka ovat yhteydessä puuttuvaan tai alentuneeseen metaboliaan ovat CYP2C19*4, *5, *6, *7, ja *8. Potilas, joka on heikosti metaboloiva, kantaa kahta edellä mainittua puuttuvan metabolian alleelia. Julkaisujen mukaan genotyypiltään heikosti CYP2C19-entsyymillä metaboloivia on noin 2 % valkoihoisista, 4 % tummaihoisista ja 14 % kiinalaisista. Saatavilla on testejä potilaan CYP2C19-genotyypin määrittämiseksi.

Ristikkäistutkimuksessa 40 terveelle vapaaehtoiselle, joista 10 kuului aina yhteen neljästä CYP2C19-metaboloijaryhmästä (ultranopea, vahva, keskivahva ja heikko), arvioitiin farmakokinetiikkaa ja verihiutaleiden 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 verihiutaleiden 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 verihiutaleiden 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 % verihiutaleiden 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 prospektiivisissä, satunnaistetuissa, kontrolloiduissa tutkimuksissa. Kuitenkin tätä vaikutusta klopidogreelia saaviin potilaisiin, joiden genotyyppi on ollut tiedossa, on tutkittu useissa

retrospektiivisissä analyyseissä: CURE (n=2721), CHARISMA (n=2428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1477) ja ACTIVE-A (n=601) sekä myös lukuisissa julkaistuissa kohorttitutkimuksissa.

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

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

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

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

Erityisryhmät

Klopidogreelin aktiivisen metaboliitin farmakokinetiikkaa ei tunneta erityisryhmillä.

Munuaisten vajaatoiminta

Toistuvien 75 mg:n klopidogreelivuorokausiannosten jälkeen potilailla, joilla oli vaikea munuaissairaus (kreatiniinipuhdistuma 5–15 ml/min), ADP:n aiheuttaman verihitaleiden aggregaation esto oli vähäisempää (25 %) kuin mitä terveillä koehenkilöillä havaittiin, mutta vuotoaika piteni yhtä paljon kuin sellaisilla terveillä koehenkilöillä, jotka saivat 75 mg klopidogreeliä päivässä. Lisäksi kliininen siedettävyyttä oli hyvä kaikilla potilailla.

Maksan vajaatoiminta

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

Rotu

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Rotalla ja paviaanilla tehdyissä ei-kliinisissä tutkimuksissa yleisimmät vaikutukset olivat maksamuutokset. Näitä ilmeni annostasoilla, joissa altistus oli vähintään 25-kertainen verrattuna kliiniseen 75 mg:n vuorokausiannokseen ihmisillä, johtuen maksametaboliaan osallistuviin entsyymeihin kohdistuvasta vaikutuksesta. Terapeuttisten klopidogreeliannosten ei ole havaittu vaikuttavan ihmisen maksametaboliaan osallistuviin entsyymeihin. Hyvin suurilla klopidogreeliannoksilla kuvattiin rotalla ja paviaanilla huonoa gastrointestinaalista siedettävyyttä (gastriittia, mahaeroosiota ja/tai oksentelua).

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

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Laktoosimonohydraatti
Selluloosa, mikrokiteinen
Hydroksipropyyliselluloosa (E 463)
Krospondoni (tyyppi A)
Risiniöljy, hydrattu
Natriumlauryylisulfaatti

Kalvopäällyste

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

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

24 kuukautta

HDPE-purkkeihin pakatun valmisteen kemialliseksi ja fysikaaliseksi käytönaikaiseksi säilyvyydeksi on osoitettu:

- 30 tabletin purkki: 30 vuorokautta
- 100 tabletin purkki: 100 vuorokautta

Mahdollisesti jäljellä olevat tabletit on tämän ajan jälkeen hävitettävä.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Repäisemällä avattava perforoitu alumiini-alumiinikerta-annosläpipainopakkaus, perforoitu alumiini-alumiinikerta-annosläpipainopakkaus 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.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/10/649/001-016

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

16.06.2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

<PP kuukausi VVVV>

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

LIITE II

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

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

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

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Alankomaat

TEVA Santé SA
Rue Bellocier
89107 Sens
Ranska

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Lääkemääräystä edellyttävä lääkevalmiste

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

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

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

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Ei sovelleta.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Repäisemällä avattavien läpipainopakkausten KARTONKINEN ULKOKOTELO (14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 tai 100x1 kalvopäällysteistä tablettia)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg kalvopäällysteiset tabletit
klopidogreeli

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää klopidogreelihydrobromidia vastaten 75 mg klopidogreelia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös laktoosia ja hydrattua risiiniöljyä. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

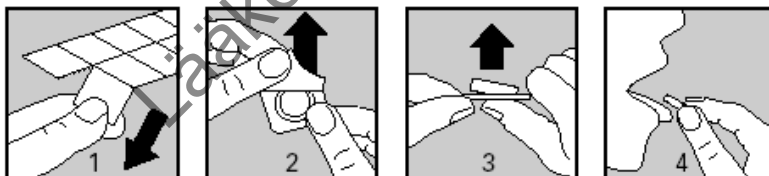
4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

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)

Suun kautta.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.



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

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Clpidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg kalvopäällysteiset tabletit
klopidogreeli

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Teva Pharma B.V.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Läpipainopakkausten KARTONKINEN ULKOKOTELO (14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 tai 100x1 kalvopäällysteistä tablettia)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg kalvopäällysteiset tabletit
klopidogreeli

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää klopidogreelihydrobromidia vastaten 75 mg klopidogreelia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös laktoosia ja hydrattua risiiniöljyä. 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)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg kalvopäällysteiset tabletit
klopidogreeli

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Teva Pharma B.V.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Purkin KARTONKINEN ULKOKOTELO (30 tai 100 kalvopäällysteistä tablettia)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg kalvopäällysteiset tabletit
klopidogreeli

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää klopidogreelihydrobromidia vastaten 75 mg klopidogreelia .

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös laktoosia ja hydrattua risiiniöljyä. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 kalvopäällysteistä tablettia
100 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**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

30 tabletin HDPE-purkki:
Hävitä 30 päivän kuluttua ensimmäisestä avaamisesta.

100 tabletin HDPE-purkki:
Hävitä 100 päivän kuluttua ensimmäisestä avaamisesta.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg kalvopäällysteiset tabletit
klopidogreeli
suun kautta

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

30 tabletin HDPE-purkki:
Hävitä 30 päivän kuluttua ensimmäisestä avaamisesta.

100 tabletin HDPE-purkki:
Hävitä 100 päivän kuluttua ensimmäisestä avaamisesta.

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

30 kalvopäällysteistä tablettia
100 kalvopäällysteistä tablettia

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg kalvopäällysteiset tabletit klopidogreeli

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

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

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

1. Mitä Clopidogrel Teva Pharma B.V. on ja mihin sitä käytetään

Clopidogrel Teva Pharma B.V. sisältää klopidogreeliä ja kuuluu trombosyyttiaggregaation estäjiksi kutsuttujen lääkeaineiden ryhmään. Se vaikuttaa estämällä tietynlaisia veren aineosia (verihytaleita) tarttumasta toisiinsa ja estää siten verihyytymien muodostumista. Verihyytymät saattaisivat estää verenvirtauksen tärkeisiin elimistön osiin, kuten sydämeen tai aivoihin.

Jos sairastat valtimoiden kovettumatauti (ateroskleroosia), siihen liittyy suurentunut riski verihyytymien muodostumiseen verisuoniin. Aikuisilla Clopidogrel Teva Pharma B.V. vähentää verihyytymien muodostumisen riskiä, mikä puolestaan vähentää vakavien sairauksien, kuten sydänkohtausten ja aivohalvausten, ilmaantumisen vaaraa.

Sinulle on määrätty Clopidogrel Teva Pharma B.V. -tabletteja koska:

- sinulla on valtimoiden kovettumatauti ja sinulla on äskettäin ollut sydänkohtaus, aivohalvaus tai sairastat ääreisvaltimosairaudeksi kutsuttua sairautta (verisuonisairaus muissa kuin aivojen ja sydämen verisuonissa)
- sinulla on epävakaaksi angina pectorikseksi kutsuttua vaikea-asteista rintakipua tai sydänkohtaus. Lääkäri on saattanut asettaa tukkeutuneeseen tai ahtautuneeseen suoneen stentiksi kutsutun laitteen, jotta suoni pysyy avoimena ja verenvirtaus palautuu ennalleen. Lääkäri saattaa myös määrätä sinulle hoidoksi asetyylisalisyylihappoa (kivun lievitykseen ja kuumeen alentamiseen sekä veren hyytymisen estämiseen käytettävä aine).
- sydämesi syke on epäsäännöllinen, tilaa kutsutaan eteisvärinäksi, ja et voi ottaa oraaliseksi antikoagulantteiksi kutsuttuja lääkkeitä (K-vitamiinin antagonistteja), jotka estävät uusien verihyytymien muodostumista ja vanhojen verihyytymien kasvua. Sinulle tulee kertoa, että oraaliset antikoagulantit ovat tehokkaampia kuin asetyylisalisyylihappo tai Clopidogrel Teva Pharma B.V. -tablettien ja asetyylisalisyylihapon käyttö yhdistelmänä tähän tilaan. Lääkärisi tulisi määrätä Clopidogrel Teva Pharma B.V. -tablettien ja asetyylisalisyylihapon yhdistelmää, jos et voi käyttää oraalisia antikoagulantteja ja sinulla ei ole vakavan verenvuoron riskiä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Clopidogrel Teva Pharma B.V. -tabletteja

Älä ota Clopidogrel Teva Pharma B.V. -tabletteja

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

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

Varoitukset ja varotoimet

Kerro lääkärille ennen tämän lääkkeen käyttöä:

- jos olet riskialtis verenvuodolle, kuten seuraavissa tapauksissa:
 - jos olet äskettäin saanut vakavan vamman
 - jos olet äskettäin ollut leikkauksessa tai olet menossa leikkaukseen (koskee myös hammasleikkausta)
 - jos sinulla on verisairaus, joka altistaa sinut sisäisille verenvuodoille
 - jos sinulla on sairaus, jonka vuoksi sisäiset verenvuodot ovat todennäköisempiä (esim. mahahaava tai haava silmän sisällä)
- jos sinulla on ollut aivovaltimotukos (iskeeminen aivohalvaus) seitsemän edellisen päivän aikana
- jos sinulla on munuais- tai maksasairaus
- jos sinulla on ollut allergia tai olet reagoinut mille tahansa sairautesi hoitoon käytetylle lääkkeelle.

Kun saat Clopidogrel Teva Pharma B.V. -hoitoa:

- Kerro lääkärille, jos sinulle suunnitellaan leikkausta (hammasleikkaus mukaan lukien).
- Kerro lääkärille myös heti, jos sinulle kehittyy sairaus (jota kutsutaan tromboottiseksi trombosytopeeniseksi purppuraksi), johon liittyy käyttäytymisen muutoksia, päänsärkyä, koomaa, näköhäiriöitä, kouristuskohtauksia, munuaisten vajaatoimintaa, kuumetta, voimakasta väsymystä, heikkoutta tai mahan, suoliston tai ihon verenvuotoa (kuten pieniä punaisia pisteitä iholla tai laajoja mustelmia) (ks. kohta '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 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 Pharma B.V.

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

Kerro lääkärille jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt seuraavia lääkkeitä:

- suun kautta otettavia antikoagulantteja (suun kautta otettavia veren hyytymistä estäviä lääkkeitä), kuten varfariinia. Näiden käyttöä Clopidogrel Teva Pharma B.V. -tablettien kanssa ei suositella
- glykoproteiini IIb/IIIa:n estäjiä (veren hyytymistä estäviä lääkkeitä), esim. absiksimabia, eptifibatidia tai tirofibaania
- hepariinia (veren hyytymistä estävä lääke)
- verihyytymien liuottamiseen käytettäviä lääkkeitä (esim. alteplaasia ja streptokinaasia)

- ei-steroidisia tulehduskipulääkkeitä (nivelten ja lihasten kivuliaiden tulehdustilojen hoitoon), esim. ibuprofeenia, diklofenaakkia ja meloksikaamia.
- omepratsolia, esomepratsolia tai simetidiiniä, lääkkeitä, joilla hoidetaan vatsavaivoja,
- flukonatsolia, vorikonatsolia, siprofloksasiinia tai kloramfenikolia bakteeri- ja sieni-infektioiden hoitoon
- karbamatsepiinia tai okskarbatsepiinia tiettyjen epilepsiamuotojen hoitoon
- tiklopidiinia verihiutaleiden toiminnan estoon.
- selektiivistä serotoniinin takaisinoton estäjää (ryhmään kuuluvat mm. fluoksetiini ja fluvoksamiini), lääkettä, jolla yleensä hoidetaan masennusta
- moklobemidiä, lääkettä, jolla hoidetaan masennusta.

Näiden lääkkeiden käyttö yhdessä Clopidogrel Teva Pharma B.V. -tablettien kanssa voi johtaa suurentuneeseen vuotorisktiin.

Jos sinulla on ollut voimakasta rintakipua (epästabiili angina pectoris tai sydänkohtaus), sinulle voidaan määrätä klopidogreeliä yhdessä asetyylisalisyylihapon kanssa. Asetyylisalisyylihappo on lääkeaine, jota käytetään kivun lievitykseen ja kuumeen alentamiseen. Asetyylisalisyylihapon satunnainen käyttö (enintään 1000 mg 24 tunnin jakson aikana) ei yleensä aiheuta ongelmia, mutta pitkäaikaiskäytöstä muussa tilanteessa on keskusteltava lääkärin kanssa.

Clopidogrel Teva Pharma B.V. ruuan ja juoman kanssa

Voit ottaa Clopidogrel Teva Pharma B.V. -tabletit ruuan kanssa aterian yhteydessä tai tyhjiin mahaan.

Raskaus ja imetys

Tämän lääkkeen käyttö raskauden aikana ei ole suositeltavaa.

Jos olet raskaana tai epäilet olevasi raskaana, kerro siitä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle ennen kuin otat Clopidogrel Teva Pharma B.V. -tabletteja. Jos tulet raskaaksi Clopidogrel Teva Pharma B.V. -tablettien käytön aikana, ota heti yhteyttä lääkäriin, koska klopidogreelin käyttöä raskauden aikana ei suositella.

Et saa imettää, kun otat tätä lääkettä.

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

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

Ajaminen ja koneiden käyttö

Clopidogrel Teva Pharma B.V. ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn.

Clopidogrel Teva Pharma B.V. sisältää laktoosia

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

Clopidogrel Teva Pharma B.V. sisältää kovetettua risiiniöljyä.

Se saattaa aiheuttaa vatsavaivoja ja ripulia.

3. Miten Clopidogrel Teva Pharma B.V. -tabletteja käytetään

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

Suositusannos on yksi 75 mg:n tabletti vuorokaudessa. Tabletti niellään veden tai muun nesteen kanssa. Pyri ottamaan lääkkeesi säännöllisesti samaan aikaan joka päivä. Voit ottaa tabletit ruoan kanssa aterian yhteydessä tai tyhjiin mahaan.

Jos sinulla on esiintynyt vaikea-asteista rintakipua (epävakaata angina pectoris tai sydänkohtaus), lääkäri saattaa määrätä sinulle kerran hoidon alussa Clopidogrel Teva Pharma B.V. -kerta-annoksen 300 mg. Tämän jälkeen tavanomainen annos on yksi 75 mg:n Clopidogrel Teva Pharma B.V. -tabletti päivässä.

Sinun on jatkettava Clopidogrel Teva Pharma B.V. -hoitoa niin pitkään kuin lääkäri on määrännyt.

Jos otat enemmän Clopidogrel Teva Pharma B.V. -tabletteja kuin sinun pitäisi

Jos sinä olet (tai joku muu on) niellyt monta tablettia samalla kertaa tai jos epäilet, että lapsi on niellyt tabletteja, ota heti yhteyttä lähimmän sairaalan päivystyspoliklinikalle tai lääkäriin. Yliannostus suurentaa todennäköisesti verenvuotojen vaaraa. Ota tämä pakkausseloste, jäljellä olevat tabletit ja pakkaus mukaasi sairaalaan tai lääkäriin, jotta voidaan nähdä, mitä tabletteja on otettu.

Jos unohtat ottaa Clopidogrel Teva Pharma B.V. -tabletteja

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

Jos olet unohtanut ottaa Clopidogrel Teva Pharma B.V. -annoksen ja tavallisesta lääkkeenottoajastasi on kulunut yli 12 tuntia, jätä unohtunut annos ottamatta ja ota seuraava tabletti tavalliseen aikaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtuneen tabletin.

Jos lopetat Clopidogrel Teva Pharma B.V. -tablettien käytön

Älä lopeta Clopidogrel Teva Pharma B.V. -hoitoa keskustelematta asiasta ensin lääkärin kanssa.

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.

Osa haittavaikutuksista saattaa olla vakavia. Jos sinulla on jokin seuraavista oireista, ota heti yhteyttä lääkäriin:

- Kuumetta, infektiota viittaavia oireita (esim. kurkkukipua), ihon kalpeutta tai voimakasta väsymystä. Nämä saattavat johtua tiettyjen verisolujen määrän vähenemisestä.
- Käyttäytymisen muutoksia, päänsärkyä, kooma, näköhäiriöitä, kouristuskohtauksia, munuaisten toimintahäiriöitä, kuumetta, voimakasta väsymystä, heikkoutta tai mahan, suoliston tai ihon verenvuotoa (esim. pieniä punaisia pilkkuja ihossa tai laajoja mustelmia). Tämä voi olla merkki siitä, että sinulla on tromboottiseksi trombosytopeniseksi purppuraksi kutsuttu vakava sairaus (harvinainen veren hyytymisjärjestelmän häiriö, joka aiheuttaa useita verihyytymiä eri puolille elimistöä).
- Maksan toimintahäiriöiden merkkejä, kuten ihon ja silmien valkuaisten keltaisuutta (ikterusta) riippumatta siitä, liittyykö niihin ihonalaisia verenvuotoja, jotka ilmenevät punaisina pisteinä ihossa, ja/tai sekavuutta (ks. kohta 2 ”Varoitukset ja varotoimet”).
- Suun turpoamista tai ihon häiriöitä, kuten ihottumaa, kutinaa ja rakkuloiden muodostumista ihoon. Nämä voivat olla merkkejä allergisesta reaktiosta.

Verenvuoto

Clopidogreelia sisältävien valmisteiden käytön yhteydessä yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia (1–10 potilaalla 100:sta) ovat olleet verenvuodot. Verenvuoto saattaa esiintyä mahan tai suoliston verenvuotoina, mustelmina, verenpurkauksina (epätavallista verenvuotoa tai mustelmia ihon alla), nenäverenvuotoina tai veren esiintymisenä virtsassa. Pienessä osassa tapauksista on myös raportoitu verenvuodon esiintyneen silmässä, pään sisällä, vatsassa, keuhkoissa tai nivelissä.

Jos sinulle tulee haava tai vamma, verenvuodon tyrehtyminen saattaa kestää hieman tavanomaista pidempään. Tämä johtuu lääkkeen vaikutustavasta. Sinun ei tarvitse huolestua pienistä haavoista ja

vammoista (esim. parranajoon liittyvistä haavoista). Jos olet kuitenkin epävarma tai verenvuoto kehittyy vakavaksi tai sinulle ilmaantuu odottamatonta verenvuotoa jostakin poikkeuksellisesta elimistön osasta, ota heti yhteyttä lääkäriin (ks. kohta 2 ”Varoitukset ja varotoimet”).

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu.

Yleiset haittavaikutukset (ilmaantuu 1–10 potilaalle 100:stä):

- mustelmat, hematooma (epätavallinen verenvuoto ihon alla), nenäverenvuoto, mahan tai suoliston verenvuoto, pistoskohdan haavan verenvuodon voimistuminen
- ripuli, vatsakipu, ruoansulatushäiriöt tai närästys.

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

- päänsärky ja huimaus
- verenvuodon pitkittyminen, päänsisäinen verenvuoto, silmän verenvuoto, veren esiintyminen virtsassa ja/tai purppura (punaiset pilkut ihosta, jotka aiheutuvat ihonalaisesta verenvuodosta)
- ihottuma, kutina ja kosketusaistin poikkeavuudet
- mahan ja ohutsuolen haavaumat, pahoinvointi, oksentelu, ummetus, ilmavaivat ja mahatulehdus, josta seuraa oksentelua, ruokahaluttomuutta ja epämiellyttävä olo ruokailun jälkeen
- verihitalemäärän väheneminen, mikä lisää verenvuotojen ja mustelmien esiintymisen todennäköisyyttä
- verenkuvan häiriöt, kuten veren valkosolumäärän väheneminen, jolloin infektioiden ilmaantuminen on todennäköisempää.

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

- tiettyjen veren valkosolujen määrän väheneminen, mikä suurentaa infektioiden vaaraa (neutropenia)
- kiertohuimaus eli vertigo (huimaus, johon liittyy pyörimisen tunne)
- vatsansisäinen verenvuoto.

Hyvin harvinaiset haittavaikutukset (ilmaantuu harvemmin kuin 1 potilaalle 10 000:stä):

- vakava tila, jota kutsutaan tromboottiseksi trombosytopeniseksi purppuraksi (harvainen veren hyytymisjärjestelmän häiriö, joka aiheuttaa useiden verihyytymien muodostumisen eri puolille elimistöä). Oireita saattavat olla käyttäytymisen muutokset, päänsärky, kooma, näköhäiriöt, kouristukset, munuaisten toimintahäiriö, kuume, voimakas väsymys, heikkous tai mahan, suoliston tai ihon verenvuoto (esim. pieniä punaisia pilkkuja ihosta tai laajoja mustelmia)
- vaikea-asteinen tiettyjen verisolujen määrän väheneminen, mikä johtaa suurentuneeseen verenvuotojen ja mustelmien riskiin, suurentuneeseen infektioriskiin, ihon kalpeuteen ja voimakkaaseen väsymykseen
- yleistyneet allergiset reaktiot (esimerkiksi kaikkialla kehossa tuntuva lämmön tunne, johon liittyy äkillinen epämiellyttävä olo pyörtymiseen asti), hengitysvaikeudet, suun turpoaminen tai tulehdus, ihon allergiat, rakkulat iholla
- sekavuus tai aistiharhat
- makuaistin häiriöt
- kipeä suu (stomatiitti)
- verisuonitulehdus, verenpaineen aleneminen
- ihon ja silmän valkuaisten keltaisuus (ikterus)
- verenvuoto keuhkoissa, kurkussa, mahassa tai suolistossa, vatsassa tai nivelissä
- leikkaushaavan verenvuoto tai muut vakavat verenvuodot
- vaikea vatsakipu, johon saattaa liittyä selkäkipua, nivel- ja lihaskipu
- ripuli
- kuume
- veressä tai virtsassa olevien tiettyjen aineiden pitoisuuksien muutokset. Tämä voidaan havaita verikokeiden tai virtsanäytteen avulla.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

5. CLOPIDOGREL TEVA PHARMA B.V. -TABLETTIEN SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

30 tabletin HDPE-purkit:

Hävitä mahdollisesti jäljellä olevat tabletit 30 päivän kuluttua purkin ensimmäisestä avaamisesta.

100 tabletin HDPE-purkit:

Hävitä mahdollisesti jäljellä olevat tabletit 100 päivän kuluttua purkin ensimmäisestä avaamisesta.

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Clopidogrel Teva Pharma B.V. sisältää

- Vaikuttava aine on klopidogreeli. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 75 mg klopidogreeliä.
- Muut aineet tabletin ytimessä ovat (ks. kohta 2 ” Clopidogrel Teva Pharma B.V. sisältää laktoosia” ja ” Clopidogrel Teva Pharma B.V. sisältää kovetettua risiiniöljyä”) laktoosimonohydraatti, mikrokiteinen selluloosa, hydroksipropyyliselluloosa (E 463), krospovidoni (tyyppi A), hydrattu risiiniöljy ja natriumlauryylisulfaatti, ja kalvopäällysteessä ovat laktoosimonohydraatti, hypromelloosi (E 464), titaanidioksidi (E 171), makrogoli 4000, punainen rautaoksidi (E 172), keltainen rautaoksidi (E 172), indigokarmiinalumiinilakka (E 132).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

- Kalvopäällysteiset tabletit ovat vaaleanpunertavia tai vaaleanpunaisia kalvopäällysteisiä kapselinmuotoisia tabletteja. Tabletin toiselle puolelle on kaiverrettu ”C75”. Tabletin vastakkainen puoli on sileä.
- Clopidogrel Teva Pharma B.V. -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 tai polypropeenisulkimella tai lapsiturvallisella polypropeenisulkimella varustettuihin HDPE-purkkeihin, joissa on silikageelikuivausaine ja jotka sisältävät 30 tai 100 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 Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Alankomaat

Valmistaja:

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

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5,
2031 GA Haarlem,
Alankomaat

TEVA Santé SA
Rue Bellocier
89107 Sens
Ranska

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien Teva Pharma Belgium N.V./S.A. Tel/Tél: +32 3 820 73 73	Lietuva UAB "Sicor Biotech" Tel: +370 5 266 02 03
България Тева Фармасютикълс България ЕООД Тел: +359 2 489 95 82	Luxembourg/Luxemburg ratiopharm GmbH Allemagne/Deutschland Tél/Tel: +49 731 402 02
Česká republika Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o. Tel: +420 251 007 111	Magyarország Teva Gyógyszergyár Zrt Tel.: +36 1 288 64 00
Danmark Teva Denmark A/S Tlf: +45 44 98 55 11	Malta Teva Pharmaceuticals Ireland L-Irlanda Tel: +353 51 321740
Deutschland ratiopharm GmbH Tel: +49 731 402 02	Nederland Teva Nederland B.V. Tel: +31 (0) 800 0228400
Eesti Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech Eesti filiaal	Norge Teva Norway AS Tlf: +47 66 77 55 90

Tel: +372 661 0801	
Ελλάδα Teva Ελλάς A.E. Τηλ: +30 210 72 79 099	Österreich ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH Tel: +43 1 97007-0
España Teva Pharma, S.L.U Tél: +(34) 91 387 32 80	Polska Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. Tel.: +(48) 22 345 93 00
France Teva Santé Tél: +(33) 1 55 91 7800	Portugal Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda Tel: (351) 21 476 75 50
Hrvatska Pliva Hrvatska d.o.o. Tel:+ 385 1 37 20 000	România Teva Pharmaceuticals S.R.L Tel: +4021 230 65 24
Ireland Teva Pharmaceuticals Ireland Tel: +353 (0)51 321 740	Slovenija Pliva Ljubljana d.o.o. Tel: +386 1 58 90 390
Ísland ratiopharm Oy Finnland Sími: +358 20 180 5900	Slovenská republika Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o. Tel: +(421) 2 5726 7911
Italia Teva Italia S.r.l. Tel: +(39) 028917981	Suomi/Finland ratiopharm Oy Puh/Tel: +358 20 180 5900
Κύπρος Teva Ελλάς A.E. Ελλάδα Τηλ: +30 210 72 79 099	Sverige Teva Sweden AB Tel: +(46) 42 12 11 00
Latvija UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā Tel: +371 67 323 666	United Kingdom Teva UK Limited Tel: +44 (0) 1977 628500

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi: kuukausi VVVV

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