

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Clopidogrel Zentiva 75 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Clopidogrel Zentiva 300 mg kalvopäällysteiset tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

### Clopidogrel Zentiva 75 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää klopidogreelivetysulfaattia, joka vastaa 75 mg klopidogreelia.

*Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:*

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 3 mg laktoosia ja 3,3 mg kovetettua risiiniöljyä.

### Clopidogrel Zentiva 300 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää klopidogreelivetysulfaattia, joka vastaa 300 mg klopidogreelia.

*Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:*

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 12 mg laktoosia ja 13,2 mg kovetettua risiiniöljyä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti).

### Clopidogrel Zentiva 75 mg kalvopäällysteiset tabletit

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

### Clopidogrel Zentiva 300 mg kalvopäällysteiset tabletit

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

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

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) (ABCD2<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 ASAn 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.

## 4.2 Annostus ja antotapa

### Annostus

*Aikuiset ja iäkkäät*

#### *Clopidogrel Zentiva 75 mg kalvopäällysteiset tabletit*

75 mg klopidogreelia kerta-annoksena kerran vuorokaudessa.

#### *Clopidogrel Zentiva 300 mg kalvopäällysteiset tabletit*

Tämä 300 mg klopidogreelia sisältävä tabletti on tarkoitettu kyllästysannokseksi.

Potilaat, joilla on sepelvaltimotautikohtaus:

- Sepelvaltimotautikohtaus ilman ST-segmentin nousua (epästabiili angina pectoris tai non-Q-aaltoinfarkti): klopidogreelihoito on aloitettava yhdellä 300 mg:n tai 600 mg:n kyllästysannoksella. 600 mg:n kyllästysannosta voidaan harkita alle 75-vuotiailla potilailla, joille suunnitellaan perkutaanista sepelvaltimotoimenpidettä (ks. kohta 4.4). Klopidogreelihoitoa on jatkettava 75 mg:n annoksella kerran vuorokaudessa (yhdessä asetyylisalisyylihapon (ASA) 75 mg – 325 mg vuorokaudessa kanssa). Koska suuriin ASA-annoksiin on liittynyt vuotoriskin suureneminen, ei yli 100 mg:n ASA-annosta suositella. Optimaalista hoidon kestoa ei ole virallisesti vahvistettu. Kliiniset tutkimukset tukevat 12 kuukauden käyttöä, ja paras hyöty saavutetaan 3 kuukauden kohdalla (ks. kohta 5.1).
- Akuutti sydäninfarkti, johon liittyy ST-segmentin nousu: klopidogreelihoito on annettava päivittäisenä 75 mg:n kerta-annoksena aloittaen 300 mg:n kyllästysannoksella yhdessä ASAn ja mahdollisen trombolyyttisen hoidon kanssa. Yli 75-vuotiaille lääkkein hoidetuille potilaille klopidogreelihoito on aloitettava ilman kyllästysannosta. Yhdistelmähoito on aloitettava niin pian kuin mahdollista oireiden alkamisen jälkeen ja sitä on jatkettava vähintään 4 viikkoa. Yli 4 viikkoa kestäneen klopidogreelin ja ASAn yhdistelmähoidon hyötyä ei ole tutkittu tällä tutkimusasetelmalla (ks. kohta 5.1).

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 verihutiutaleiden estäjällä.

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

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

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 haittavaikutusten riskin vuoksi verenkuvan määrittämistä ja/tai muita tarkoituksenmukaisia selvityksiä on harkittava pikaisesti, jos hoidon aikana ilmaantuu vuotoon viittaavia kliinisiä oireita (ks. kohta 4.8). Muiden antitromboottisten aineiden tavoin klopidogreelia on käytettävä varoen potilaille, joilla saattaa olla lisääntynyt vuotoriski vamman, leikkauksen tai muun sairaustilan vuoksi, tai jotka saavat 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. Klopidogreelin ja suun kautta otettavien antikoagulanttiivisten lääkkeiden samanaikaista käyttöä ei suositella, koska se voi lisätä verenvuodon määrää (ks. kohta 4.5).

Jos potilas on menossa elektiiviseen leikkaukseen eikä antitromboottinen vaikutus ole väliaikaisesti toivottavaa, klopidogreelihoito on keskeytettävä 7 päivää ennen leikkausta. Potilaan on kerrottava häntä hoitaville lääkäreille ja hammaslääkäreille klopidogreelihoidosta ennen leikkausta ja ennen minkä tahansa uuden lääkevalmisteen käytön aloittamista. Klopidogreeli pidentää vuotoaikaa ja valmisteen käytössä on noudatettava varovaisuutta potilailla, joilla on vuotoherkkiä leesioita (erityisesti ruuansulatuskanavassa tai silmänsisäisesti).

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

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

#### Tromboottinen trombositopeninen purppura (TTP)

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

#### Hankittu hemofilia

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

#### Äskettäinen aivoinfarkti

##### *Hoidon aloitus*

- Jos potilaalla todetaan akuutti lievä aivoinfarkti tai kohtalaisen tai suuren riskin ohimenevä aivoverenkiertohäiriö, yhdistelmähoito kahdella verihituleiden estäjällä (klopidogreelilla ja asetyyylisalisyylihapolla) 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 trombolyysiä tai antikoagulaatiohoitoa, ei ole saatavilla tietoa, joka tukisi kahdella verihituleiden estäjällä toteutetun yhdistelmähoitoon 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 entsyymin aktiivisuutta inhiboivien lääkevalmisteiden käyttö alentaa klopidogreelin aktiivisen metaboliitin pitoisuutta. Tämän interaktion kliinistä merkitystä ei vielä tiedetä. Samanaikaista hoitoa voimakkailla tai keskivahvoilla CYP2C19-entsyymiä inhiboivilla lääkevalmisteilla ei voida suositella varovaisuuden vuoksi (ks. kohdassa 4.5 lista CYP2C19:n inhibiittoreista, ks. myös kohta 5.2).

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 klopidoorellilla ja CYP2C8-substraateilla edellyttää varovaisuutta (ks. kohta 4.5).

#### Ristireaktiot tienopyridiiniiryhmässä

Potilaiden sairaushistoriasta on selvittävää mahdollinen aiempi yliherkkyys tienopyridiineille (kuten klopidoorellille, tiklopidiinille, prasugorellille), 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 klopidoorellista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on rajoitetusti. Siksi klopidoorellia 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 Zentiva sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

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

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

#### Lääkevalmisteet, joihin liittyy verenvuotoriski

Verenvuotoriski on suurentunut mahdollisen additiivisen vaikutuksen vuoksi. Verenvuotoriskiä lisäävien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö edellyttää varovaisuutta (ks. kohta 4.4).

#### *Suun kautta otettavat antikoagulanttiiviset lääkkeet*

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

#### *Glykoproteiini IIb/IIIa:n estäjät*

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

#### *Asetyyლისისყილიჰაპო (ASA)*

Asetyyლისისყილიჰაპო ei muuttanut klopidoorellivälitteistä ADP:n aiheuttaman verihituleiden aggregaation estoa, mutta klopidoorellia voimisti asetyyლისისყილიჰაპონ vaikutusta kollageenin aiheuttamaan verihituleiden aggregaatioon. Kuitenkaan samanaikaisesti annettu asetyyლისისყილიჰაპო 500 mg kahdesti päivässä yhden vuorokauden ajan ei lisännyt merkittävästi klopidoorellista johtuvaa vuotoajan pitenemistä. On mahdollista, että klopidoorellin ja asetyyლისისყილიჰაპონ välillä on farmakodynaamista yhteisvaikutusta, joka voi johtaa

verenvuotoriskin lisääntymiseen. Tämän vuoksi varovaisuutta on noudatettava käytettäessä näitä lääkkeitä samanaikaisesti (ks. kohta 4.4). Klopidooreelia ja asetyylisalisyylihappoa on kuitenkin käytetty samanaikaisesti enimmillään vuoden ajan (ks. kohta 5.1).

#### *Hepariini*

Terveillä koehenkilöillä suoritetussa kliinisessä tutkimuksessa klopidooreeli ei aiheuttanut tarvetta muuttaa hepariinin annosta eikä muuttanut sen vaikutusta veren hyytymiseen. Samanaikainen hepariinin antaminen ei vaikuttanut klopidooreelin aiheuttamaan verihituleiden aggregaation estoon. On mahdollista, että klopidooreelin 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*

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

#### *NSAID*

Terveillä vapaaehtoisilla suoritetussa kliinisessä tutkimuksessa klopidooreelin 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 klopidooreelin samanaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta (ks. kohta 4.4).

#### *SSRI-lääkkeet*

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

#### Muu samanaikainen hoito

##### *CYP2C19:n induorit*

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

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

##### *CYP2C19:n estäjät*

Koska klopidooreeli metaboloituu aktiiviseksi metaboliitiksi osittain CYP2C19:n kautta, voidaan olettaa, että tämän entsyymin aktiivisuutta inhiboivien lääkevalmisteiden käyttö alentaa klopidooreelin 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 klopidooreeliannoksen 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 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. Klopidogreelin ja ritonaviirin samanaikainen käyttö saattaa heikentää keskimääräistä verihiutaleiden estoa. Tästä syystä klopidogreelin käyttöä tehostetun antiretroviraalisen hoidon aikana ei voida suositella varovaisuuden vuoksi.

#### Muut lääkevalmisteet

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

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

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

#### *Lääkevalmisteet, jotka ovat CYP2C8-substraatteja*

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

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



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

#### *Rosuvastatiini*

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

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

### Raskaus

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

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

### Imetys

Ei tiedetä, erittykö klopidogreeli ihmisen rintamaitoon. Eläinkokeissa on osoitettu, että klopidogreeli erittyy rintamaitoon. Varovaisuussyistä imetystä ei saa jatkaa Clopidogrel Zentiva -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 verrannollinen ASA-annostasoon 325 mg/vrk CAPRIE-tutkimuksessa iästä, sukupuolesta ja rodusta riippumatta. Alla tarkastellaan kliinisesti merkittäviä haittavaikutuksia, joita havaittiin CAPRIE-, CURE-, CLARITY-, COMMIT- ja ACTIVE-A -tutkimuksissa. Kliinisistä tutkimuksista saadun kokemuksen lisäksi haittavaikutuksia on ilmoitettu spontaanisti.

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

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

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

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

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

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

#### Haittavaikutusluettelo taulukossa

Haittavaikutukset, jotka ilmaantuivat joko kliinisten tutkimusten aikana tai raportoitiin markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa, on esitetty alla olevassa taulukossa. Esiintymistiheyden arvioinnissa on käytetty seuraavaa luokitusta: yleinen (> 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.

<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 trombosytopeninen purppura (TTP) (ks. kohta 4.4), aplastinen anemia, pansytopenia, agranulosytoosi, vaikea trombosytopenia, hankittu hemofilia A, granulositytopenia, anemia
Sydän				Kounisin oireyhtymä (vasospastinen allerginen angiina/allerginen sydäninfarkti) klopidogreelin aiheuttaman yliherkkyysoireyhtymän yhteydessä*

<b>Elinluokka</b>	<b>Yleinen</b>	<b>Melko harvinainen</b>	<b>Harvinainen</b>	<b>Hyvin harvinainen, tuntematon</b>
Immuunijärjestelmä				seerumitauti, anafylaktiset reaktiot, ristireaktiivinen lääkeaineyleherkkyys tienopyridiiniiryhmässä (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		makuaiistin muutokset, makuaiistin puute
Silmät		silmän verenvuoto (sidekalvo, silmän sisäinen, verkkokalvo)		
Kuulo ja tasapainoelin			kierto- huimaus	
Verisuonisto	verenpurkautuma			vaikea verenvuoto, leikkaushaavan verenvuoto, vaskuliitti, hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	nenäverenvuoto			hengitysteiden verenvuoto (veriyskä, keuhkojen verenvuoto), bronkospasmi, interstitiellinen pneumoniitti, 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, paksunsuolentulehdus (mukaan lukien haavainen tai lymfosyyttinen koliitti), stomatiitti
Maksa ja sappi				akuutti maksan vajaatoiminta, hepatiitti, poikkeavat arvot maksan toimintakokeissa

Elinluokka	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen, tuntematon
Iho ja ihonalainen kudos	mustelmat	ihottuma, kutina, ihon verenvuoto (purppura)		rakkulainen pemfigoidi (toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, erythema multiforme), akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP), angioedeema, lääkeaineen aiheuttama yliherkkysoireyhtymä, lääkeaineeseen liittyvä eosinofiilinen ihottuma systeemioireineen (DRESS), punoittava tai hilseilevä ihottuma, nokkosrokko, ihottuma, punajäkälä
Sukupuolielimet ja rinnat			gynekomastia	
Luusto, lihakset ja sidekudos				luuston ja lihasten verenvuodot (verta nivelissä), artriitti, nivelkiput, lihaskivut
Munuaiset ja virtsatiet		verivirtsaisuus		glomerulonefriitti, veren kreatiniinin nousu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	pistoskohdan verenvuoto			kuume
Tutkimukset		pitkittynyt verenvuotoaika, neutrofiilien määrän lasku, verihiutaleiden määrän lasku		

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

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

#### **4.9 Yliannostus**

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

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

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

#### Vaikutusmekanismi

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

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Toistuvasti annettu 75 mg:n vuorokausiannos klopidogreelia esti huomattavasti ADP:n aiheuttamaa verihituleiden 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 %. Verihituleiden aggregaatio ja vuotoaika palautuivat asteittain lähtötasolle, yleensä 5 päivän kuluessa hoidon päättymisestä.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Klopidogreelin turvallisuutta ja tehokkuutta on arvioitu seitsemässä kaksoissokkotutkimuksessa käsittäen yli 100 000 potilasta: CAPRIE-tutkimuksessa verrattiin klopidogreelia ASAAn. CURE-, CLARITY-, COMMIT-, CHANCE-, POINT- ja ACTIVE-A -tutkimuksissa verrattiin klopidogreelia lumelääkkeeseen antaen molemmat lääkevalmisteet yhdessä ASA:n 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:ttä 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 ASA:n (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 ASA: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 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 = 6 259) tai lumelääkettä (N = 6 303), 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 päätetapahtuman [sydän- ja verisuonitautiperäinen kuolema, sydäninfarkti tai aivohalvaus] kokeneiden potilaiden määrä oli 582 (9,3 %) klopidogreelihoitoa saaneiden ryhmässä ja 719 (11,4 %) lumelääkettä saaneiden ryhmässä; suhteellinen riski pieneni 20 % (95 % CI 10 % - 28 %; p = 0,0009) klopidogreelihoitoa saaneiden ryhmässä (17 %:n suhteellinen riskin pieneminen konservatiivisesti hoidetuilla potilailla, 29 %:n, kun heille tehtiin pallolaajennus stenttauksen kera (PTCA) tai ilman sitä, ja 10 %:n silloin, kun heille tehtiin ohitusleikkaus (CABG)). Uudet sydän- ja verisuonitautitapahtumat (ensisijainen päätetapahtuma) estyivät ja suhteellisen riskin väheneminen oli 22 % (CI: 8,6, 33,4), 32 % (CI: 12,8, 46,4), 4 % (CI: -26,9, 26,7), 6 % (CI: -33,5, 34,3) ja 14 % (CI: -31,6, 44,2), tutkimuksen vaiheissa 0–1, 1–3, 3–6, 6–9 ja 9–12 kuukautta. Siten ei klopidogreeli + ASA -ryhmässä tapahtunut enää hyödyn lisääntymistä kolmen kuukauden hoidon jälkeen, mutta verenvuotoriski säilyi (ks. kohta 4.4).

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

Toisen ensisijaisen päätetapahtuman (sydän- ja verisuonitautiperäinen kuolema, sydäninfarkti, aivohalvaus tai refraktaarinen iskemia) kokeneiden potilaiden määrä oli 1 035 (16,5 %) klopidogreelihoitoa saaneiden ryhmässä ja 1 187 (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 epästabiiilin angina pectoriksen vuoksi tapahtuneiden uusien sairaalahoitajaksojen määrässä.

Tulokset, jotka saatiin erilaisissa potilasryhmissä (esim. epästabiili 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 merkittävästi 26,2 % (RRR) lumelääkkeeseen verrattuna. Klopidogreeli vähensi myös vaihtoehtoisen ensisijaisen päätetapahtumien yhdistelmän (sydän- ja verisuonitautiperäinen kuolema, sydäninfarkti, aivohalvaus tai refraktaarinen iskemia) ilmaantuvuutta merkittävästi (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 3 491 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 = 1 752) tai lumelääkettä (n = 1 739). 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 hepariinityyppi.

2x2 faktorianalyysimallin COMMIT-tutkimuksessa oli 45 852 potilasta, joilla epäillyn sydäninfarktin oireet olivat alkaneet 24 tunnin kuluessa. Epäiltyyn sydäninfarktiin liittyi EKG-poikkeamia (kuten ST-nousu, ST-lasku tai vasen haarakatkos). Potilaat saivat klopidogreelia (75 mg/vrk, n = 22 961) tai lumelääkettä (n = 22 891) 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.

#### *P2Y12-estäjän vaihtaminen lievempään potilailla, joilla on ollut sepelvaltimotautikohtaus*

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

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

tutkimukset oli suunniteltu arvioimaan, miten voidaan vähentää verenvuototapahtumia ja samalla säilyttää teho.

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

Tähän 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 verihituleiden estäjällä (DAPT)) tai jatkamaan lääkehoitoaan (muuttumaton DAPT).

Analyysiin sisältyi yhteensä 645 potilasta 646 potilaasta, joilla oli ollut ST-nousuinfarkti tai infarkti ilman ST-nousua tai epästabiili 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 verihiiutaleiden 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 asetyylisalisyylihappoa (ASA) päivinä 1–90 (50–325 mg hoitavan lääkärin harkinnan mukaan). Klopidogreeli-ryhmään 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: 0,59–0,95;  $p = 0,02$ ). 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

CHANCE- ja POINT- tutkimusten päätetapahtumat	Tapahtumien määrä				
	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 klopidogreelilla ja ASAlla.

ACTIVE-A -tutkimus (N = 7 554) oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu monikeskustutkimus, jossa verrattiin klopidogreeli 75 mg/vrk + ASA -lääkitystä (N = 3 772) lume + ASA -lääkitykseen (N = 3 782). 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 trombositopenia (verihiutaleiden määrä  $<$  50 x 10<sup>9</sup>/l), tarve saada klopidogreelia tai oraalisia antikoagulantteja (OAC), tai jomman kumman aineen huono sieto.

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

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

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

#### *Pediatriset potilaat*

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

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

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

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Imeytyminen

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

### Jakautuminen

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

### 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. Aktiivisen metaboliitin muodostuksesta

vastaa suurimmaksi osaksi CYP2C19 useiden muiden CYP-entsyymien, kuten CYP1A2:n, CYP2B6:n ja CYP3A4:n, myötävaikutuksella. Tämä aktiivinen tiolimetaboliitti, joka on eristetty *in vitro*, sitoutuu nopeasti ja pysyvästi verihiutaleiden reseptoreihin ja siten inhiboi verihiutaleiden aggregaatiota.

Aktiivisen metaboliitin  $C_{max}$  on klopidoogreelin 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  $^{14}C$ -merkitystä klopidoogreelistä noin 50 % erittyi virtsaan ja noin 46 % ulosteeseen lääkkeen ottamista seuraavien 120 tunnin kuluessa. Suun kautta tapahtuvan 75 mg:n kertaannoksen jälkeen klopidoogreelin 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-klopidoogreelin muodostukseen. Klopidoogreelin 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 klopidoogreelia 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 klopidoogreelille ei ole arvioitu prospektiivisissä, satunnaistetuissa, kontrolloiduissa tutkimuksissa. Kuitenkin tätä vaikutusta klopidoogreelia saaviin potilaisiin, joiden genotyyppi on ollut tiedossa, on tutkittu useissa retrospektiivisissä analyyseissä: CURE (n = 2 721), CHARISMA (n = 2 428), CLARITY-TIMI 28 (n = 227), TRITON-TIMI 38 (n = 1 477) 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 metaboloijatyyppiin.

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

#### Erityisryhmät

Klopidogreelin aktiivisen metaboliitin farmakokinetiikkaa ei tunneta erityisryhmillä.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

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

#### *Maksan vajaatoiminta*

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

#### *Rotu*

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

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

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

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

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

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

Klopidogreelilla ei todettu vaikutusta uros- eikä naarasrottien hedelmällisyyteen eikä se myöskään ollut teratogeeninen rotilla eikä kaneilla. Imettäville rotille annettaessa klopidogreeli hidasti hieman poikasten kehitystä. Spesifiset farmakokineettiset tutkimukset, joissa käytettiin radioaktiivisesti

merkittyä klopidogreelia, osoittivat, että lähtöaine tai sen metaboliitit erittyvät maitoon. Tämän vuoksi suoran (lievä toksisuus) tai epäsuoran vaikutuksen (ruokahalun heikkeneminen) mahdollisuutta ei voida sulkea pois.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

*Ydin:*

Mannitoli (E421)  
Makrogoli 6000  
Mikrokiteinen selluloosa  
Kovetettu risiiniöljy  
Niukasti substituoitu hydroksipropyyliselluloosa

*Päällyste:*

Hypromelloosi (E464)  
Laktoosimonohydraatti  
Triasetiini (E1518)  
Titaanidioksidi (E171)  
Punainen rautaoksidi (E172)

*Kiillotusaine:*

Karnaubavaha

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

3 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

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

Alumiiniläpipainopakkaukset: tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Clopidogrel Zentiva 75 mg kalvopäällysteiset tabletit

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

PVC/PVDC/alumiini- tai rei'itetyissä kerta-annosalumiiniläpipainoliuskooissa sisältäen 50 x 1 kalvopäällysteistä tablettia.

Clopidogrel Zentiva 300 mg kalvopäällysteiset tabletit

Kerta-annoksiin rei'itetyissä alumiiniläpipainoliuskooissa pahvikotelossa sisältäen 4 x 1, 10 x 1, 30 x 1 ja 100 x 1 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

Zentiva k.s.  
U kabelovny 130  
102 37 Prague 10  
Tšekki

## 8. MYYNTILUVAN NUMEROT

### Clopidogrel Zentiva 75 mg kalvopäällysteiset tabletit

EU/1/08/465/001 – 14 kalvopäällysteistä tablettia PVC/PVDC/alumiini -läpipainoliukoissa pahvikotelossa  
EU/1/08/465/002 – 14 kalvopäällysteistä tablettia alumiiniläpipainoliukoissa pahvikotelossa  
EU/1/08/465/003 – 28 kalvopäällysteistä tablettia PVC/PVDC/alumiini -läpipainoliukoissa pahvikotelossa  
EU/1/08/465/004 – 28 kalvopäällysteistä tablettia alumiiniläpipainoliukoissa pahvikotelossa  
EU/1/08/465/005 – 30 kalvopäällysteistä tablettia PVC/PVDC/alumiini -läpipainoliukoissa pahvikotelossa  
EU/1/08/465/006 – 30 kalvopäällysteistä tablettia alumiiniläpipainoliukoissa pahvikotelossa  
EU/1/08/465/007 – 50 x 1 kalvopäällysteistä tablettia PVC/PVDC/alumiini -läpipainoliukoissa pahvikotelossa  
EU/1/08/465/008 – 50 x 1 kalvopäällysteistä tablettia alumiiniläpipainoliukoissa pahvikotelossa  
EU/1/08/465/009 – 84 kalvopäällysteistä tablettia PVC/PVDC/alumiini -läpipainoliukoissa pahvikotelossa  
EU/1/08/465/010 – 84 kalvopäällysteistä tablettia alumiiniläpipainoliukoissa pahvikotelossa  
EU/1/08/465/011 – 90 kalvopäällysteistä tablettia PVC/PVDC/alumiini -läpipainoliukoissa pahvikotelossa  
EU/1/08/465/012 – 90 kalvopäällysteistä tablettia alumiiniläpipainoliukoissa pahvikotelossa  
EU/1/08/465/013 – 100 kalvopäällysteistä tablettia PVC/PVDC/alumiini -läpipainoliukoissa pahvikotelossa  
EU/1/08/465/014 – 100 kalvopäällysteistä tablettia alumiiniläpipainoliukoissa pahvikotelossa  
EU/1/08/465/018 – 7 kalvopäällysteistä tablettia PVC/PVDC/alumiini -läpipainoliukoissa pahvikotelossa  
EU/1/08/465/019 – 7 kalvopäällysteistä tablettia alumiiniläpipainoliukoissa pahvikotelossa  
EU/1/08/465/021 – 50 kalvopäällysteistä tablettia PVC/PVDC/alumiini -läpipainoliukoissa pahvikotelossa

### Clopidogrel Zentiva 300 mg kalvopäällysteiset tabletit

EU/1/08/465/015 – 4 x 1 kerta-annoksiin rei'itetyissä alumiiniläpipainoliukoissa pahvikotelossa  
EU/1/08/465/016 – 30 x 1 kerta-annoksiin rei'itetyissä alumiiniläpipainoliukoissa pahvikotelossa  
EU/1/08/465/017 – 100 x 1 kerta-annoksiin rei'itetyissä alumiiniläpipainoliukoissa pahvikotelossa  
EU/1/08/465/020 – 10 x 1 kerta-annoksiin rei'itetyissä alumiiniläpipainoliukoissa pahvikotelossa

## 9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16. heinäkuuta 2008  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 17. joulukuuta 2012

## 10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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



## **LIITE II**

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

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

### Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

- Clopidogrel Zentiva 75 mg kalvopäällysteiset tabletit

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

Delpharm Dijon  
6, Boulevard de l'Europe  
F-21800 Quétigny  
Ranska

S.C. Zentiva S.A.  
B-dul Theodor Pallady nr. 50, sector 3,  
032266 Bukarest  
Romania

- Clopidogrel Zentiva 300 mg kalvopäällysteiset tabletit

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

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/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

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

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa

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

### **LIITE III**

### **MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Clopidogrel Zentiva 75 mg kalvopäällysteiset tabletit  
klopidogreeli

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

Yksi tabletti sisältää klopidogreelivetysulfaattia, joka vastaa 75 mg klopidogreelia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

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

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

14 kalvopäällysteistä tablettia  
28 kalvopäällysteistä tablettia  
30 kalvopäällysteistä tablettia  
50 x 1 kalvopäällysteistä tablettia  
84 kalvopäällysteistä tablettia  
90 kalvopäällysteistä tablettia  
100 kalvopäällysteistä tablettia  
7 kalvopäällysteistä tablettia  
50 kalvopäällysteistä tablettia

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

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN****8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

## 9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C (PVC/PVDC/alumiini -läpipainopakkaukset).  
tai Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita (alumiiniläpipainopakkaukset).

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

## 11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Zentiva k.s.  
U kabelovny 130  
102 37 Prague 10  
Tšekki

## 12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/465/001 14 tablettia  
EU/1/08/465/002 14 tablettia  
EU/1/08/465/003 28 tablettia  
EU/1/08/465/004 28 tablettia  
EU/1/08/465/005 30 tablettia  
EU/1/08/465/006 30 tablettia  
EU/1/08/465/007 50 x 1 tablettia  
EU/1/08/465/008 50 x 1 tablettia  
EU/1/08/465/009 84 tablettia  
EU/1/08/465/010 84 tablettia  
EU/1/08/465/011 90 tablettia  
EU/1/08/465/012 90 tablettia  
EU/1/08/465/013 100 tablettia  
EU/1/08/465/014 100 tablettia  
EU/1/08/465/018 7 tablettia  
EU/1/08/465/019 7 tablettia  
EU/1/08/465/021 50 tablettia

## 13. ERÄNUMERO

Lot

## 14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Clopidogrel Zentiva 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 / 7, 14, 28 tai 84 tablettia)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Clopidogrel Zentiva 75 mg tabletit  
klopidogreeli

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Zentiva k.s.

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

**Viikonpäivät**

Ma  
Ti  
Ke  
To  
Pe  
La  
Su

**Viikko 1**

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

Viikko 3 (vain 28 ja 84 tabletin pakkaukset)

Viikko 4 (vain 28 ja 84 tabletin pakkaukset)

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**  
**LÄPIPAINOPAKKAUS / 30, 50, 50 x 1, 90 tai 100 tablettia**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Clopidogrel Zentiva 75 mg tabletit  
klopidogreeli

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Zentiva k.s.

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Clopidogrel Zentiva 300 mg kalvopäällysteiset tabletit  
klopidogreeli

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

Yksi tabletti sisältää klopidogreelivetysulfaattia, joka vastaa 300 mg klopidogreelia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

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

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

4 x 1 kalvopäällysteistä tablettia  
30 x 1 kalvopäällysteistä tablettia  
100 x 1 kalvopäällysteistä tablettia  
10 x 1 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**

Zentiva k.s.  
U kabelovny 130  
102 37 Prague 10  
Tšekki

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/08/465/015 4 x 1 kalvopäällysteistä tablettia  
EU/1/08/465/016 30 x 1 kalvopäällysteistä tablettia  
EU/1/08/465/017 100 x 1 kalvopäällysteistä tablettia  
EU/1/08/465/020 10 x 1 kalvopäällysteistä tablettia

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Clopidogrel Zentiva 300 mg

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

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunniste.

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

PC  
SN  
NN

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

**LÄPIPAINOPAKKAUS 4 x 1, 10 x 1, 30 x 1 tai 100 x 1 tablettia**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Clopidogrel Zentiva 300 mg tabletit  
klopidogreeli

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Zentiva k.s.

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

### Clopidogrel Zentiva 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. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

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

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

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

Clopidogrel Zentiva -tabletteja 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 Zentiva -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 varmistaakseen riittävän verenvirtauksen. Lääkärisi saattaa antaa sinulle myös asetyylisalisyylihappoa (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 asetyylisalisyylihappoa, jonka käyttö aloitetaan ensimmäisen 24 tunnin sisällä.
- 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 Zentiva -tablettien ja asetyylisalisyylihapon käyttö yhdistelmänä tähän tilaan. Lääkärisi tulisi määrätä Clopidogrel Zentiva -tablettien ja asetyylisalisyylihapon yhdistelmää, jos et voi käyttää oraalisia antikoagulantteja ja sinulla ei ole vakavan verenvuodon riskiä.

## 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Clopidogrel Zentiva -tabletteja

### Älä käytä Clopidogrel Zentiva -tabletteja

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

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

### Varoitukset ja varotoimet

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

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

### Kun käytät Clopidogrel Zentiva -tabletteja:

- kerro lääkärillesi, jos sinulle suunnitellaan leikkausta (myös hammasleikkaukset)
- kerro myös lääkärillesi välittömästi, jos sinulle ilmaantuu kuumetta ja ihonalaisia mustelmia (lääketieteellinen tila nimeltä 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 saat haavan tai loukkaannut, verenvuodon tyrehtyminen voi kestää tavallista pidempään. Tämä liittyy lääkkeesi vaikutustapaan, sillä se estää veren hyytymistä. Pienemmät haavat ja loukkaantumiset kuten pieni viiltohaava tai parranajon yhteydessä syntynyt haava eivät ole vaarallisia. Kuitenkin, jos olet vähänkin huolestunut vuotosi takia, sinun tulisi ottaa välittömästi yhteyttä lääkäriisi (ks. kohta 4 ”Mahdolliset haittavaikutukset”).
- lääkärisi voi antaa sinulle lähetteen verikokeisiin.

### Lapset ja nuoret

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

### Muut lääkevalmisteet ja Clopidogrel Zentiva

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt. Tietyt muut lääkkeet voivat vaikuttaa Clopidogrel Zentiva -tablettien käyttöön tai päinvastoin.

On erityisen tärkeää, että ilmoitat lääkärillesi, jos käytät

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



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

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

### **Clopidogrel Zentiva ruuan ja juoman kanssa**

Clopidogrel Zentiva voidaan ottaa ruuan kanssa tai ilman.

### **Raskaus ja imetys**

Tämän valmisteen ottamista ei suositella raskauden eikä imetyksen aikana.

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

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 Zentiva ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn.

### **Clopidogrel Zentiva sisältää laktoosia**

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

### **Clopidogrel Zentiva sisältää kovetettua risiiniöljyä**

Se saattaa aiheuttaa vatsavaivoja ja ripulia.

## **3. Miten Clopidogrel Zentiva -tabletteja käytetään**

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

Suosittelun annos, myös eteisvärinäpotilaille (sydämen rytmihäiriö), on yksi 75 mg:n Clopidogrel Zentiva -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 Zentiva -tabletteja (yhden tai kaksi Clopidogrel Zentiva

300 mg tablettia tai 4 tai 8 kpl Clopidogrel Zentiva 75 mg tabletteja) yhdellä kertaa hoidon aloittamiseksi. Sen jälkeen suositeltu annos on yksi 75 mg:n Clopidogrel Zentiva -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 Zentiva -valmistetta (yhden 300 mg:n tabletin tai neljä 75 mg:n tablettia) yhdellä kertaa hoidon aloittamiseksi. Sen jälkeen suositeltu annos on yksi 75 mg:n Clopidogrel Zentiva -tabletti vuorokaudessa edellä neuvotulla tavalla asetyylisalisyylihapon kanssa 3 viikon ajan. Tämän jälkeen lääkäri määrää joko pelkkää Clopidogrel Zentiva -valmistetta tai pelkkää asetyylisalisyylihappoa.

Clopidogrel Zentiva -tabletteja käytetään lääkärin määräämän ajan.

### **Jos otat enemmän Clopidogrel Zentiva-tabletteja kuin sinun pitäisi**

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

### **Jos unohdat ottaa Clopidogrel Zentiva -tabletteja**

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

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

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

### **Jos lopetat Clopidogrel Zentiva -tablettien käytön**

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

### **Yleisin Clopidogrel Zentiva -tablettien 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 Zentiva -tablettien käytön aikana**

Jos saat haavan tai vaurioitat itseäsi, veren hyytymiseen menevä aika voi pitkittyä. Tämä johtuu lääkkeen vaikutustavasta, sillä se estää veren hyytymistä. Jos haava tai vamma on pieni, esim. pieni

viiltohaava tai parranajon yhteydessä syntynyt haava, ei yleensä ole syytä huoleen. Jos olet kuitenkin huolissasi verenvuodostasi, ota viipymättä yhteys lääkäriisi (ks. kohta 2 ”Varoitukset ja varotoimet”).

#### **Muita haittavaikutuksia ovat:**

Yleiset haittavaikutukset (ilmaantuu enintään 1 potilaalle 10:stä):

Ripuli, vatsakipu, ruuansulatushäiriöt tai närästys.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (ilmaantuu enintään 1 potilaalle 100:sta):

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

Harvinaiset haittavaikutukset (ilmaantuu enintään 1 potilaalle 1 000:sta):

Kiertohuimaus, miesten rintarauhashen suureneminen.

Hyvin harvinaiset haittavaikutukset (ilmaantuu enintään 1 potilaalle 10 000:sta):

Keltaisuus, vaikea vatsakipu, johon voi liittyä selkäkipua, kuume, hengitysvaikeudet joskus yskään liittyvänä, yleistyneet allergiset reaktiot (esimerkiksi kaikkialla kehossa tuntuva lämmön tunne, johon liittyy äkillinen epämiellyttävä olo pyörtymiseen asti), suun turvotus, rakkulat iholla, allergiset ihoreaktiot, kipeä suu (stomatiitti), verenpaineen lasku, sekavuus, hallusinaatiot, nivelkipu, lihaskipu, makuaistin muutokset tai puute.

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

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

Lisäksi lääkärisi voi todeta muutoksia veri- ja virtsakoetuloksissasi.

#### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

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

## **5. Clopidogrel Zentiva -tablettien säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

Katso säilytysolosuhteet kotelosta.

Jos Clopidogrel Zentiva on pakattu PVC/PVDC/alumiini -läpipainopakkauksiin, säilytä alle 30 °C. Jos Clopidogrel Zentiva on pakattu alumiiniläpipainopakkauksiin, lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

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

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 Zentiva sisältää**

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

Muut aineet ovat (ks. kohta 2 ”Clopidogrel Zentiva sisältää laktoosia” ja ”Clopidogrel Zentiva sisältää kovetettua risiiniöljyä”):

- Tabletin ydin: mannitoli (E421), kovetettu risiiniöljy, mikrokiteinen selluloosa, makrogoli 6000 ja niukasti substituoitu hydroksiopropyyliselluloosa
- Tabletin päällyste: laktoosimonohydraatti (maitosokeri), hypromelloosi (E464), triasetiini (E1518), punainen rautaoksidi (E172) ja titaanidioksidi (E171)
- Kiillotusaine: karnaubavaha (päällyste).

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot**

Clopidogrel Zentiva 75 mg kalvopäällysteiset tabletit (tabletit) ovat pyöreitä, kaksoiskuperia, vaaleanpunaisia tabletteja, joiden toisella puolella on kaiverrettuna luku ”75” ja toisella luku ”1171”.

Clopidogrel Zentiva on pakattu pahvikoteloon, joka sisältää:

- 7, 14, 28, 30, 50, 84, 90 tai 100 tablettia PVC/PVDC/alumiini -läpipainoliusköissa tai alumiiniläpipainolevyissä
- 50 x 1 tablettia PVC/PVDC/alumiini -läpipainoliusköissa tai rei'itetyissä kertaannosalumiiniläpipainolevyissä.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **Myyntiluvan haltija ja valmistajat**

Myyntiluvan haltija:

Zentiva k.s.  
U kabelovny 130  
102 37 Prague 10  
Tšekki

Valmistajat:

Sanofi Winthrop Industrie  
1, rue de la Vierge, Ambarès & Lagrave, F-33565 Carbon Blanc cedex, Ranska  
tai  
Delpharm Dijon  
6, Boulevard de l'Europe, F-21800 Quétigny, Ranska  
tai  
S.C. Zentiva S.A.  
B-dul Theodor Pallady nr. 50, sector 3,  
032266 Bukarest  
Romania

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

#### **België/Belgique/Belgien**

Zentiva, k.s.  
Tél/Tel: +32 280 86 420  
PV-Belgium@zentiva.com

#### **Lietuva**

Zentiva, k.s.  
Tel: +370 52152025  
PV-Lithuania@zentiva.com

#### **България**

Zentiva, k.s.  
Тел: + 35924417136  
PV-Bulgaria@zentiva.com

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Zentiva, k.s.  
Tél/Tel: +352 208 82330  
PV-Luxembourg@zentiva.com

**Česká republika**

Zentiva, k.s.  
Tel: +420 267 241 111  
PV-Czech-Republic@zentiva.com

**Danmark**

Zentiva Denmark ApS  
Tlf: +45 787 68 400  
PV-Denmark@zentiva.com

**Deutschland**

Zentiva Pharma GmbH  
Tel: +49 (0) 800 53 53 010  
PV-Germany@zentiva.com

**Eesti**

Zentiva, k.s.  
Tel: +372 52 70308  
PV-Estonia@zentiva.com

**Ελλάδα**

Zentiva, k.s.  
Τηλ: +30 211 198 7510  
PV-Greece@zentiva.com

**España**

Zentiva, k.s.  
Tel: +34 931 815 250  
PV-Spain@zentiva.com

**France**

Zentiva France  
Tél: +33 (0) 800 089 219  
PV-France@zentiva.com

**Hrvatska**

Zentiva d.o.o.  
Tel: +385 1 6641 830  
PV-Croatia@zentiva.com

**Ireland**

Zentiva, k.s.  
Tel: +353 818 882 243  
PV-Ireland@zentiva.com

**Ísland**

Zentiva Denmark ApS  
Sími: +354 539 0650  
PV-Iceland@zentiva.com

**Italia**

Zentiva Italia S.r.l.  
Tel: +39-02-38598801  
PV-Italy@zentiva.com

**Magyarország**

Zentiva Pharma Kft.  
Tel.: +36 1 229 1058  
PV-Hungary@zentiva.com

**Malta**

Zentiva, k.s.  
Tel: +356 2778 0890  
PV-Malta@zentiva.com

**Nederland**

Zentiva, k.s.  
Tel: +31 202 253 638  
PV-Netherlands@zentiva.com

**Norge**

Zentiva Denmark ApS  
Tlf: +47 219 66 203  
PV-Norway@zentiva.com

**Österreich**

Zentiva, k.s.  
Tel: +43 720 778 877  
PV-Austria@zentiva.com

**Polska**

Zentiva Polska Sp. z o.o.  
Tel: + 48 22 375 92 00  
PV-Poland@zentiva.com

**Portugal**

Zentiva Portugal, Lda  
Tel: +351210601360  
PV-Portugal@zentiva.com

**România**

ZENTIVA S.A.  
Tel: +4 021.304.7597  
PV-Romania@zentiva.com

**Slovenija**

Zentiva, k.s.  
Tel: +386 360 00 408  
PV-Slovenia@zentiva.com

**Slovenská republika**

Zentiva, a.s.  
Tel: +421 2 3918 3010  
PV-Slovakia@zentiva.com

**Suomi/Finland**

Zentiva Denmark ApS  
Puh/Tel: +358 942 598 648  
PV-Finland@zentiva.com

**Κύπρος**

Zentiva, k.s.

Τηλ: +357 240 30 144

PV-Cyprus@zentiva.com

**Latvija**

Zentiva, k.s.

Tel: +371 67893939

PV-Latvia@zentiva.com

**Sverige**

Zentiva Denmark ApS

Tel: +46 840 838 822

PV-Sweden@zentiva.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Zentiva, k.s.

Tel: +44 (0) 800 090 2408

PV-United-Kingdom@zentiva.com

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

<http://www.ema.europa.eu/>.

## Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

### Clopidogrel Zentiva 300 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. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

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

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

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

Clopidogrel Zentiva -tabletteja 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 Zentiva -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 varmistaakseen riittävän verenvirtauksen. Lääkärisi saattaa antaa sinulle myös asetyylisalisyylihappoa (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 asetyylisalisyylihappoa, jonka käyttö aloitetaan ensimmäisen 24 tunnin sisällä.
- 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 Zentiva -tablettien ja asetyylisalisyylihapon käyttö yhdistelmänä tähän tilaan. Lääkärisi tulisi määrätä Clopidogrel Zentiva -tablettien ja asetyylisalisyylihapon yhdistelmää, jos et voi käyttää oraalisia antikoagulantteja ja sinulla ei ole vakavan verenvuodon riskiä.

## 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Clopidogrel Zentiva -tabletteja

### Älä käytä Clopidogrel Zentiva-tabletteja

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

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

### Varoitukset ja varotoimet

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

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

Kun käytät Clopidogrel Zentiva -tabletteja:

- kerro lääkärillesi, jos sinulle suunnitellaan leikkausta (myös hammasleikkaukset)
- kerro myös lääkärillesi välittömästi, jos sinulle ilmaantuu kuumetta ja ihonalaisia mustelmia (lääketieteellinen tila nimeltä 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 saat haavan tai loukkaannut, verenvuodon tyrehtyminen voi kestää tavallista pidempään. Tämä liittyy lääkkeesi vaikutustapaan, sillä se estää veren hyytymistä. Pienemmät haavat ja loukkaantumiset, kuten pieni viiltohaava tai parranajon yhteydessä syntynyt haava, eivät ole vaarallisia. Kuitenkin, jos olet vähänkin huolestunut vuotosi takia, sinun tulisi ottaa välittömästi yhteyttä lääkäriisi (ks. kohta 4 ”Mahdolliset haittavaikutukset”).
- lääkärisi voi antaa sinulle lähetteen verikokeisiin.

### Lapset ja nuoret

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

### Muut lääkevalmisteet ja Clopidogrel Zentiva

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

Tietyt muut lääkkeet voivat vaikuttaa Clopidogrel Zentiva -tablettien käyttöön tai päinvastoin.

On erityisen tärkeää, että ilmoitat lääkärillesi, jos käytät

- lääkkeitä, jotka voivat lisätä verenvuotoriskiä, kuten:
  - o oraalisia antikoagulantteja, lääkkeitä, joita käytetään ehkäisemään veren hyytymistä
  - o tulehduskipulääkkeitä (NSAID), joilla yleensä hoidetaan kipu- ja/tai tulehdustiloja lihaksissa tai nivelissä



- hepariinia tai mitä tahansa muuta pistettävää veren hyytymistä ehkäisevää lääkettä
- tiklopidiinia, joka on toinen verihyytymistä estävä lääkeaine
- selektiivistä serotoniinin takaisinoton estäjiä (mm. fluoksetiini ja fluvoksamiini), lääkkeitä, joilla hoidetaan yleensä masennusta
- rifampisiinia (käytetään vaikeiden infektioiden hoitoon)
- omepratsolia tai esomepratsolia, lääkkeitä, joilla hoidetaan vatsavaivoja
- flukonatsolia tai vorikonatsolia, lääkkeitä, joilla hoidetaan sieni-infektioita
- efavirensia, tai muita antiretroviraalisia lääkkeitä (käytetään HIV-infektion hoidossa)
- karbamatsepiinia, lääkettä, jolla hoidetaan joitakin epilepsiamuotoja
- moklobemidiä, lääkettä, jolla hoidetaan masennusta
- repaglinidia, lääkettä, jolla hoidetaan diabetestä
- paklitakselia, lääkettä, jolla hoidetaan syöpää
- opioideja (käytetään vaikean kivun hoitoon): keskustele lääkärin kanssa ennen kuin sinulle määrätään opioideja klopidogreelin hoidon aikana.
- rosuvastatiinia (käytetään kolesterolin alentamiseen).

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

### **Clopidogrel Zentiva ruuan ja juoman kanssa**

Clopidogrel Zentiva voidaan ottaa ruuan kanssa tai ilman.

### **Raskaus ja imetys**

Tämän valmisteen ottamista ei suositella raskauden eikä imetyksen aikana.

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

Et saa imettää, kun otat tätä lääkettä.

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

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

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Clopidogrel Zentiva ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn.

### **Clopidogrel Zentiva sisältää laktoosia**

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

### **Clopidogrel Zentiva sisältää kovetettua risiiniöljyä**

Se saattaa aiheuttaa vatsavaivoja ja ripulia.

## **3. Miten Clopidogrel Zentiva -tabletteja käytetään**

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

Suosittelun annos, myös eteisvärinäpotilaille (sydämen rytmihäiriö), on yksi 75 mg:n Clopidogrel Zentiva -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 Zentiva -tabletteja (yhden tai kaksi Clopidogrel Zentiva 300 mg tablettia tai 4 tai 8 kpl Clopidogrel Zentiva 75 mg tabletteja) yhdellä kertaa hoidon aloittamiseksi. Sen jälkeen tavallinen annos on yksi 75 mg:n Clopidogrel Zentiva -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 Zentiva -valmistetta (yhden 300 mg:n tabletin tai neljä 75 mg:n tablettia) yhdellä kertaa hoidon aloittamiseksi. Sen jälkeen suositeltu annos on yksi 75 mg:n Clopidogrel Zentiva -tabletti vuorokaudessa edellä neuvotulla tavalla asetyylisalisyylihapon kanssa 3 viikon ajan. Tämän jälkeen lääkäri määrää joko pelkkää Clopidogrel Zentiva -valmistetta tai pelkkää asetyylisalisyylihappoa.

Clopidogrel Zentiva -tabletteja käytetään lääkärin määräämän ajan.

#### **Jos otat enemmän Clopidogrel Zentiva -tabletteja kuin sinun pitäisi**

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

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

#### **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

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

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

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

**Yleisin Clopidogrel Zentiva -tablettien 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 Zentiva -tablettien käytön aikana**

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

##### **Muita haittavaikutuksia ovat:**

Yleiset haittavaikutukset (ilmaantuu enintään 1 potilaalle 10:stä):

Ripuli, vatsakipu, ruuansulatushäiriöt tai närästys.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (ilmaantuu enintään 1 potilaalle 100:sta):

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

Harvinaiset haittavaikutukset (ilmaantuu enintään 1 potilaalle 1 000:sta):  
Kiertoahuimaus, miesten rintarauhasten suureneminen.

Hyvin harvinaiset haittavaikutukset (ilmaantuu enintään 1 potilaalle 10 000:sta):  
Keltaisuus, vaikea vatsakipu, johon voi liittyä selkäkipua, kuume, hengitysvaikeudet joskus yskään liittyvänä, yleistyneet allergiset reaktiot (esimerkiksi kaikkialla kehossa tuntuva lämmön tunne, johon liittyy äkillinen epämiellyttävä olo pyörtymiseen asti), suun turvotus, rakkulat iholla, allergiset ihoreaktiot, kipeä suu (stomatiitti), verenpaineen lasku, sekavuus, hallusinaatiot, nivelkipu, lihaskipu, makuaistin muutokset tai puute.

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

Lisäksi lääkärisi voi todeta muutoksia veri- ja virtsakoetuloksissasi.

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

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

## **5. Clopidogrel Zentiva -tablettien säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa tai 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 tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteen mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

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

### **Mitä Clopidogrel Zentiva sisältää**

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

Muut aineet ovat (ks. kohta 2 ”Clopidogrel Zentiva sisältää laktoosia” ja ”Clopidogrel Zentiva sisältää kovetettua risiiniöljyä”):

- Tabletin ydin: mannitoli (E421), kovetettu risiiniöljy, mikrokiteinen selluloosa, makrogoli 6000 ja niukasti substituoitu hydroksiopropyyliselluloosa
- Tabletin päällyste: laktoosimonohydraatti (maitosokeri), hypromelloosi (E464), triasetiini (E1518), punainen rautaoksidi (E172) ja titaanioksidi (E171)
- Kiillotusaine: karnaubavaha.

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot**

Clopidogrel Zentiva 300 mg kalvopäällysteiset tabletit (tabletit) ovat pitkulaisia, vaaleanpunaisia tabletteja, joiden toisella puolella on kaiverrettuna luku ”300” ja toisella luku ”1332”. Clopidogrel Zentiva on pakattu pahvikoteloon, joka sisältää joko 4 x 1, 10 x 1, 30 x 1 tai 100 x 1 tablettia kerta-

annoksiin rei'itetyissä alumiiniläpipainoliuksissa. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **Myyntiluvan haltija ja valmistaja**

Myyntiluvan haltija:

Zentiva k.s.  
U kabelovny 130  
102 37 Prague 10  
Tšekki

Valmistaja:

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

### **België/Belgique/Belgien**

Zentiva, k.s.  
Tél/Tel: +32 280 86 420  
PV-Belgium@zentiva.com

### **Lietuva**

Zentiva, k.s.  
Tel: +370 52152025  
PV-Lithuania@zentiva.com

### **България**

Zentiva, k.s.  
Тел: + 35924417136  
PV-Bulgaria@zentiva.com

### **Luxembourg/Luxemburg**

Zentiva, k.s.  
Tél/Tel: +352 208 82330  
PV-Luxembourg@zentiva.com

### **Česká republika**

Zentiva, k.s.  
Tel: +420 267 241 111  
PV-Czech-Republic@zentiva.com

### **Magyarország**

Zentiva Pharma Kft.  
Tel.: +36 1 229 1058  
PV-Hungary@zentiva.com

### **Danmark**

Zentiva Denmark ApS  
Tlf: +45 787 68 400  
PV-Denmark@zentiva.com

### **Malta**

Zentiva, k.s.  
Tel: +356 2778 0890  
PV-Malta@zentiva.com

### **Deutschland**

Zentiva Pharma GmbH  
Tel: +49 (0) 800 53 53 010  
PV-Germany@zentiva.com

### **Nederland**

Zentiva, k.s.  
Tel: +31 202 253 638  
PV-Netherlands@zentiva.com

### **Eesti**

Zentiva, k.s.  
Tel: +372 52 70308  
PV-Estonia@zentiva.com

### **Norge**

Zentiva Denmark ApS  
Tlf: +47 219 66 203  
PV-Norway@zentiva.com

### **Ελλάδα**

Zentiva, k.s.  
Τηλ: +30 211 198 7510  
PV-Greece@zentiva.com

### **Österreich**

Zentiva, k.s.  
Tel: +43 720 778 877  
PV-Austria@zentiva.com

### **España**

Zentiva, k.s.  
Tel: +34 931 815 250  
PV-Spain@zentiva.com

### **Polska**

Zentiva Polska Sp. z o.o.  
Tel: + 48 22 375 92 00  
PV-Poland@zentiva.com

**France**

Zentiva France  
Tél: +33 (0) 800 089 219  
PV-France@zentiva.com

**Hrvatska**

Zentiva d.o.o.  
Tel: +385 1 6641 830  
PV-Croatia@zentiva.com

**Ireland**

Zentiva, k.s.  
Tel: +353 818 882 243  
PV-Ireland@zentiva.com

**Ísland**

Zentiva Denmark ApS  
Sími: +354 539 0650  
PV-Iceland@zentiva.com

**Italia**

Zentiva Italia S.r.l.  
Tel: +39-02-38598801  
PV-Italy@zentiva.com

**Κύπρος**

Zentiva, k.s.  
Τηλ: +357 240 30 144  
PV-Cyprus@zentiva.com

**Latvija**

Zentiva, k.s.  
Tel: +371 67893939  
PV-Latvia@zentiva.com

**Portugal**

Zentiva Portugal, Lda  
Tel: +351210601360  
PV-Portugal@zentiva.com

**România**

ZENTIVA S.A.  
Tel: +4 021.304.7597  
PV-Romania@zentiva.com

**Slovenija**

Zentiva, k.s.  
Tel: +386 360 00 408  
PV-Slovenia@zentiva.com

**Slovenská republika**

Zentiva, a.s.  
Tel: +421 2 3918 3010  
PV-Slovakia@zentiva.com

**Suomi/Finland**

Zentiva Denmark ApS  
Puh/Tel: +358 942 598 648  
PV-Finland@zentiva.com

**Sverige**

Zentiva Denmark ApS  
Tel: +46 840 838 822  
PV-Sweden@zentiva.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Zentiva, k.s.  
Tel: +44 (0) 800 090 2408  
PV-United-Kingdom@zentiva.com

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

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