

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/75 mg kalvopäällysteiset tabletit
Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/75 mg kalvopäällysteiset tabletit
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää klopidogreelivetyksulfaattia, joka vastaa 75 mg klopidogreelia, ja 75 mg asetyylisalisylihappoa (ASAa).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 48 mg laktoosia

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg kalvopäällysteiset tabletit
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää klopidogreelivetyksulfaattia, joka vastaa 75 mg klopidogreelia, ja 100 mg asetyylisalisylihappoa (ASAa).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 48 mg laktoosia ja 0,81 mg alluranpunaista AC:tä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti)

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/75 mg kalvopäällysteiset tabletit
Keltainen, soikea, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen; noin 14,5 mm × 7,4 mm; toisella puolella kaiverrettu merkintä ”CA2” ja toisella ”M”.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg kalvopäällysteiset tabletit
Vaaleanpunainen, soikea, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen; noin 14,8 mm × 7,8 mm; toisella puolella kaiverrettu merkintä ”CA3” ja toisella ”M”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan on tarkoitettu aterotromboottisten tapahtumien sekundaaripreventioon aikuispotilaille, jotka käyttävät ennestään sekä klopidogreelia että asetyylisalisylihappoa (ASAa). Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan on kiinteäannoksinen yhdistelmävalmiste hoidon jatkoon

- potilaille, joilla on sepelvaltimotautikohtaus ilman ST-segmentin nousua (epästabiili angina pectoris tai non-Q-aaltoinfarkti) mukaan lukien potilaat, joille asennetaan stentti perkutaanisen sepelvaltimoimenpiteen yhteydessä
- lääkkein hoidetuille potilaille, joilla on akuutti sydäninfarkti, johon liittyy ST-segmentin nousu, ja joille soveltuu trombolyyttinen hoito.

Lisätietoja ks. kohta 5.1.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset ja iäkkäät

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/75 mg kalvopäällysteiset tabletit

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan -valmistetta otetaan yksi 75 mg/75 mg annos kerran vuorokaudessa.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg kalvopäällysteiset tabletit

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan -valmistetta otetaan yksi 75 mg/100 mg annos kerran vuorokaudessa.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan -yhdistelmävalmistetta käytetään sen jälkeen, kun klopidogreeli- ja ASA-hoito on kumpikin aloitettu erikseen, ja se korvaa yksittäiset klopidogreeli- ja ASA-valmisteet.

- *Potilaat, joilla on sepelvaltimotautikohtaus ilman ST-segmentin nousua* (epästabiili angina pectoris tai non-Q-aaltoinfarkti): Optimaalista hoidon kestoa ei ole virallisesti vahvistettu. Kliiniset tutkimukset tukevat 12 kuukauden käyttöä, ja paras hyöty saavutetaan 3 kuukauden kohdalla (ks. kohta 5.1). Jos Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan -valmisteen käyttö lopetetaan, potilas voi hyöttyä hoidon jatkamisesta yhdellä antitromboottisella lääkevalmisteella.
- *Potilaat, joilla on akuutti sydäninfarkti, johon liittyy ST-segmentin nousu*: Hoito 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). Jos Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan -valmisteen käyttö lopetetaan, potilas voi hyöttyä hoidon jatkamisesta yhdellä antitromboottisella lääkevalmisteella.

Jos annos jää ottamatta, ja se huomataan

- 12 tunnin kuluessa normaalin aikataulun mukaisesta lääkkeenottoajasta: potilaan on otettava annos heti ja seuraava annos normaalin aikataulun mukaan
- yli 12 tunnin kuluttua: potilaan on otettava seuraava annos normaalin aikataulun mukaan, eikä hän saa ottaa kaksinkertaista annosta.

Pediatriset potilaat

Klopidogreelin/asetyylisalisyylihapon turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan -valmistetta ei suositella tälle potilasryhmälle.

Munuaisten vajaatoiminta

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan -valmistetta ei saa käyttää, jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.3). Käytöstä lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa on vain vähän kokemusta (ks. kohta 4.4). Siksi Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan -valmistetta on käytettävä varoen näiden potilaiden hoitoon.

Maksan vajaatoiminta

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan -valmistetta ei saa käyttää, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3). Käytöstä potilaille, joilla on keskivaikea maksan vajaatoiminta ja mahdollinen vuototaipumus, on vain vähän kokemusta (ks. kohta 4.4). Siksi Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan -valmistetta on käytettävä varoen näiden potilaiden hoitoon.

Antotapa

Suun kautta.

Voidaan ottaa ruuan kanssa tai ilman.

4.3 Vasta-aiheet

Koska Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan -lääkevalmisteessa on kahta vaikuttavaa ainetta, sen käyttö on vasta-aiheista seuraavissa tapauksissa:

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

Koska valmisteessa on ASAa, sen käyttö on vasta-aiheista myös seuraavissa tapauksissa:

- Yliherkkyys ei-steroidisille tulehduskipulääkkeille (NSAID) sekä astma, nuha ja nenäpolyypit. Potilaat, joilla on aiemmin todettu mastosytoosi ja joille asetyyylisilylihapon käyttö saattaa aiheuttaa vakavia yliherkkyysreaktioita (mukaan lukien verenkiertosokki, johon liittyy punoitusta, hypotensiota, takykardiaa ja oksentelua).
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min).
- Viimeinen raskauskolmannes (ks. kohta 4.6).

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). Koska Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan sisältää kahta antitromboottista ainetta, sitä on käytettävä varoen potilaille, joilla saattaa olla lisääntynyt vuotoriski vammaan, leikkauksen tai muun sairaustilan vuoksi tai jotka saavat muita NSAID-lääkkeitä, mukaan lukien COX-2:n estäjiä, hepariinia, glykoproteiini IIb/IIIa:n estäjiä, selektiivisiä serotoniinin takaisinoton estäjiä (SSRI-lääkkeet), voimakkaita CYP2C19:n indusoreja, trombolyyttejä 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. Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan -valmisteen ja suun kautta otettavien veren hyytymistä estävien lääkkeiden samanaikaista käyttöä ei suositella, koska se voi lisätä verenvuodon määrää (ks. kohta 4.5).

Potilaan on kerrottava häntä hoitaville lääkäreille ja hammaslääkäreille Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan -hoidosta ennen leikkausta ja ennen minkä tahansa uuden lääkevalmisteen käytön aloittamista. Elektivistä leikkausta harkittaessa kahden antitromboottisen lääkeaineen käytön tarve on käytävä läpi ja yhden antitromboottisen lääkeaineen käyttöä on harkittava. Jos potilaan on keskeytettävä antitromboottinen hoito väliaikaisesti, Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan -valmisteen käyttö on keskeytettävä 7 päivää ennen leikkausta.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan pidentää vuotoaikaa, ja valmisteen käytössä on noudatettava varovaisuutta potilailla, joilla on vuotoherkkiä leesioita (erityisesti ruuansulatuskanavassa tai silmässä).

Lisäksi potilaille on kerrottava, että verenvuodon tyrehtyminen voi kestää Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan -hoidon aikana tavallista pitempään, ja että heidän on ilmoitettava lääkärilleen kaikista epätavallisista verenvuodoista (vuotokohta tai vuodon kesto).

Tromboottinen trombosytopeeninen purppura (TTP)

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

Hankittu hemofilia

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

Äskettäinen ohimenevä aivoverenkiertohäiriö tai aivohalvaus

ASAn ja klopidoogreelin yhdistelmän on osoitettu lisäävän vakavia verenvuotoja äskettäin ohimenevän aivoverenkiertohäiriön tai aivohalvauksen sairastaneilla potilailla, joilla iskeemisten tapahtumien uusiutumisen riski on suurentunut. Siksi varovaisuutta on noudatettava, jos nämä lääkeaineet lisätään hoitoon muissa kuin sellaisissa hoitotilanteissa, joissa yhdistelmän on osoitettu olevan hyödyllinen.

Sytokromi P450 2C19 (CYP2C19)

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

Koska klopidoogreeli metaboloituu aktiiviseksi metaboliitiksi osittain CYP2C19:n kautta, voidaan olettaa, että tämän entsyymien aktiivisuutta inhiboivien lääkevalmisteiden käyttö pienentää klopidoogreelin aktiivisen metaboliitin pitoisuutta. Tämän interaktion kliinistä merkitystä ei vielä tiedetä. Siksi 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 klopidoogreelin 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 klopidoogreelilla ja CYP2C8-substraateilla edellyttää varovaisuutta (ks. kohta 4.5).

Ristireaktiot tienopyridiiniiryhmässä

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

ASAn edellyttämä varovaisuus

- Potilaat, joilla on esiintynyt astmaa tai allergioita, koska heillä yliherkkyysreaktioiden riski on suurentunut.
- Kihtiä sairastavat potilaat, koska pienet ASA-annokset suurentavat uraattipitoisuutta.
- Alle 18-vuotiaat lapset; ASAn ja Reyen oireyhtymän välillä on mahdollinen yhteys. Reyen oireyhtymä on hyvin harvinainen sairaus, joka saattaa johtaa kuolemaan.
- Tätä lääkettä on annettava tarkassa lääkärin valvonnassa potilaille, joilla on glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasin (G6PD) puutos hemolyysin riskin vuoksi (ks. kohta 4.8).
- Alkoholilla voi lisätä maha-suolikanavan vaurioiden riskiä, kun sitä käytetään yhtä aikaa ASAn kanssa. Potilaille on annettava tietoja maha-suolikanavan vaurioiden ja verenvuotoriskeistä, jotka liittyvät klopidoogreeli-ASA -yhdistelmän käyttöön yhdessä alkoholin kanssa. Tämä on tärkeää etenkin, jos alkoholin kulutus on pitkäaikaista tai runsasta. (Ks. kohta 4.5.)

Maha-suolikanava

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan -valmistetta on käytettävä varoen, jos potilaalla on ollut peptinen haava tai gastroduodenaalinen verenvuoto tai lieviä maha-suolikanavan yläosan oireita, sillä ne voivat johtua mahahaavasta, joka voi aiheuttaa mahaverenvuotoa. Maha-suolikanavan haittavaikutuksia, mm. mahakipua, närästystä, pahoinvointia, oksentelua ja maha-suolikanavan verenvuotoa, saattaa esiintyä. Lievät maha-suolikanavan oireet, kuten dyspepsia, ovat yleisiä, ja niitä voi ilmetä koska tahansa hoidon aikana. Lääkärin on tarkkailtava maha-suolikanavan haavaumien ja verenvuodon merkkejä myös silloin, kun potilaalla ei ole aiemmin esiintynyt maha-suolikanavan oireita. Potilaille on kerrottava maha-suolikanavan haittavaikutusten oireista sekä siitä, mitä niiden ilmetessä tulee tehdä. (Ks. kohta 4.8.)

Vaikeiden komplikaatioiden, kuten maha-suolikanavan haavauman, perforaation ja verenvuodon, riski on suurentunut, jos potilas saa samanaikaisesti nikorandiilia ja NSAID-lääkettä, kuten ASA ja lysiiniasetyyliisilylaatti (ks. kohta 4.5).

Apuaineet

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-meetyymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkevalmistetta.

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

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg kalvopäällysteiset tabletit sisältävät alluranpunainen AC:tä, joka saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita.

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 veren hyytymistä estävät lääkkeet

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan -valmisteen samanaikaista käyttöä suun kautta otettavien veren hyytymistä estävien lääkkeiden kanssa ei suositella, koska verenvuodon määrä saattaa lisääntyä (ks. kohta 4.4). Vaikka klopidogreelin antaminen 75 mg/vrk ei muuttanut S-varfariinatriumin farmakokinetiikkaa tai pitkäkestoista varfariinihoitoa saavien potilaiden INR-arvoa (International Normalised Ratio), klopidogreelin antaminen varfariinin kanssa lisää verenvuodon riskiä, koska sillä on oma vaikutuksensa hemostaasiin.

Glykoproteiini IIb/IIIa:n estäjät

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan -valmistetta on käytettävä varoen potilaille, jotka saavat samanaikaisesti glykoproteiini IIb/IIIa:n estäjiä (ks. kohta 4.4).

Hepariini

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

Trombolyytit

Klopidogreelin, fibrinolispesifisten ja ei-fibrinolispesifisten 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). Klopidogreelin/asetyyliisilylihapon ja muiden

trombolyyttisten lääkeaineiden samanaikaisen käytön turvallisuutta ei ole vahvistettu virallisesti, joten varovaisuutta on noudatettava käytettäessä näitä lääkkeitä samanaikaisesti (ks. kohta 4.4).

NSAID-lääkkeet

Terveillä vapaaehtoisilla suoritettussa kliinisessä tutkimuksessa klopidoorelin ja naprokseenin samanaikainen käyttö lisäsi piilevää verenhukkaa ruuansulatuskanavassa. Tämän vuoksi samanaikaista käyttöä NSAID-lääkkeiden, mukaan lukien COX-2:n estäjien, kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4).

Kokeellisten tietojen perusteella ibuprofeeni saattaa estää pienten ASA-annosten vaikutusta verihituleiden aggregaatioon, jos näitä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti. Nämä tiedot ovat kuitenkin rajallisia, eikä *ex vivo* -tietojen perusteella voida varmuudella päätellä kliinistä vaikutusta, joten selvää johtopäätöstä ei voida tehdä ibuprofeenin säännöllisestä käytöstä. Ibuprofeenin satunnaisella käytöllä ei todennäköisesti kuitenkaan ole kliinisesti merkittävää vaikutusta (ks. kohta 5.1).

Metamitsoli

Metamitsoli saattaa vähentää asetyylisalisylihapon verihituleiden aggregaatioon kohdistuvaa vaikutusta samanaikaisesti käytettynä. Siksi tätä yhdistelmää tulisi käyttää varoen potilaille, jotka käyttävät pieniannoksista asetyylisalisylihappoa kardiovaskulaariseksi suojaksi.

SSRI-lääkkeet

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

Muu samanaikainen hoito klopidoorelin kanssa

CYP2C19:n indusorit

Koska klopidooreli metaboloituu aktiiviseksi metaboliitiksi osittain CYP2C19:n välityksellä, voidaan olettaa, että tämän entsyymien aktiivisuutta indusoiden lääkevalmisteiden käyttö suurentaa klopidoorelin aktiivisen metaboliitin pitoisuutta.

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

CYP2C19:n estäjät

Koska klopidooreli metaboloituu aktiiviseksi metaboliitiksi osittain CYP2C19:n kautta, voidaan olettaa, että tämän entsyymien aktiivisuutta inhiboivien lääkevalmisteiden käyttö pienentää klopidoorelin aktiivisen metaboliitin pitoisuutta. Tämän interaktion kliinistä merkitystä ei vielä tiedetä. Siksi samanaikaista hoitoa voimakkailla tai keskivahvoilla CYP2C19-entsyymiä inhiboivilla lääkeaineilla 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 efavirensi.

Protonipumpun estäjät (PPI)

Samaan aikaan tai 12 tuntia klopidooreliannoksen 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 näiden 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 verihiiutaleiden aggregaation estäminen. Nämä tulokset osoittavat, että klopidogreelia voidaan antaa samanaikaisesti pantopratsolin kanssa.

Ei ole todisteita siitä, että muut mahahappoja vähentävät tai neutraloivat lääkeaineet, kuten H₂-salpaajat tai antasidit, häiritsisivät klopidogreelin antitromboottista vaikutusta.

Antiretroviraaliset hoidot (ART)

Ritonaviirilla tai kobisistaatilla tehostettuja antiretroviraalisia hoitoja saavilla HIV-potilailla altistuksen klopidogreelin aktiiviselle metaboliitille ja verihiiutaleiden eston on osoitettu olevan merkittävästi vähäisempää. Vaikka näiden tulosten kliinistä merkitystä ei vielä tiedetä, spontaaneja raportteja on saatu tehostettuja ART-hoitoja saavista HIV-potilaista, joilla on ilmennyt ahtauman poiston jälkeen uusia tukkeutumia tai joille on kehittynyt tromboottisia tapahtumia klopidogreelilla toteutetun kyllästyshoidon aikana. Ritonaviirin samanaikainen käyttö voi pienentää klopidogreelialtistusta ja keskimääräistä verihiiutaleiden estoa. Siksi klopidogreelin ja tehostetun ART:n samanaikaista käyttöä ei voida suositella.

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 merkittävästi klopidogreelin farmakodynamiikkaan.

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

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

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

Muu samanaikainen hoito ASAn kanssa

ASAn käytön yhteydessä on ilmoitettu esiintyneen yhteisvaikutuksia seuraavien lääkevalmisteiden kanssa:

Virtsahapon eritystä lisäävät lääkkeet (bentsbromaroni, probenesidi, sulfiinipyratsoni)

Varovaisuus on tarpeen, koska ASA saattaa estää virtsahapon eritystä lisäävien lääkkeiden vaikutusta virtsahapon kilpailevan eliminaation vuoksi.

Metotreksaatti

Koska Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan -valmisteessa on ASAA, yli 20 mg:n viikoittaisia metotreksaattiannoksia on käytettävä varoen samanaikaisesti Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan -valmisteen kanssa, koska se voi estää metotreksaatin munuaispuhdistumaa, mikä puolestaan voi aiheuttaa luuydintoksisuutta.

Tenofoviiri

Tenofoviiridisoproksiilifumaraatin ja ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden (NSAID) samanaikainen anto voi lisätä munuaisten vajaatoiminnan riskiä.

Valproiinihappo

Salisyylaattien ja valproiinihapon samanaikainen anto voi pienentää valproiinihapon sitoutumista proteiineihin ja estää valproiinihapon metaboliaa, josta seuraa kokonais- ja vapaan valproiinihapon suurentuneet pitoisuudet seerumissa.

Vesirokkorokotus

Suosittelaaan, että potilaille ei anneta salisyylaatteja 6 viikon aikana vesirokkorokotuksen jälkeen. Reyen oireyhtymätapauksia on ilmaantunut salisyylaattien käytön seurauksena vesirokon aikana (ks. kohta 4.4).

Asetatsolamidi

Varovaisuutta suositellaan käytettäessä salisyylaatteja samanaikaisesti asetatsolamidin kanssa, koska metabolisen asidoosin riski kasvaa.

Nikorandiili

Vaikeiden komplikaatioiden, kuten maha-suolikanavan haavauman, perforaation ja verenvuodon, riski on suurentunut, jos potilas saa samanaikaisesti nikorandiilia ja NSAID-lääkettä, kuten ASA ja lysiiniasetyyliisalisylaatti (ks. kohta 4.4).

Muut yhteisvaikutukset ASAn kanssa

Suurempia (anti-inflammatorisia) ASA-annoksia käytettäessä on ilmoitettu esiintyneen yhteisvaikutuksia myös seuraavien lääkevalmisteiden kanssa: angiotensiinikonvertaasin (ACE) estäjät, fenytoiini, beetasalpaajat, diureetit ja suun kautta otettavat verensokeripitoisuutta pienentävät lääkkeet.

Alkoholi

Alkoholi voi lisätä maha-suolikanavan vaurioiden riskiä, kun sitä käytetään yhtä aikaa ASAn kanssa. Potilaille on annettava tietoja maha-suolikanavan vaurioiden ja verenvuotoriskeistä, jotka liittyvät klopidogreeli-ASA-yhdistelmän käyttöön yhdessä alkoholin kanssa. Tämä on tärkeää etenkin, jos alkoholin kulutus on pitkäaikaista tai runsasta (ks. kohta 4.4).

Muut yhteisvaikutukset klopidogreelin ja ASAn kanssa

Kliinisiin tutkimuksiin, joissa tutkittiin klopidogreelin ja enintään 325 mg:n ASA-ylläpitoannoksen yhdistelmää, osallistui yli 30 000 potilasta, ja he 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.

Edellä olevan spesifisen lääkevalmisteiden yhteisvaikutuksia koskevan tiedon lisäksi ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan -valmisteen ja muiden aterotromboosipotilaille yleisesti annettavien lääkevalmisteiden kesken.

Kuten muidenkin suun kautta otettavien P2Y₁₂-estäjien kohdalla, opioidiagonistien samanaikainen käyttö voi viivästyttää ja vähentää klopidogreelin imeytymistä, mikä oletettavasti johtuu mahalaukun tyhjenemisen hidastumisesta. Tämän kliinistä merkitystä ei tunneta. Parenteraalisen antitromboottisen lääkevalmisteen käyttöä tulee harkita, jos potilaalla on sepelvaltimotautikohtaus ja hän tarvitsee samanaikaisesti morfiinia tai muita opioidiagonisteja.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Kliinistä tietoa raskauden aikaisesta altistumisesta klopidogreelille/asetyyliisalisyylihapolle ei ole. Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan -valmistetta ei pidä käyttää kahden ensimmäisen

raskauskolmanneksen aikana, ellei raskaana olevan potilaan kliininen tilanne edellytä hoitoa klopidogreelilla ja ASAlla.

Koska Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan -valmisteessa on ASAA, sen käyttö on vasta-aiheista viimeisen raskauskolmanneksen aikana.

Klopidogreeli:

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).

ASA:

Pienet annokset (enintään 100 mg/vrk):

Kliinisten tutkimusten perusteella enintään 100 mg:n vuorokausiannokset vaikuttavat turvallisilta rajoitetussa, erityistä seurantaa edellyttävässä obstetrisessä käytössä.

100–500 mg:n vuorokausiannokset:

Yli 100 mg:n ja enintään 500 mg:n vuorokausiannosten käytöstä ei ole riittävästi kliinistä kokemusta, joten seuraavassa esitetyt vähintään 500 mg:n vuorokausiannoksiin liittyvät suositukset koskevat myös tätä annosluetta.

Vähintään 500 mg:n vuorokausiannokset:

Prostaglandiinisynteesin esto voi vaikuttaa haitallisesti raskauteen ja/tai alkion ja sikiön kehitykseen. Epidemiologisten tutkimusten tiedot viittaavat siihen, että prostaglandiinisynteesin estäjän käyttö alkuraskauden aikana lisää keskenmenon, sydänepämuodostumien ja vatsahalkion riskiä. Sydän- ja verisuoniepämuodostumien absoluuttinen riski suureni alle 1 %:sta noin 1,5 %:iin. Riskin uskotaan suurenevan annoksen suurenemisen ja hoidon pitenemisen myötä. Eläinkokeissa prostaglandiinisynteesin estäjän käytön on osoitettu aiheuttavan lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Potilaan ei pidä käyttää asetyylisalisyliihappoa ennen amenorrea-ajan 24. viikkoa (viides raskauskuukausi), ellei se ole selvästi tarpeen. Jos nainen käyttää asetyylisalisyliihappoa raskautta yrittäessään tai ennen amenorrea-ajan 24. viikkoa (viides raskauskuukausi), annos on pidettävä mahdollisimman pienenä ja hoitoaika mahdollisimman lyhyenä.

Kuudennen raskauskuukauden alusta kaikki prostaglandiinisynteesin estäjät voivat altistaa

- sikiön
 - kardiopulmonaalille toksisuudelle (valtimotiehyen ennenaikainen sulkeutuminen ja keuhkoverenpainetauti)
 - munuaisten toimintahäiriölle, joka voi johtaa munuaisten vajaatoimintaan ja lapsiveden niukkuuteen
- raskauden loppuvaiheessa äidin ja vastasyntyneen
 - mahdolliselle vuotoajan pidentymiselle; aggregaation estovaikutukselle, joka voi ilmetä jo hyvin pieniä annoksia käytettäessä
 - kohdun supistusten heikentymiselle, mikä voi viivästyttää tai pitkittää synnytystä.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö klopidogreeli ihmisen rintamaitoon. Eläinkokeissa on osoitettu, että klopidogreeli erittyy rintamaitoon. Pienen osan ASAsta tiedetään erittyvän ihmisen rintamaitoon. Rintaruokinta on lopetettava Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan -hoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

Klopidogreelia/asetyylisalisyliihappoa koskevaa hedelmällisyystietoa ei ole. Klopidogreelin ei ole osoitettu muuttavan hedelmällisyyttä eläinkokeissa. Ei tiedetä, muuttaako Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan -valmisteen ASA-annos hedelmällisyyttä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan -valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Klopidogreelin turvallisuutta on arvioitu yli 42 000 potilaalla, jotka ovat osallistuneet kliinisiin tutkimuksiin, joissa yli 30 000 potilasta sai klopidogreelin ja ASAn yhdistelmää ja yli 9 000 potilasta sai hoitoa vähintään vuoden ajan. Jäljempänä on kerrottu kliinisesti merkittävistä haittavaikutuksista, joita havaittiin neljässä merkittävässä tutkimuksessa: CAPRIE-tutkimuksessa (tutkimus, jossa pelkkää klopidogreelia verrattiin ASAan) sekä CURE-, CLARITY- ja COMMIT-tutkimuksissa (tutkimuksia, joissa klopidogreelin ja ASAn yhdistelmää verrattiin pelkkään ASAan). Kaiken kaikkiaan klopidogreeli 75 mg/vrk oli siedettävyydeltään samankaltainen kuin ASA annostasolla 325 mg/vrk CAPRIE-tutkimuksessa iästä, sukupuolesta ja rodusta riippumatta. Kliinisistä tutkimuksista saadun kokemuksen lisäksi haittavaikutuksia on ilmoitettu markkinoille tulon jälkeen.

Verenvuoto on kaikkein yleisimmin raportoitu haitta sekä kliinisissä tutkimuksissa että valmisteiden 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 klopidogreeliryhmässä ja ASA-ryhmässä samaa luokkaa.

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

CLARITY-tutkimuksessa verenvuodot lisääntyivät kokonaisvaltaisesti klopidogreelin ja ASAn yhdistelmää saaneessa ryhmässä verrattuna pelkkää ASAA saaneiden 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 pieni ja samanlainen molemmissa ryhmissä.

Haittavaikutusluettelo taulukossa

Klopidogreelin, asetyylisalisyylihapon tai klopidogreelin ja asetyylisalisyylihapon yhdistelmän aiheuttamat haittavaikutukset, jotka ilmaantuivat joko kliinisten tutkimusten aikana tai raportoitiin markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa, on esitetty seuraavassa taulukossa. Esiintymistiheyden arvioinnissa on käytetty seuraavaa luokitusta: yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Kunkin elinjärjestelmän haittavaikutukset on esitetty vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmä	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen, tuntematon
Veri ja imukudos		trombosytopenia, leukopenia, eosinofilia	neutropenia, mukaan lukien vaikea neutropenia	tromboottinen trombosytopeeninen purppura (TTP) (ks. kohta 4.4), luuydinlama*, aplastinen anemia, pansytopenia, bisytopenia*, agranulosytoosi, vaikea trombosytopenia, hankittu hemofilia A, granulosytopenia, anemia, hemolyyttinen anemia potilailla, joilla on glukoosi-6-fosfaattidehydrogenasiin (G6PD) puutos* (ks. kohta 4.4)
Sydän				Kounisin oireyhtymä (vasospastinen allerginen angiina/allerginen sydäninfarkti) asetyylisalisyylihapon* tai klopido greelin** aiheuttaman yliherkkyysoireyhtymän yhteydessä
Immuunijärjestelmä				anafylaktinen sokki*, seerumitauti, anafylaktiset reaktiot, ristireaktiivinen lääkeaine yliherkkyys tienopyridiini ryhmässä (kuten tiklopidiini, prasugreeli) (ks. kohta 4.4)** , insuliinin autoimmuunioireyhtymä, joka voi johtaa vaikeaan hypoglykemiaan erityisesti potilailla, jotka ovat HLA DRA4 -alatyyppejä (yleisempi japanilaisessa väestössä)** , ruoka-aineallergian oireiden paheneminen*
Aineenvaihdunta ja ravitsemus				hypoglykemia*, kihti* (ks. kohta 4.4)
Psyykkiset häiriöt				hallusinaatiot, sekavuus
Hermosto		kallonsisäiset verenvuodot (osa raportoitu kuolemaan johtaneina, etenkin iäkkäillä), päänsärky, tuntehäiriöt, heitehuimaus		makuuainin muutokset, makuuainin puute

Elinjärjestelmä	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen, tuntematon
Silmät		silmän verenvuoto (sidekalvo, silmän sisäinen, verkkokalvo)		
Kuulo ja tasapainoelin			kiertoaiheisuus	kuulon heikkeneminen* tai tinnitus*
Verisuonisto	verenpurkaus			vaikea verenvuoto, leikkaushaavan verenvuoto, vaskuliitti (mukaan lukien Henoch-Schönleinin purppura*), hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välirikarsina	nenäverenvuoto			hengitysteiden verenvuoto (veriyskä, keuhkojen verenvuoto), bronkospasmi, interstitiellinen pneumoniitti, pitkäaikaiseen käyttöön tai asetyylisalisyylihappoyliherkkyysreaktioon liittyvä muu kuin sydänperäinen keuhkoturvotus*, eosinofiilinen pneumonia.

Elinjärjestelmä	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen, tuntematon
Ruuansulatuselimistö	maha-suolikanavan verenvuoto, ripuli, vatsakipu, ruuansulatushäiriö	mahahaava ja pohjukaissuolihäiriö, gastriitti, oksentelu, pahoinvointi, ummetus, ilmavaivat	vatsakalvontakainen verenvuoto	maha-suolikanavan ja vatsakalvontakainen verenvuoto kuolemaan johtavana, haimatulehdus. Maha-suolikanavan yläosan häiriöt (ruokatorvitulehdus, ruokatorven haavauma, perforaatio, erosiivinen gastriitti, erosiivinen pohjukaissuolitulehdus; gastroduodenaalinen haavauma/perforaatiot)*; maha-suolikanavan alaosan häiriöt (ohutsuolen [jejunum ja ileum] ja paksusuolen [koolon ja peräsuoli] haavat, koolonin tulehdus ja suolen puhkeaminen)*; maha-suolikanavan yläosan oireet*, kuten mahakipu (ks. kohta 4.4); näihin asetyylialisyylihapon mahalaukkuun ja suoleen liittyviin reaktioihin saattaa liittyä verenvuotoa ja niitä saattaa ilmetä millä tahansa asetyylialisyylihapon annoksella, ja potilailla voi olla varoittavia oireita tai aiempia vakavia mahalaukkuun ja suoleen liittyviä tapahtumia. Tämä ei kuitenkaan ole välttämätöntä*. Koliitti (mukaan lukien haavainen tai lymfosyyttinen koliitti), stomatiitti, akuutti pankreatiitti asetyylialisyylihapon aiheuttaman yliherkkyyksireaktion yhteydessä*.
Maksa ja sappi				akuutti maksan vajaatoiminta, maksavaurio, pääasiassa heptosellulaarinen*, hepatiitti, maksaentsyymiarvojen nousu*, poikkeavat arvot maksan toimintakokeissa, krooninen hepatiitti*

Elinjärjestelmä	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen, tuntematon
Iho ja ihonalainen kudος	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, toistopunoittuma*
Sukupuolielimet ja rinnat			gynekomastia	
Luusto, lihakset ja sidekudos				luuston ja lihasten verenvuodot (verta nivelissä), artriitti, nivelkivut, lihaskivut
Munuaiset ja virtsatiet		verivirtsaisuus		munuaisten vajaatoiminta*, akuutti munuaisten vajaatoiminta (etenkin potilailla, joilla on ennestään munuaisten vajaatoiminta, sydämen dekompenaatio, nefriittinen oireyhtymä tai samanaikainen diureettihoido)*, glomerulonefriitti, veren kreatiniinin nousu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	pistoskohdan verenvuoto			kuume, edeema*
Tutkimukset		pitkittynyt verenvuotoaika, neutrofiilien määrän lasku, verihiutaleiden määrän lasku		

* Tiedot, jotka on ilmoitettu ASAA koskeissa julkaistuissa tiedoissa ja joiden yleisyys on ”tuntematon”.

** Klopido greelille ilmoitetut tiedot, joiden yleisyys on ”tuntematon”.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

4.9 Yliannostus

Klopidogreeli

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

ASA

Seuraavat oireet yhdistetään keskivaikeaan myrkytykseen: heitehuimaus, päänsärky, tinnitus, sekavuus ja maha-suolikanavaoireet (pahoinvointi, oksentelu ja mahakipu).

Vaikean myrkytyksen yhteydessä esiintyy vakavia happo-emästasapainon häiriöitä. Aluksi hyperventilaatio aiheuttaa respiratorisen alkaloosin. Myöhemmin ilmenee respiratorinen asidoosi hengityskeskusta lamaavan vaikutuksen vuoksi. Salisylaattien vaikutuksesta ilmenee myös metabolinen asidoosi. Lapset, imeväiset ja pikkulapset päätyvät usein hoitoon vasta myrkytyksen myöhäisessä vaiheessa, ja he ovat yleensä jo edenneet asidoosivaiheeseen.

Myös seuraavia oireita saattaa ilmetä: dehydraatioon johtava hypertermia ja hikoilu, levottomuus, kouristukset, hallusinaatiot ja hypoglykemia. Hermoston lamaantuminen voi aiheuttaa kooman, kardiovaskulaarisen kollapsin ja hengityspysähdyksen. Kuolettava annos asetyylisalisyylihappoa on 25–30 g. Yli 300 mg/l (1,67 mmol/l) salisyylihappopitoisuus plasmassa viittaa myrkytykseen.

ASAn ja klopidogreelin kiinteäannoksen yhdistelmän yliannostukseen saattaa liittyä lisääntynyt verenvuoto ja siitä johtuvat vuotokomplikaatiot klopidogreelin ja ASAn farmakologisen vaikutuksen vuoksi.

Muuta kuin sydänperäistä keuhkoturvotusta voi ilmetä äkillisen tai pitkäkestoisen asetyylisalisyylihapon yliannostuksen yhteydessä (ks. kohta 4.8).

Jos henkilö on saanut toksisen annoksen, sairaalahoito on välttämätöntä. Jos kyseessä on keskivaikea myrkytys, oksennuttamista voidaan yrittää; jos se ei onnistu, mahahuuhtelu on aiheellinen. Tämän jälkeen annetaan lääkehiiltä (adsorbentti) ja natriumsulfaattia (laksatiivi). Virtsan alkalisointi (250 mmol natriumvetykarbonaattia kolmen tunnin ajan) ja samanaikainen virtsan pH:n seuraaminen on aiheellista. Hemodialyysi on vaikean myrkytyksen ensisijainen hoito. Muita myrkytyksen merkkejä hoidetaan oireenmukaisesti.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antitromboottiset lääkkeaineet, aggregaation estäjät lukuun ottamatta hepariinia, ATC-koodi: B01AC30

Vaikutusmekanismi

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

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

Farmakodynaamiset vaikutukset

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

Asetyylisalisyylihappo estää verihutiuleiden aggregaatiota estämällä pysyvästi prostaglandiinisynteesiin osallistuvan syklo-oksigenaasin toiminnan. Tällöin se estää tromboksaani A₂:n muodostumisen. Tromboksaani A₂ aiheuttaa verihutiuleiden aggregaatiota ja verisuonten supistumista. Tämä estovaikutus kestää verihutiuleen koko elinajan.

Kokeellisten tietojen perusteella ibuprofeeni saattaa estää pienten ASA-annosten vaikutusta verihutiuleiden aggregaatioon, jos näitä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti. Kun yhdessä tutkimuksessa otettiin 400 mg:n kerta-annos ibuprofeenia 8 tunnin aikana ennen nopeasti vapautuvassa muodossa ollutta 81 mg:n ASA-annosta tai enintään 30 minuuttia sen jälkeen, ASAn vaikutus tromboksaanin muodostumiseen ja verihutiuleiden aggregaatioon heikkeni. Nämä tiedot ovat kuitenkin rajallisia, eikä *ex vivo* -tietojen perusteella voida varmuudella päätellä kliinistä vaikutusta, joten selvää johtopäätöstä ei voida tehdä ibuprofeenin säännöllisestä käytöstä. Ibuprofeenin satunnaisella käytöllä ei todennäköisesti kuitenkaan ole kliinisesti merkittävää vaikutusta.

Kliininen teho ja turvallisuus

Klopidooreelin ja ASAn yhdistelmän turvallisuutta ja tehokkuutta on arvioitu kolmessa kaksoissokk tutkimuksessa, joihin osallistui yli 61 900 potilasta: CURE-, CLARITY- ja COMMIT-tutkimuksissa verrattiin klopidooreelin ja ASAn yhdistelmää pelkkään ASAan, ja kumpaakin hoitoa käytettiin yhdessä muun normaalihoiton kanssa.

CURE-tutkimuksessa oli 12 562 potilasta, joilla oli akuutti sepelvaltimotautikohtaus ilman ST-segmentin nousua (epästabiili angina pectoris tai non-Q-aaltointfarkti) ja jotka olivat tulleet hoitoon 24 tunnin kuluessa siitä, kun rintakivut tai iskemiaan viittaavat oireet viimeksi alkoivat. Potilailla tuli olla joko uuteen iskemiaan sopivia EKG-muutoksia tai sydänentsyymiarvojen nousua tai I- tai T-troponiiniarvo ainakin kaksinkertainen normaalin ylärajaan nähden. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko klopidooreelia (300 mg:n kyllästysannos, jonka jälkeen 75 mg/vrk, N=6 259) yhdessä ASAn kanssa (75–325 mg kerran vuorokaudessa) tai pelkkää ASAa (N=6 303), (75–325 mg kerran vuorokaudessa) muiden asiaankuuluvien hoitojen kanssa. Potilaita hoidettiin enintään vuoden ajan. CURE-tutkimuksessa 823 (6,6 %) potilasta sai samanaikaista GPIIb/IIIa:n estäjälääkitystä. Hepariniä annettiin yli 90 %:lle potilaista, eikä samanaikainen hepariinihoito vaikuttanut merkittävästi suhteelliseen vuotofrekvenssiin klopidooreelin ja ASAn yhdistelmän sekä pelkän ASAn välillä.

Ensisijaisen päätetapahtuman (sydän- ja verisuonitautiperäinen kuolema, sydäninfarkti tai aivohalvaus) kokeneiden potilaiden määrä oli 582 (9,3 %) klopidooreelin ja ASAn yhdistelmähoitoa saaneiden ryhmässä ja 719 (11,4 %) ASAa saaneiden ryhmässä; suhteellinen riski pieneni 20 % (RRR) (95 % CI 10–28 %; p=0,00009) klopidooreelin ja ASAn yhdistelmähoitoa saaneiden ryhmässä (17 %:n suhteellisen 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 verisuonitapahtumat (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. Hyödyn ei siis havaittu enää lisääntyvän klopidooreelin ja ASAn yhdistelmähoitoa saaneissa ryhmässä 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 %) klopidogreelin ja ASAn yhdistelmähoitoa saaneiden ryhmässä ja 1 187 (18,8 %) ASAa saaneiden ryhmässä; suhteellinen riski pieneni 14 % (95 % CI 6–21 %, p=0,0005) klopidogreelin ja ASAn yhdistelmähoitoa saaneessa ryhmässä. Tämä hyöty johtui lähinnä tilastollisesti merkitsevistä sydäninfarktin ilmaantuvuuden vähenemisestä (287 [4,6 %] klopidogreelin ja ASAn yhdistelmähoitoryhmässä ja 363 [5,8 %] ASA-ryhmässä). Muutosta ei nähty epästabiliin angina pectoriksen vuoksi tapahtuneiden uusien sairaalahoitajaksojen määrässä.

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

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:n kyllästysannos, jota seurasi 75 mg/vrk, n=1 752) ja ASAa tai pelkkää ASAa (n=1 739), (150–325 mg kyllästysannoksena, jota seurasi 75–162 mg/vrk), fibrinolyttistä ainetta ja tarvittaessa hepariinia. Potilaita seurattiin 30 vuorokautta. Ensisijainen yhdistetty päätetapahtuma oli infarktiin liittyvä tukkeutunut valtimo ennen kotiuttamista tehdyssä sepelvaltimoiden varjoainekuvauksessa tai kuolema tai uusiutunut sydäninfarkti ennen varjoainekuvausta. Potilaiden, joille ei suoritettu varjoainekuvausta, ensisijainen päätetapahtuma oli kuolema tai uusi sydäninfarkti kahdeksanteen päivään tai kotiutukseen mennessä. Potilaista 19,7 % oli naisia ja 29,2 % ≥ 65-vuotiaita. Yhteensä 99,7 % potilaista sai fibrinolyyttejä (fibriinispesifisiä: 68,7 %, ei-fibriinispesifisiä: 31,1 %) 89,5 % hepariinia, 78,7 % beetasalpaajia, 54,7 % ACE:n estäjiä ja 63 % statiineja.

15 % potilaista klopidogreelin ja ASAn yhdistelmää saaneessa ryhmässä ja 21,7 % pelkkää ASA-hoitoa saaneessa ryhmässä saavutti ensisijaisen päätetapahtuman, merkiten 6,7 % absoluuttisen riskin ja 36 % suhteellisen riskin vähenemistä klopidogreelin eduksi (95 % CI: 24, 47 %; p<0,001), pääosin liittyen infarktiin liittyvien valtimoiden tukkeutumien vähenemiseen. Tämä hyöty oli yhdenmukainen kaikissa ennalta määritellyissä alaryhmissä, mukaan lukien potilaiden ikä, sukupuoli, infarktin sijainti ja käytetty fibrinolyytti- tai hepariinityyppi.

2×2 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) ja ASAa (162 mg/vrk) tai pelkkää ASAa (162 mg/vrk), (n=22 891) 28 päivän ajan tai kotiutukseen asti. Yhdistetty päätetapahtuma oli kuolema mistä tahansa syystä ja ensimmäinen uusiutunut sydäninfarkti, aivohalvaus tai kuolema. Potilaspopulaatiosta 27,8 % oli naisia, 58,4 % ≥ 60-vuotiaita (26 % ≥ 70-vuotiaita) ja 54,5 % potilaista sai fibrinolyyttejä.

Klopidogreelin ja ASAn yhdistelmä 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-estäjien, tikagrelorin ja prasugreelin, aikaansaama kliininen hyöty niillä tehdyissä keskeisissä tutkimuksissa liittyy uusiutuvien iskeemisten tapahtumien (akuutti ja subakuutti stentitromboosi, sydäninfakti 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 P2Y₁₂-salpaajaa ja joilla ei ollut ilmennyt haittatapahtumaa yhden kuukauden kohdalla, määrättiin vaihtamaan lääkehoito kiinteään ASA:n ja klopidogreelin yhdistelmään (lievempi hoito kahdella verihituleiden estäjällä (DAPT)) tai jatkamaan lääkehoitoaan (muuttumaton DAPT).

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

Ensisijainen yhdistetty päätetapahtuma, kardiiovaskulaarinen kuolema, aivohalvaus, kiireellinen revaskularisaatio tai BARC (Bleeding Academic Research Consortium) -luokka ≥ 2 , yhden vuoden kohdalla sepelvaltimotautikohtauksen jälkeen todettiin 43 potilaalla (13,4 %) lievemmän DAPT-hoidon ryhmässä ja 85 potilaalla (26,3 %) muuttumattoman DAPT-hoidon ryhmässä ($p<0,01$). Tämä tilastollisesti merkitsevä ero johtui pääasiassa verenvuototapahtumien pienemmästä määrästä eikä iskemiaan liittyvissä päätetapahtumissa raportoitu eroja ($p=0,36$), ja BARC-luokkia ≥ 2 ilmeni lievemmän DAPT-hoidon ryhmässä vähemmän (4,0 %) kuin muuttumattoman DAPT-hoidon ryhmässä (14,9 %) ($p<0,01$). Kaikkia BARC-verenvuodoksi 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 verihiutaleiden toimintakoe (platelet function testing, PFT-koe). Pelkkää prasugreelia saaneet potilaat jatkoivat prasugreelihoitoa 11,5 kuukauden ajan.

Lievempää hoitoa saaneille potilaille tehtiin verihiutaleiden suuren reaktiivisuuden (high platelet reactivity, HPR) kokeet. Jos HPR oli ≥ 46 yksikköä, potilaiden lääkitykseksi palautettiin tehokkaampi prasugreeli-hoito 5 tai 10 mg vuorokaudessa 11,5 kuukauden ajan. Jos HPR oli < 46 yksikköä, potilaat jatkoivat 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 ≥ 2 yhdistetty ilmaantuvuus 12 kuukauden kohdalla) saavutettiin ja se osoitti vähintään samanveroisuuden. 95 potilaalla (7 %) ohjatussa lievemmän hoidon ryhmässä ja 118 potilaalla (9 %) vertailuryhmässä (p vähintään samanveroisuudelle = 0,0004) ilmeni tapahtuma. Ohjattu hoidon lieventäminen ei suurentanut iskeemisten tapahtumien yhdistettyä riskiä (2,5 % lievemmän hoidon ryhmässä, 3,2 % vertailuryhmässä, p vähintään samanveroisuudelle = 0,0115) eikä lisännyt keskeisen toissijaisen päätetapahtuman, BARC-verenvuotoluokan ≥ 2 , esiintyvyyttä (5 % lievemmän hoidon ryhmässä, 6 % vertailuryhmässä (p=0,23)). Kaikkien verenvuototapahtumien (BARC-luokat 1–5) kumulatiivinen ilmaantuvuus oli 9 % (114 tapahtumaa) ohjatussa lievemmän hoidon ryhmässä ja 11 % 137 tapahtumaa) vertailuryhmässä (p=0,14).

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset klopidogreelia/asetyyliisalisyylihappoa sisältävän viitelääkevalmisteen käytöstä sepelvaltimoiden ateroskleroosin hoidossa kaikissa pediatriassa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Klopidogreeli:

Imeytyminen

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

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

Klopidogreeli metaboloituu pääasiassa maksassa. Klopidogreeli metaboloituu *in vitro*- ja *in vivo* kahta päämetaboliareittiä: toinen välittyy esteraasien kautta, 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 tiolijohdannaisista. 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 klopidogreelin yhden 300 mg:n kyllästysannoksen jälkeen kaksi kertaa niin suuri kuin neljän päivän jälkeen 75 mg:n ylläpitoannoksella. C_{max} saavutetaan noin 30–60 minuutin kuluttua annoksesta.

Eliminaatio

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

Farmakogenetiikka

CYP2C19-entsyymi osallistuu sekä aktiivisen metaboliitin että välimetaboliitin, 2-oksi-klopidogreelin muodostukseen. Klopidogreelin aktiivisen metaboliitin farmakokinetiikka ja trombosyyttienesto, kuten on mitattu *ex vivo* verihiutaleiden aggregaatiotutkimuksissa, eroaa CYP2C19:n genotyypin mukaan.

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

Ristikkäistutkimuksessa 40 terveelle vapaaehtoiselle, joista 10 kuului aina yhteen neljästä CYP2C19-metaboloijaryhmästä (ultranopea, vahva, keskivahva ja heikko), arvioitiin farmakokinetiikkaa ja verihiutaleiden vastetta käyttäen 300 mg:n aloitusannosta, jota seurasi 75 mg/vrk ja 600 mg:n aloitusannosta, jota seurasi 150 mg/vrk, joista kumpikin hoito kesti kokonaisuudessaan viisi päivää (vakaa tila).

Aktiiviselle metaboliitille altistumisessa ja verihiutaleiden aggregaation estämisessä (IPA) ei huomattu oleellisia eroja ultranopeasti, vahvasti ja keskivahvasti metaboloivien välillä. Heikosti metaboloivilla altistuminen aktiiviselle metaboliitille väheni 63–71 % verrattuna vahvasti metaboloiviin.

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

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

CYP2C19-genotyypin vaikutusta potilaan kliiniseen vasteeseen klopidogreelille ei ole arvioitu prospektiivisissä, satunnaistetuissa, kontrolloiduissa tutkimuksissa. Kuitenkin tätä vaikutusta klopidogreelia saaviin potilaisiin, joiden genotyyppi on ollut tiedossa, on tutkittu useissa retrospektiivisissä analyyseissä: CURE (n=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 aivohalvauksia) tai stenttiin liittyvän trombin, kun verrattiin vahvasti metaboloiviin.

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

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

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

Erityisryhmät

Klopidogreelin aktiivisen metaboliitin farmakokinetiikkaa ei tunneta erityisryhmillä.

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

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

Rotu

CYP2C19-alleelin 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.

Asetyylisalisyylihappo (ASA):

Imeytyminen

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan -valmisteen sisältämä ASA hydrolysoituu imeytymisen jälkeen salisyylihapoksi, ja salisyylihapon huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 1 tunnin kuluessa annoksen ottamisesta. ASAn pitoisuus plasmassa on käytännössä liian pieni havaittavaksi 1,5–3 tunnin kuluttua annoksen ottamisesta.

Jakautuminen

Vain pieni osa ASasta sitoutuu plasman proteiineihin, ja sen näennäinen jakautumistilavuus on pieni (10 l). ASAn salisyylihappometaboliitista suuri osa sitoutuu plasman proteiineihin, mutta sitoutuminen riippuu pitoisuudesta (epälineaarinen). Pienistä salisyylihappopitoisuuksista (< 100 mikrogrammaa/ml) noin 90 % sitoutuu albumiiniin. Salisyylihappo jakautuu laajalti kaikkiin elimistön kudoksiin ja nesteisiin, mm. keskushermostoon, rintamaitoon ja sikiön kudoksiin.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan -valmisteen sisältämä ASA hydrolysoituu nopeasti plasmassa salisyylihapoksi, jonka puoliintumisaika on 0,3–0,4 tuntia käytettäessä 75–100 mg:n ASA-annoksia. Salisyylihappo konjugoituu pääasiassa maksassa, ja siitä muodostuu salisyyluurihappoa, fenoliglukuronidia, asyyliglukuronidia ja useita vähempimerkityksisiä metaboliitteja. Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan -valmisteen sisältämän ASAn puoliintumisaika plasmassa on noin 2 tuntia. Salisyylilääkkeen metabolia on saturoituvaa, ja kokonaispuhdistuma pienenee suurempien seerumin pitoisuuksien yhteydessä, koska maksa pystyy muodostamaan vain rajallisesti sekä

salisyylurihappoa että fenoliglukuronidia. Toksisen annoksen (10–20 g) ottamisen jälkeen puoliintumisaika plasmassa voi pidentyä yli 20 tuntiin. Suuria ASA-annoksia käytettäessä salisyylihapon eliminoituminen noudattaa nollannen kertaluvun kinetiikkaa (eli eliminoitumisnopeus on vakio suhteessa plasman pitoisuuteen), ja näennäinen puoliintumisaika on vähintään 6 tuntia. Muuttumattoman vaikuttavan aineen munuaispuhdistuma riippuu virtsan pH:sta. Kun virtsan pH suurenee yli 6,5:n, vapaan salisyylaatin munuaispuhdistuma suurenee alle 5 %:sta yli 80 %:iin. Hoitoannoksia käytettäessä noin 10 % erittyy virtsaan salisyylihappona, 75 % salisyylurihappona, 10 % salisyylihapon fenoliglukuronidina ja 5 % asyyliiglukuronidina.

Kummankin yhdisteen farmakokineettisten ja metabolisten ominaisuuksien vuoksi kliinisesti merkittävät farmakokineettiset yhteisvaikutukset ovat epätodennäköisiä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Klopidogreeli

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 siedettävyyttä (gastrititaa, mahaeroosiota ja/tai oksentelua).

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

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

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

Asetyyლისalisyylihapo

Kerta-annostutkimukset ovat osoittaneet, että ASAn oraalinen toksisuus on vähäinen. Rotilla tehdyissä toistuvan altistuksen tutkimuksissa ASA oli hyvin siedetty, kun annos oli enintään 200 mg/kg/vrk; koirat ovat ilmeisesti herkempiä – todennäköisesti siksi, että koiraeläimet ovat hyvin herkkiä NSAID-lääkkeiden haavaumia aiheuttavalle vaikutukselle. ASAA koskevia, genotoksisuuteen tai klastogeenisuuteen liittyviä riskejä ei ole havaittu. Vaikka ASAA koskevia virallisia karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty, on osoitettu, ettei se ole tuumoripromoottori.

Lisääntymistoksisuustiedot osoittavat, että ASA on teratogeeninen useilla koe-eläimillä.

Eläinkokeissa prostaglandiinisynteesin estäjän käytön on osoitettu lisäävän alkioden tuhoutumista ennen implantaatiota ja sen jälkeen sekä suurentavan alkio- ja sikiökuolleisuutta. Lisäksi erilaisten epämuodostumien, mm. sydämen ja verisuonten epämuodostumien, ilmaantuvuuden on ilmoitettu suurentuneen, kun prostaglandiinisynteesin estäjää on annettu eläimille organogeneesin aikana.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa
Laktoosi
Kroskarmelloosinatrium
Hydroksipropyyliselluloosa
Kolloidinen vedetön piidioksi
Talkki
Hydrattu risiiniöljy
Esigelatinoitu tärkkelys
Steariinihappo
Keltainen rautaoksidi (E172)

Päällyste

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/75 mg kalvopäällysteiset tabletit

Hypromelloosi
Triasetiini
Talkki
Polyvinyylialkoholi (osittain hydrolysoitu)
Titaanidioksidi (E171)
Keltainen rautaoksidi (E172)
Glyserolimonokapryylikapraatti (E422)
Natriumlauryylisulfaatti

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg kalvopäällysteiset tabletit

Hypromelloosi
Triasetiini
Talkki
Polyvinyylialkoholi (osittain hydrolysoitu)
Titaanidioksidi (E171)
Alluranpunainen AC (E129)
Glyserolimonokapryylikapraatti (E422)
Natriumlauryylisulfaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

Rakot: 2 vuotta
Pullot: 15 kuukautta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25°C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Alumiiniläpipainolevyt, joissa kosteutta ehkäisevä pinta, sisältävät 28 tai 30 kalvopäällysteistä tablettia.

Rei'itetty kerta-annosalumiiniläpipainolevyt, joissa kosteutta ehkäisevä pinta, sisältävät 28 tai 30 kalvopäällysteistä tablettia.

HDPE-pullot, joiden valkoisissa läpikuultamattomissa polypropeenikierrekorkeissa on alumiiniset sinettirenkaat ja kuivausainekapseli, sisältävät 100 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Mylan S.A.S.
117 Allée Des Parcs
St. Priest
Rhône 69800
Ranska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/75 mg kalvopäällysteiset tabletit

EU/1/19/1395/001 – Kotelo, jossa 28 kalvopäällysteistä tablettia alumiiniläpipainolevyissä

EU/1/19/1395/002 – Kotelo, jossa 30 kalvopäällysteistä tablettia alumiiniläpipainolevyissä

EU/1/19/1395/003 – Kotelo, jossa 28 × 1 (yksittäispakattua) kalvopäällysteistä tablettia alumiiniläpipainolevyissä

EU/1/19/1395/004 – Kotelo, jossa 30 × 1 (yksittäispakattua) kalvopäällysteistä tablettia alumiiniläpipainolevyissä

EU/1/19/1395/005 – Kotelo, jossa 100 kalvopäällysteistä tablettia HDPE-pullossa

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg kalvopäällysteiset tabletit

EU/1/19/1395/006 – Kotelo, jossa 28 kalvopäällysteistä tablettia alumiiniläpipainolevyissä

EU/1/19/1395/007 – Kotelo, jossa 30 kalvopäällysteistä tablettia alumiiniläpipainolevyissä

EU/1/19/1395/008 – Kotelo, jossa 28 × 1 (yksittäispakattua) kalvopäällysteistä tablettia alumiiniläpipainolevyissä

EU/1/19/1395/009 – Kotelo, jossa 30 × 1 (yksittäispakattua) kalvopäällysteistä tablettia alumiiniläpipainolevyissä

EU/1/19/1395/010 – Kotelo, jossa 100 kalvopäällysteistä tablettia HDPE-pullossa

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 9. tammikuuta 2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- 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 VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

McDermott Laboratories Limited, joka käy kauppaa nimellä Gerard Laboratories, joka käy kauppaa nimellä Mylan Dublin, 35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13, Irlanti.

Mylan Hungary Kft, H-2900 Komárom, Mylan utca 1, Komárom, Unkari.

Lääkevalmisteiden 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 lääkevalmisteiden osalta veloitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

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

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen 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
MYYNTPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIKOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/75 mg kalvopäällysteiset tabletit
klopidogreeli/asetyyliisalisyylihappo

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 75 mg klopidogreelia (vetysulfaattina) ja 75 mg asetyyliisalisyylihappoa.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia.
Katso lisätietoa pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

Läpipainolevyt

28 kalvopäällysteistä tablettia

30 kalvopäällysteistä tablettia

Kerta-annosläpipainolevyt

28 × 1 kalvopäällysteistä tablettia

30 × 1 kalvopäällysteistä tablettia

Pullot

100 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Kuivausainekapselia ei saa niellä.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25°C.

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

Mylan S.A.S.
117 Allée des Parcs
69800 Saint Priest
Ranska

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/19/1395/001 – 28 kalvopäällysteistä tablettia alumiiniläpipainolevyissä
EU/1/19/1395/002 – 30 kalvopäällysteistä tablettia alumiiniläpipainolevyissä
EU/1/19/1395/003 – 28 × 1 (yksittäispakattua) kalvopäällysteistä tablettia alumiiniläpipainolevyissä
EU/1/19/1395/004 – 30 × 1 (yksittäispakattua) kalvopäällysteistä tablettia alumiiniläpipainolevyissä
EU/1/19/1395/005 – 100 kalvopäällysteistä tablettia HDPE-pullossa

13. ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/75 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunniste.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PULLON ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/75 mg kalvopäällysteiset tabletit
klopidogreeli/asetyyilisalisyylihappo

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 75 mg klopidogreelia (vetysulfaattina) ja 75 mg
asetyyilisalisyylihappoa.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia.
Katso lisätietoa pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

100 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta. Suun kautta.
Kuivausainekapselia ei saa niellä.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25°C.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Mylan S.A.S.
117 Allée des Parcs
69800 Saint Priest
Ranska

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

13. ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

EU/1/19/1395/005

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

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

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/75 mg tabletit

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Mylan SAS

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

4. ERÄNUMERO

Lot:

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIKOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg kalvopäällysteiset tabletit
klopidogreeli/asetyyilisalisyylihappo

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 75 mg klopidogreelia (vetysulfaattina) ja 100 mg asetyyilisalisyylihappoa.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia ja alluranpunaista AC:tä.
Katso lisätietoa pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

Läpipainolevyt

28 kalvopäällysteistä tablettia

30 kalvopäällysteistä tablettia

Kerta-annosläpipainolevyt

28 × 1 kalvopäällysteistä tablettia

30 × 1 kalvopäällysteistä tablettia

Pullot

100 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Kuivausainekapselia ei saa niellä.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25°C.

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

Mylan S.A.S.
117 Allée des Parcs
69800 Saint Priest
Ranska

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/19/1395/006 – 28 kalvopäällysteistä tablettia alumiiniläpipainolevyissä
EU/1/19/1395/007 – 30 kalvopäällysteistä tablettia alumiiniläpipainolevyissä
EU/1/19/1395/008 – 28 × 1 (yksittäispakattua) kalvopäällysteistä tablettia alumiiniläpipainolevyissä
EU/1/19/1395/009 – 30 × 1 (yksittäispakattua) kalvopäällysteistä tablettia alumiiniläpipainolevyissä
EU/1/19/1395/010 – 100 kalvopäällysteistä tablettia HDPE-pullossa

13. ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunniste.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PULLON ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg kalvopäällysteiset tabletit
klopidogreeli/asetyyilisalisyylihappo

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 75 mg klopidogreelia (vetysulfaattina) ja 100 mg
asetyyilisalisyylihappoa.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia ja alluranpunaista AC:tä.
Katso lisätietoa pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

100 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Kuivausainekapselia ei saa niellä.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25°C.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Mylan S.A.S.
117 Allée des Parcs
69800 Saint Priest
Ranska

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/19/1395/010

13. ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

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

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg tabletit

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Mylan S.A.S.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

4. ERÄNUMERO

Lot:

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/75 mg kalvopäällysteiset tabletit **Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg kalvopäällysteiset tabletit** klopidogreeli/asetyylisalisyylihapo

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

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

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

1. Mitä Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan on ja mihin sitä käytetään

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan sisältää klopidogreelia ja asetyylisalisyylihapoa (ASAa), ja se kuuluu antitromboottisiin lääkeaineisiin. Trombosyytit eli verihiutaleet ovat veren pieniä soluja. Veren hyytyessä verihiutaleet kasaantuvat yhteen. Antitromboottiset lääkkeet vähentävät verisuonitukoksen muodostumismahdollisuutta (aterotromboosia) estämällä tätä yhteenkasaantumista tietyissä verisuonissa (valtimoissa).

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan -valmiste on tarkoitettu aikuisten käyttöön estämään verihyytymien muodostumista kovettuneissa valtimoissa. Verihyytymät saattavat aiheuttaa aterotromboottisia tapahtumia (esim. aivohalvaus, sydänkohtaus tai kuolema).

Sinulle on määrätty Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan -valmistetta kahden eri lääkkeen, klopidogreelin ja ASAn, sijaan estämään verihyytymiä, koska sinulla on esiintynyt vaikeaa rintakipua (epästabiili angina pectoris) tai sinulla on ollut sydänkohtaus (sydäninfarkti). Tässä tapauksessa lääkärisi on saattanut asentaa tukkeutuneeseen tai ahtautuneeseen valtimeen verkkoputken eli stentin varmistaakseen riittävän verenvirtauksen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan -valmistetta

Älä ota Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan -valmistetta

- jos olet allerginen klopidogreelille, asetyylisalisyylihapolle (ASAlle) tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos olet allerginen muille ns. ei-steroidisille tulehduskipulääkkeille (NSAID-lääkkeille), joita käytetään yleensä lihasten tai nivelten kipu- ja/tai tulehdustilojen hoitoon
- jos sinulla esiintyy astmaa, nenän vuotamista (nuhaa) ja nenäpolyyppeja (nenässä esiintyvä kasvannainen)
- jos sinulla on aktiivinen verenvuoto, kuten mahahaava tai aivoverenvuoto
- jos sinulla on vaikea maksasairaus

- jos sinulla on vaikea munuaissairaus
- jos olet raskaana ja olet viimeisellä raskauskolmanneksella.

Varoitukset ja varotoimet

Jos jokin alla mainituista tilanteista koskee sinua, mainitse asiasta lääkärillesi ennen

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan -valmisteen 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) seuraavien seitsemän päivän aikana
- jos sinulla on ollut verihyytymä aivovaltimossa (iskeeminen aivohalvaus) viimeksi kuluneiden seitsemän päivän aikana
- jos sinulla on munuais- tai maksasairaus
- jos sinulla on ollut astma tai allergisia reaktioita, esim. olet reagoanut mille tahansa sairautesi hoitoon käytetylle lääkkeelle
- jos sinulla on kihti
- jos juot alkoholia, koska sen käyttöön liittyy lisääntynyt verenvuodon tai maha-suolikanavan vaurion riski
- jos sinulla on glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasin (G6PD) puutos, koska sinulla on tiettyntyyppisen anemian riski (vähäinen määrä veren punasoluja).

Kun käytät Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan -valmistetta:

- Kerro lääkärillesi,
 - jos sinulle suunnitellaan leikkausta (myös hammasleikkaukset)
 - jos sinulla on maha- tai vatsakipua tai maha- tai suolistoverenvuotoa (punaiset tai mustat ulosteet).
- Kerro lääkärillesi välittömästi myös, jos sinulle ilmaantuu sairaustila nimeltä tromboottinen trombosytopeninen purppura eli TTP, johon liittyy kuumetta ja ihonalaisia mustelmia, jotka voivat ilmaantua pieninä punaisina nuppineulan piston näköisinä pisteinä, ja johon voi liittyä selittämätöntä voimakasta väsymystä, sekavuutta, ihon tai silmien keltaisuutta (keltaisuus) (ks. kohta 4).
- Jos saat haavan tai loukkaannut, verenvuodon tyrehtyminen voi kestää tavallista pidempään. Tämä liittyy lääkkeesi vaikutustapaan, 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 verenvuodosta, ota viipymättä yhteys lääkäriisi (ks. kohta 4 ”Mahdolliset haittavaikutukset”).
- Lääkäri voi antaa sinulle lähetteen verikokeisiin.

Lapset ja nuoret

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan -valmistetta ei ole tarkoitettu alle 18-vuotiaiden lasten tai nuorten hoitoon. Asetyylilisivähapon (ASAn) ja Reyen oireyhtymän välillä on mahdollinen yhteys, kun ASAA sisältäviä valmisteita annetaan lapsille tai nuorille, joilla on virusinfektio. Reyen oireyhtymä on hyvin harvinainen sairaus, joka saattaa johtaa kuolemaan.

Muut lääkevalmisteet ja Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan

Kerro lääkäriille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Tietyt muut lääkkeet voivat vaikuttaa Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan -valmisteen käyttöön tai päinvastoin.

On erityisen tärkeää, että ilmoitat lääkärillesi, jos otat

- lääkkeitä, jotka voivat lisätä verenvuotoriskiä, kuten:

- suun kautta otettavia antikoagulantteja eli veren hyytymistä estäviä lääkkeitä
- ASAA tai jotakin muuta ei-steroidista tulehduskipulääkettä (NSAID-lääkettä), joilla yleensä hoidetaan kipu- ja/tai tulehdustiloja lihaksissa tai nivelissä
- hepariinia tai mitä tahansa muuta pistoksina otettavaa veren hyytymistä ehkäisevää lääkettä
- tiklopidiinia tai muita verihiiutaleiden kokkaroitumista estäviä lääkeaineita
- 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
- metotreksaattia, jota käytetään vaikean nivelsairauden (nivelreuman) tai ihosairauden (psoriaasi) hoitoon
- asetatsolamidia, jota käytetään glaukooman (lisääntyneen silmänpaineen) tai epilepsian hoitoon tai lisäämään virtsaneritystä
- probenesidia, bentsbromaronia tai sulfiinipyratsonia, jotka ovat kihtilääkkeitä
- flukonatsolia tai vorikonatsolia, lääkkeitä, joilla hoidetaan sieni-infektioita
- antiretroviraalisia lääkkeitä (HIV-tartunnan hoitoon käytettäviä lääkkeitä)
- valproiinihappoa, valproaattia tai karbamatsepiinia, lääkkeitä, joilla hoidetaan joitakin epilepsiamuotoja
- vesirokkorokotteen, lääkkeen, jota käytetään vesirokon tai vyöruusun torjumiseen, 6 viikon sisällä Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan -tablettien ottamisesta, tai jos sinulla on parhaillaan vesirokko tai vyöruusutulehdus (ks. kohta 2 ”Lapset ja nuoret”)
- moklobemidiä, lääkettä, jolla hoidetaan masennusta
- repaglinidia, lääkettä, jolla hoidetaan diabetestä
- paklitakselia, lääkettä, jolla hoidetaan syöpää
- nikorandiilia, lääkettä, jolla hoidetaan sydänperäistä rintakipua
- opioideja: sinun on kerrottava lääkärille klopidogreelihoitostasi ennen minkään opioidihoiton määräämistä.

Muut klopidogreelihoitot on lopettava Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan -valmisteen käytön ajaksi.

ASAn satunnaisen käytön (enintään 1 000 mg vuorokaudessa) ei pitäisi aiheuttaa ongelmia, mutta ASAn pitkäaikaiskäytöstä muissa tilanteissa on keskusteltava lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa.

Metamitsoli (kivun ja kuumeen lievitykseen käytetty lääkeaine) saattaa vähentää asetyylisalisyylihapon verihiiutaleiden aggregaatioon (verihiiutaleiden tarttumisen toisiinsa, jolloin muodostuu verisuonitukos) kohdistuvaa vaikutusta, jos näitä valmisteita käytetään samanaikaisesti. Siksi tätä yhdistelmää tulisi käyttää varoen potilaille, jotka käyttävät pieniannoksista asetyylisalisyylihappoa sydämen verisuonien suojaksi.

Raskaus ja imetys

Älä käytä Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan -valmistetta viimeisen raskauskolmanneksen aikana. Tämän lääkkeen käyttöä ensimmäisen ja toisen raskauskolmanneksen aikana ei suositella.

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

Sinun ei pitäisi imettää, kun käytät tätä lääkettä.

Jos imetat tai suunnittelet imettämistä, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkkeen käyttämistä.

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

Ajaminen ja koneiden käyttö

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan -valmisteen ei pitäisi vaikuttaa ajokykyyn eikä koneidenkäyttökykyyn.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan sisältää laktoosia

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

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan sisältää natriumia

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

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg kalvopäällysteiset tabletit sisältävät alluranpunainen AC:tä

Alluranpunainen AC saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita.

3. Miten Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan -valmistetta otetaan

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

Suosittelun annos on yksi Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan -tabletti vuorokaudessa suun kautta vesilasillisen kanssa ruuan kanssa tai ilman ruokaa.

Lääke otetaan samaan aikaan joka päivä.

Lääkäri päättää voitisi perusteella, kuinka pitkään sinun on käytettävä Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan -valmistetta. Jos sinulla on ollut sydänkohtaus, sitä pitäisi määrätä vähintään 4 viikon ajaksi. Joka tapauksessa valmistetta käytetään lääkärin määräämän ajan.

Jos otat enemmän Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan -valmistetta kuin sinun pitäisi

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

Jos unohdat ottaa Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan -valmistetta

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

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

Jos lopetat Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan -valmisteen oton

Älä lopeta hoitoa, ellei lääkäri niin määrää. Ota yhteys lääkäriisi ennen hoidon lopettamista tai uudelleen aloittamista.

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 pistön 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/Acetylsalicylic acid Mylan -valmisteen käytön yhteydessä havaittu

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

Jos sinulla ilmenee pitkittynyttä verenvuotoa Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan -valmisteen käytön aikana

Jos saat haavan tai loukkaannut, verenvuodon tyrehtyminen voi kestää tavallista pidempään. Tämä liittyy lääkkeesi vaikutustapaan, 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 Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan -valmisteen käytön yhteydessä havaittuja haittavaikutuksia ovat:

Yleiset haittavaikutukset (ilmenee enintään 1 käyttäjällä 10:stä):

Ripuli, vatsakipu, ruuansulatushäiriöt tai närästys.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (ilmenee enintään 1 käyttäjällä 100:sta):

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

Harvinaiset haittavaikutukset (ilmenee enintään 1 käyttäjällä 1 000:sta):

Kiertohuimaus, miesten rintarauhasen suureneminen.

Hyvin harvinaiset haittavaikutukset (ilmenee enintään 1 käyttäjällä 10 000:sta):

Keltaisuus (ihon ja/tai silmien keltaisuus), polttelun tunne mahassa ja/tai ruokatorvessa (nielussa), 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, suun limakalvon tulehdus (stomatiitti), verenpaineen lasku, sekavuus, hallusinaatiot, nivelkipu, lihaskipu, makuuainin muutokset tai puute, pienten verisuonten tulehdus.

Haittavaikutukset, joiden yleisyys on tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin):

Maha-suolikanavan haavauman puhkeaminen, korvien soiminen, kuulon heikkeneminen, äkilliset hengenvaaralliset allergiset tai yliherkkyysoireet, joihin liittyy rinta- tai vatsakipua, munuaissairaus, pieni verensokeripitoisuus, kihti (tauti, jossa esiintyy virtsahappokiteiden aiheuttamaa nivelkipua ja nivelten turpoamista) ja ruoka-aineallergioiden paheneminen, tiettyntyyppinen anemia (vähäinen määrä veren punasoluja) (ks. kohta 2 ”Varoitukset ja varotoimet”), turvotus.

Lisäksi lääkärisi voi todeta muutoksia veri- ja virtsakokeissasi.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkäriille tai apteekkikihenkilökunnalle. 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/Acetylsalicylic acid Mylan -valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

Säilytä alle 25°C.

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan sisältää

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/75 mg kalvopäällysteinen tabletti

Vaikuttavat aineet ovat klopidogreeli ja asetyylisalisyylihappo. Yksi tabletti sisältää 75 mg klopidogreelia (vetysulfaattina) ja 75 mg asetyylisalisyylihappoa.

Muut aineet ovat:

- Tabletin ydin: mikrokiteinen selluloosa, laktoosi (ks. kohta 2 Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan sisältää laktoosia), kroskarmelloosinatrium, hydroksipropyyliselluloosa, kolloidinen vedetön piioksidi, talkki, hydrattu risiiniöljy, esigelatinoitu tärkkelys, steariinihappo, keltainen rautaoksidi (E172).
- Tabletin päällyste: hypromelloosi, triasetiini, polyvinyylialkoholi (osittain hydrolysoitu), titaanidioksidi (E171), glyserolimonokapryylikapraatti (E422), natriumlauryylisulfaatti, keltainen rautaoksidi (E172).

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg kalvopäällysteinen tabletti

Vaikuttavat aineet ovat klopidogreeli ja asetyylisalisyylihappo. Yksi tabletti sisältää 75 mg klopidogreelia (vetysulfaattina) ja 100 mg asetyylisalisyylihappoa.

Muut aineet ovat:

- Tabletin ydin: mikrokiteinen selluloosa, laktoosi (ks. kohta 2 Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan sisältää laktoosia), kroskarmelloosinatrium, hydroksipropyyliselluloosa, kolloidinen vedetön piioksidi, talkki, hydrattu risiiniöljy, esigelatinoitu tärkkelys, steariinihappo, keltainen rautaoksidi (E172).
- Tabletin päällyste: hypromelloosi, triasetiini, polyvinyylialkoholi (osittain hydrolysoitu), titaanidioksidi (E171), glyserolimonokapryylikapraatti (E422), natriumlauryylisulfaatti, alluranpunainen AC (E129) (ks. kohta 2 Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan sisältää alluranpunaista AC:tä).

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan -valmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/75 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat keltaisia, soikeita ja kaksoiskuperia tabletteja, joiden toisella puolella on painettu merkintä CA2 ja toisella M.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat vaaleanpunaisia, soikeita ja kaksoiskuperia tabletteja, joiden toisella puolella on painettu merkintä CA3 ja toisella M.

Tabletteja on saatavilla 28 tai 30 tabletin läpipainolevyissä, 28 tai 30 tabletin rei'itetyissä kertaannosläpipainolevyissä tai 100 tabletin muovisissa lääkepulloissa. Pulloissa on kuivausainekapseli. Kuivausainekapselia ei saa syödä.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Myyntiluvan haltija

Mylan S.A.S. 117 Allée des Parcs, 69800 Saint Priest, Ranska

Valmistaja

McDermott Laboratories Limited, joka käy kauppaa nimellä Gerard Laboratories, joka käy kauppaa nimellä Mylan Dublin, 35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13, Irlanti

Mylan Hungary Kft, H-2900 Komárom, Mylan utca 1, Unkari

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Mylan Healthcare CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel: + 36 1 465 2100

Danmark

Mylan Denmark ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Mylan Healthcare GmbH
Tel: + 49 800 0700 800

Nederland

Mylan BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal
Tel: + 372 6363 052

Norge

Mylan Healthcare Norge AS
Tel: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas EΠE
Τηλ: +30 210 993 6410

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

España

Mylan Pharmaceuticals, S.L.
Tel: + 34 900 102 712

Polska

Mylan Healthcare Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 546 64 00

France

Mylan S.A.S
Tél : +33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 21 412 72 56

Hrvatska

Mylan Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 (0) 87 1694982

Ísland

Icepharma hf
Tel: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Varnavas Hadiipanavis Ltd.
Τηλ: + 357 2220 7723

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Mylan Healthcare d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Mylan AB
Tel: + 46 855 522 750

United Kingdom

Generics [UK] Ltd
Tel: +44 1707 853000

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {kuukausi VVVV}

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla:

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