

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää klopidoogreelivetysulfaattia, joka vastaa 75 mg klopidoogreelia, ja 75 mg asetyylisalisyylihappoa (ASAa).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 48 mg laktoosia

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

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää klopidoogreelivetysulfaattia, joka vastaa 75 mg klopidoogreelia, ja 100 mg asetyylisalisyylihappoa (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 Viatris 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 Viatris 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 Viatris on tarkoitettu aterotromboottisten tapahtumien sekundaaripreventioon aikuispotilaille, jotka käyttävät ennestään sekä klopidoogreelia että asetyylisalisyylihappoa (ASAa). Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris on kiinteäannoksinen yhdistelmävalmiste hoidon jatkoon

- potilaille, joilla on sepelvaltimotautikohtausta ilman ST-segmentin nousua (epästabiili angina pectoris tai non-Q-aaltointfarkti) mukaan lukien potilaat, joille asennetaan stentti perkutaanisen sepelvaltimotoimenpiteen yhteydessä
- potilaille, joilla on akuutti sydäninfarkti, johon liittyy ST-segmentin nousu, jos potilaille tehdään perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide (mukaan lukien potilaat, joille asennetaan stentti) tai heidät hoidetaan lääkkein ja heille soveltuu trombolyyttinen tai fibrinolyttinen hoito.

Lisätietoja ks. kohta 5.1.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset ja iäkkäät

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

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

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

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

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

- *Potilaat, joilla on sepelvaltimotautikohtaus ilman ST-segmentin nousua* (epästabiili angina pectoris tai non-Q-aaltointfarkti): 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 Viatris -valmisteen käyttö lopetetaan, potilas voi hyöttyä hoidon jatkamisesta yhdellä antitromboottisella lääkevalmisteella.
- *Potilaat, joilla on akuutti sydäninfarkti, johon liittyy ST-segmentin nousu:*
 - Lääkkein hoidetuille potilaille Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris -hoito on aloitettava niin pian kuin mahdollista oireiden alkamisen jälkeen ja sitä on jatkettava vähintään 4 viikkoa. Yli 4 viikkoa kestäneen klopidooreelin ja ASAn yhdistelmähoidon hyötyä ei ole tutkittu tällä tutkimusasetelmalla (ks. kohta 5.1). Jos Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris -valmisteen käyttö lopetetaan, potilas voi hyöttyä hoidon jatkamisesta yhdellä antitromboottisella lääkevalmisteella.
 - Jos potilaalle aiotaan tehdä perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide, Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris -hoito on aloitettava niin pian kuin mahdollista oireiden alkamisen jälkeen ja sitä on jatkettava enintään 12 kuukautta (ks. kohta 5.1).

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

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

Munuaisten vajaatoiminta

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris -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 Viatris -valmistetta on käytettävä varoen näiden potilaiden hoitoon.

Maksan vajaatoiminta

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris -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 Viatris -valmistetta on käytettävä varoen näiden potilaiden hoitoon.

Antotapa

Suun kautta.

Voidaan ottaa ruuan kanssa tai ilman.

4.3 Vasta-aiheet

Koska Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris -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 asetyylisalisyylihapon käyttö saattaa aiheuttaa vakavia yliherkkyysreaktioita (mukaan lukien verenkiertosokki, johon liittyy punoitusta, hypotensiota, takykardiaa ja oksentelua).
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min).
- Yli 100 mg:n vuorokausiannokset viimeisellä raskauskolmanneksella (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 Viatris sisältää kahta antitromboottista ainetta, sitä on käytettävä varoen potilaille, joilla saattaa olla lisääntynyt vuotoriski vamman, 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). Suurentuneen verenvuotoriskin takia hoitoa kolmella verihitteen estäjällä (klopidogreeli + ASA + dipyridamoli) ei suositella aivoinfarktin sekundaaripreventioon potilaille, joilla on akuutti ei-kardioembolinen iskeeminen aivoinfarkti tai ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (ks. kohta 4.5 ja kohta 4.8). Potilaita on seurattava tarkoin verenvuodon, myös piilevän verenvuodon, varalta etenkin ensimmäisten hoitoviikkojen aikana ja/tai invasiivisten sydäntoimenpiteiden tai leikkauksen jälkeen.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris -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 Viatris -hoidosta ennen leikkausta ja ennen minkä tahansa uuden lääkevalmisteen käytön aloittamista. Elektiivistä 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 Viatris -valmisteen käyttö on keskeytettävä 7 päivää ennen leikkausta.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris 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 Viatris -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 klopidoogreelin 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.

Äskettäin 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 verihiutaleiden toimintaan. Testejä potilaiden CYP2C19-genotyypin toteamiseksi on saatavilla.

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

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

Ristireaktiot tienopyridiiniyryhmässä

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

ASAn edellyttämä varovaisuus

- Potilaat, joilla on esiintynyt astmaa tai allergioita, koska heillä yliherkkyyssreaktioiden 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).
- 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 klopidoogreeli-ASA -yhdistelmän käyttöön yhdessä alkoholin kanssa. Tämä on tärkeää etenkin, jos alkoholin kulutus on pitkäaikaista tai runsasta. (Ks. kohta 4.5.)

Yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS)

Potilailla, jotka käyttävät NSAID-lääkkeitä, kuten ASAA, on raportoitu yleisoireista eosinofiilista oireyhtymää (DRESS). Jotkin näistä tapahtumista ovat johtaneet kuolemaan tai olleet henkeä uhkaavia. DRESS-oireyhtymän tyypillisiä oireita ovat kuume, ihottuma, lymfadenopatia ja/tai kasvojen turvotus, mutta myös muunlaiset oirekuvat ovat mahdollisia. Muita kliinisiä ilmentymiä saattavat olla hepatiitti, nefriitti, veriarvojen poikkeavuudet, myokardiitti tai myosiitti. Joskus DRESS- oireyhtymän oireet saattavat muistuttaa akuuttia virusinfektiota. Potilailla on usein eosinofiliaa. Koska oirekuva vaihtelee, oireita saattaa ilmetä myös muissa elinjärjestelmissä, joita ei ole mainittu tässä. On tärkeää huomata, että potilaalla saattaa ilmetä yliherkkyyssreaktion varhaisia oireita, kuten kuumetta tai lymfadenopatiaa, vaikka hänellä ei olisikaan ihottumaa. Jos tällaisia oireita tai löydöksiä ilmenee, ASA-hoito on keskeytettävä ja potilas on tutkittava välittömästi (ks. kohta 4.8).

Maha-suolikanava

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris -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-läkettä, kuten ASA ja lysiiniasetyylisalisylaatti (ks. kohta 4.5).

Apuaineet

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imetyymishäiriö, 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 Viatris 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 Viatris -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 Viatris -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 Viatris -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, fibriinispesifisten ja ei-fibriinispesifisten trombolyyttisten aineiden ja hepariinin samanaikaisen käytön turvallisuutta arvioitiin potilailla, joilla oli akuutti sydäninfarkti. Kliinisesti merkitseviä verenvuotoja havaittiin yhtä paljon kuin trombolyyttisten aineiden, hepariinin ja ASAn samanaikaisessa käytössä (ks. kohta 4.8). Klopidogreelin/asetyylisalisyylihapon 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 suoritetussa kliinisessä tutkimuksessa klopidogreelin 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 verihiutaleiden aggregaatioon, jos näitä lääkeaineita 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 ASAn verihiutaleiden aggregaatioon kohdistuvaa vaikutusta samanaikaisesti käytettynä. Siksi tätä yhdistelmää tulisi käyttää varoen potilaille, jotka käyttävät pieniannoksista ASAA kardiovaskulaariseksi suojaksi.

SSRI-lääkkeet

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

Muu samanaikainen hoito klopidogreelin kanssa

CYP2C19:n indusorit

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

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

CYP2C19:n estäjät

Koska klopidoogreeli metaboloituu aktiiviseksi metaboliitiksi osittain CYP2C19:n kautta, voidaan olettaa, että tämän entsyymin 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 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 efavirentsi.

Protonipumpun estäjät (PPI)

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

Havainnointi- ja kliinisten tutkimusten kautta saatu tieto 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 heikompa.

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

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

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

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

Muut lääkevalmisteet

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

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

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

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

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

Muu samanaikainen hoito ASAn kanssa

ASAn käytön yhteydessä on ilmoitettu esiintyneen yhteisvaikutuksia seuraavien lääkevalmisteiden kanssa:

Virtsahapon erityistä lisäävät lääkkeet (bentsbromaroni, probenesidi, sulfiinipyratsoni)
Varovaisuus on tarpeen, koska ASA saattaa estää virtsahapon erityistä lisäävien lääkkeiden vaikutusta virtsahapon kilpailevan eliminaation vuoksi.

Metotreksaatti

Koska Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatri -valmisteessa on ASAA, yli 20 mg:n viikoittaisia metotreksaattiannoksia on käytettävä varoen samanaikaisesti Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatri -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

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

Vesirokkorokotus

Suosittelaa, että potilaille ei anneta salisylaatteja 6 viikon aikana vesirokkorokotuksen jälkeen. Reye'n oireyhtymätapauksia on ilmaantunut salisylaattien käytön seurauksena vesirokon aikana (ks. kohta 4.4).

Asetatsolamidi

Varovaisuutta suositellaan käytettäessä salisylaatteja 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 lysiiniasetyylisalisylaatti (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 klopidoogreeli-ASA-yhdistelmän käyttöön yhdessä alkoholin kanssa. Tämä on tärkeää etenkin, jos alkoholin kulutus on pitkäaikaista tai runsasta (ks. kohta 4.4).

Muut yhteisvaikutukset klopidoogreelin ja ASAn kanssa

Kliinisiin tutkimuksiin, joissa tutkittiin klopidoogreelin 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 merkitsevästä haitallisista yhteisvaikutuksista.

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

Kuten muidenkin suun kautta otettavien P2Y₁₂-estäjien kohdalla, opioidiagonistien samanaikainen käyttö voi viivästyttää ja vähentää klopidoogreelin 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 klopidoogreelille/asetyylisalisyylihapolle ei ole. Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris -valmistetta ei pidä käyttää kahden ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana, ellei raskaana olevan potilaan kliininen tilanne edellytä hoitoa klopidoogreelilla ja ASAlla.

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

Klopidoogreeli:

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

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

ASA:

Pienet annokset (enintään 100 mg/vrk):

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

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, sydänpämuodostumien ja vatsahalkion riskiä. Sydän- ja verisuoniepämuodostumien absoluuttinen riski suureni alle 1 %:sta noin 1,5 %:iin. Riskin uskotaan suurenevan annoksen suurenemisen ja hoidon pitenevien myötä. Eläinkokeissa prostaglandiinisynteesin estäjän käytön on osoitettu aiheuttavan lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

20. raskausviikosta lähtien asetyylisalisyylihapon käyttö voi aiheuttaa sikiön munuaisten toimintahäiriöstä johtuvaa lapsiveden niukkuutta. Se voi ilmetä pian hoidon aloittamisen jälkeen ja yleensä häviää, kun hoito lopetetaan. Lisäksi on saatu toisen raskauskolmanneksen aikaisia raportteja hoidon jälkeisestä valtimotiehyen supistumisesta, joka enimmäkseen hävisi hoidon lopettamisen jälkeen. Tämän vuoksi potilaan ei pidä käyttää asetyylisalisyylihappoa ensimmäisen ja toisen raskauskolmanneksen aikana, ellei se ole selvästi tarpeen. Jos nainen käyttää asetyylisalisyylihappoa raskautta yrittäessään tai ensimmäisen ja toisen raskauskolmanneksen aikana, annos on pidettävä mahdollisimman pienenä ja hoitoaika mahdollisimman lyhyenä. Lapsiveden niukkuuden ja valtimotiehyen supistumisen valvontaa ennen syntymää on harkittava useita päiviä kestäneen asetyylisalisyylihapolle altistumisen jälkeen raskausviikosta 20 lähtien. Asetyylisalisyylihappo on lopetettava, jos lapsiveden niukkuutta tai valtimotiehyen supistumista havaitaan.

Kolmannen raskauskolmanneksen aikana kaikki prostaglandiinisynteesin estäjät voivat altistaa sikiön

- kardiopulmonaaliselle toksisuudelle (valtimotiehyen ennenaikainen supistuminen/sulkeutuminen ja keuhkoverenpainetauti)
- munuaisten toimintahäiriölle (ks. yllä)

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.

Tämän vuoksi asetyylisalisyylihappo on vasta-aiheista yli 100 mg:n vuorokausiannoksina kolmannella raskauskolmanneksella (ks. kohta 4.3). Korkeintaan 100 mg:n vuorokausiannoksia voi käyttää vain huolellisen obstetrin valvonnan alaisena.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö klopidoogreeli ihmisen rintamaitoon. Eläinkokeissa on osoitettu, että klopidoogreeli erittyy rintamaitoon. Pienen osan ASA:sta tiedetään erittyvän ihmisen rintamaitoon. Rintaruokinta on lopetettava Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatrix -hoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

Klopidoogreelia/asetyylisalisyylihappoa koskevaa hedelmällisyystietoa ei ole. Klopidoogreelin ei ole osoitettu muuttavan hedelmällisyyttä eläinkokeissa. Ei tiedetä, muuttaako Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatrix -valmisteen ASA-annos hedelmällisyyttä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Klopidoogreelin turvallisuutta on arvioitu yli 42 000 potilaalla, jotka ovat osallistuneet klinisiin tutkimuksiin, joissa yli 30 000 potilasta sai klopidoogreelin ja ASA:n 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 klopidooreeliä verrattiin ASAan) sekä CURE-, CLARITY- ja COMMIT-tutkimuksissa (tutkimuksia, joissa klopidooreelin ja ASAn yhdistelmää verrattiin pelkkään ASAan). Kaiken kaikkiaan klopidooreeli 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 valmisteen markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa. Verenvuotoa raportoitiin yleisimmin ensimmäisen hoitokuukauden aikana.

CAPRIE-tutkimuksessa klopidooreelilla tai ASAlla hoidetuilla potilailla yleinen verenvuodon ilmaantuvuus oli 9,3 %. Vaikeiden tapausten esiintyvyys oli klopidooreeliryhmässä ja ASA-ryhmässä samaa luokkaa.

CURE-tutkimuksessa vakavat vuodot eivät lisääntyneet klopidooreelin 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 ohitusleikkauksen edeltäneen päivän aikana, vuotojen esiintyvyys oli klopidooreelin ja ASAn yhdistelmällä 9,6 % ja pelkällä ASAlla 6,3 %.

CLARITY-tutkimuksessa verenvuodot lisääntyivät kokonaisvaltaisesti klopidooreelin 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.

TARDIS-tutkimuksessa potilailla, joilla oli ollut äskettäin aivoinfarkti ja jotka saivat verihutaleita estävää intensiivistä hoitoa kolmella lääkevalmisteella (ASA + klopidooreeli + dipyridamoli), oli enemmän ja vaikeampia verenvuotoja kuin potilailla, jotka saivat joko pelkkää klopidooreeliä tai ASA + dipyridamoli -yhdistelmähoitoa (korjattu yhdistetty vetosuhde [OR] 2,54, 95 % CI 2,05–3,16, $p < 0,0001$).

Haittavaikutusluettelo taulukossa

Klopidooreelin, asetyylisalisyylihapon tai klopidooreelin 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 trombosytopeninen purppura (TTP) (ks. kohta 4.4), luuydinlama*, aplastinen anemia, pansytopenia, bisytopenia*, agranulosytoosi, vaikea trombosytopenia, hankittu hemofilia A, granulosytopenia, anemia, hemolyyttinen anemia potilailla, joilla on glukooxi-6-fosfaattidehydrogenasiin (G6PD) puutos* (ks. kohta 4.4)
Sydän				Kounisin oireyhtymä (vasospastinen allerginen angiina/allerginen sydäninfarkti) asetyylisalisyylihapon* tai klopidoogreelin** aiheuttaman yliherkkyysoireyhtymän yhteydessä
Immuunijärjestelmä				anafylaktinen sokki*, seerumitauti, anafylaktiset reaktiot, ristireaktiivinen lääkeaineyleherkkyys tienopyridiiniyhtymässä (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, tuntohäiriöt, heitehuimaus		makuuainin muutokset, makuuainin puute
Silmät		silmän verenvuoto (sidekalvo, silmän sisäinen, verkkokalvo)		

Elinjärjestelmä	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen, tuntematon
Kuulo ja tasapainoelin			kiertohuimaus	kuulon heikkeneminen* tai tinnitus*
Verisuonisto	verenpurkaus			vaikea verenvuoto, leikkaushaavan verenvuoto, vaskuliitti (mukaan lukien Henoch-Schönleinin purppura*), hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	nenäverenvuoto			hengitysteiden verenvuoto (veriyskä, keuhkojen verenvuoto), bronkospasmi, interstitiellinen pneumoniitti, pitkäaikaiseen käyttöön tai asetyylisalisyylihappoyliherkkyysreaktioon liittyvä muu kuin sydänperäinen keuhkoturvotus*, eosinofiilinen pneumonia.
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, eroosiivinen gastriitti, eroosiivinen pohjukaissuolitulehdus; gastroduodenaalinen haavauma/perforaatio)*; 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 asetyylisalisyylihapon mahalaukkuun ja suoleen liittyviin reaktioihin saattaa liittyä verenvuotoa ja niitä saattaa ilmetä millä tahansa asetyylisalisyylihapon 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 asetyylisalisyylihapon aiheuttaman yliherkkyysreaktion yhteydessä*.

Elinjärjestelmä	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen, tuntematon
Maksa ja sappi				akuutti maksan vajaatoiminta, maksavaurio, pääasiassa hepatosellulaarinen*, hepatiitti, maksaentsyymiarvojen nousu*, poikkeavat arvot maksan toimintakokeissa, krooninen hepatiitti*
Iho ja ihonalainen kudos	mustelmat	ihottuma, kutina, ihon verenvuoto (purppura)		rakkulainen pemfigoidi (toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, erythema multiforme), akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP), angioedeema, lääkeaineen aiheuttama yliherkkyysoireyhtymä, yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS) (ks. kohta 4.4)*, 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”.

** Klopidoogreelille ilmoitetut tiedot, joiden yleisyys on ”tuntematon”.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveysthuollon 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, verihiutaleinfuusio 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. Salisyalaattien 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) salisyylisalisyylihappopitoisuus 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 lääkeaineet, aggregaation estäjät lukuun ottamatta hepariinia, ATC-koodi: B01AC30

Vaikutusmekanismi

Klopidogreeli on aihiolääke, jonka yksi metaboliitti estää verihiutaleiden aggregaatiota. Klopidogreelin pitää metaboloitua CYP450-entsyymin välityksellä, jotta verihiutaleiden aggregaatiota estävä aktiivinen metaboliitti muodostuu. Tämä klopidogreelin aktiivinen metaboliitti estää selektiivisesti adenosiinidifosfaatin (ADP) sitoutumisen verihiutaleiden P2Y₁₂-reseptoreihin ja tätä seuraavan ADP-välitteisen glykoproteiini GPIIb/IIIa-kompleksin aktivoitumisen, jolloin verihiutaleiden aggregaatio estyy. Pysyvästä sitoutumisesta johtuen vaikutus säilyy altistuneiden

verihiutaleiden kohdalla elinkaaren loppuun (noin 7–10 vuorokautta) ja verihiutaleiden toiminta normalisoituu uusien verihiutaleiden muodostuessa. Myös muiden agonistien kuin ADP:n indusoima verihiutaleiden aggregaatio estyy, koska vapautuneen ADP:n aiheuttama verihiutaleiden aktivaation lisääntyminen estyy.

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

Farmakodynaamiset vaikutukset

Toistuvasti annettu 75 mg:n vuorokausiannos klopidogreelia esti huomattavasti ADP:n aiheuttamaa verihiutaleiden aggregaatiota jo ensimmäisestä hoitopäivästä alkaen. Estovaikutus voimistui vähitellen ja vakaa tila saavutettiin 3. ja 7. päivän välillä. Vakaassa tilassa 75 mg:n vuorokausiannoksen estovaikutus oli keskimäärin 40–60 %. Verihiutaleiden aggregaatio ja vuotoaika palautuivat asteittain lähtötasolle, yleensä 5 päivän kuluessa hoidon päättymisestä.

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

Kokeellisten tietojen perusteella ibuprofeeni saattaa estää pienten ASA-annosten vaikutusta verihiutaleiden 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 verihiutaleiden 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

Klopidogreelin ja ASAn yhdistelmän turvallisuutta ja tehokkuutta on arvioitu kolmessa kaksoissokkotutkimuksessa, joihin osallistui yli 61 900 potilasta: CURE-, CLARITY- ja COMMIT-tutkimuksissa verrattiin klopidogreelin ja ASAn yhdistelmää pelkkään ASAan, ja kumpaakin hoitoa käytettiin yhdessä muun normaalihoidon 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 klopidogreelia (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. Hepariinia annettiin yli 90 %:lle potilaista, eikä samanaikainen hepariinihoito vaikuttanut merkittävästi suhteelliseen vuotofrekvenssiin klopidogreelin ja ASAn yhdistelmän sekä pelkän ASAn välillä.

Ensisijaisen päätetapahtuman (sydän- ja verisuonitautiperäinen kuolema, sydäninfarkti tai aivohalvaus) kokeneiden potilaiden määrä oli 582 (9,3 %) klopidogreelin ja ASAn yhdistelmähoitoa saaneiden ryhmässä ja 719 (11,4 %) ASAa saaneiden ryhmässä; suhteellinen riski pieneni 20 % (RRR) (95 % CI 10–28 %; p=0,00009) klopidogreelin ja ASAn yhdistelmähoitoa saaneiden ryhmässä (17 %:n suhteellisen riskin pieneneminen konservatiivisesti hoidetuilla

potilailla, 29 %:n, kun heille tehtiin pallolaajennus stenttauksen kera [PTCA] tai ilman sitä, ja 10 %:n silloin, kun heille tehtiin ohitusleikkaus [CABG]). Uudet sydän- ja 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 klopidoogreelin ja ASAn yhdistelmähoitoa saaneessa ryhmässä kolmen kuukauden hoidon jälkeen, mutta verenvuotoriski säilyi (ks. kohta 4.4).

Klopidoogreelin 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 %) klopidoogreelin ja ASAn yhdistelmähoitoa saaneiden ryhmässä ja 1 187 (18,8 %) ASAA saaneiden ryhmässä; suhteellinen riski pieneni 14 % (95 % CI 6–21 %, $p=0,0005$) klopidoogreelin ja ASAn yhdistelmähoitoa saaneessa ryhmässä. Tämä hyöty johtui lähinnä tilastollisesti merkitsevistä sydäninfarktin ilmaantuvuuden vähenemisestä (287 [4,6 %] klopidoogreelin ja ASAn yhdistelmähoitoryhmässä ja 363 [5,8 %] ASA-ryhmässä). Muutosta ei nähty epästabiliin angina pectoriksen vuoksi tapahtuneiden uusien sairaalahoitojaksojen määrässä.

Tulokset, jotka saatiin erilaisissa potilasryhmissä (esim. epästabili angina pectoris tai non-Q-aaltointfarkti, riskitaso pieni – suuri, diabetes, revaskularisaation tarve, ikä, sukupuoli jne.), olivat yhteneväiset ensisijaisen analyysin tulosten kanssa. Erityisesti post-hoc-analyysi niistä 2 172 potilaasta (17 % koko CURE-tutkimukseen osallistuneesta ryhmästä), joille asennettiin stentti (Stent- CURE) osoitti, että klopidoogreeli vähensi ensisijaisen päätetapahtuman (sydän- ja verisuonitautiperäinen kuolema, sydäninfarkti, aivohalvaus) suhteellista riskiä merkitsevästi (RRR, 26,2 %) lumelääkkeeseen verrattuna. Klopidoogreeli vähensi myös toisen ensisijaisen päätetapahtuman (sydän- ja verisuonitautiperäinen kuolema, sydäninfarkti, aivohalvaus tai refraktaarinen iskemia) suhteellista riskiä merkitsevästi (RRR 23,9 %). Klopidoogreeliin 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, klopidoogreelin turvallisuutta ja tehoa on tutkittu kahdessa satunnaistetussa, lumekontrolloidussa, kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa, CLARITY ja COMMIT, sekä CLARITY-tutkimuksen prospektiivisessä alaryhmäanalyysissä (CLARITY PCI).

CLARITY-tutkimuksessa oli 3 491 potilasta, joiden sydäninfarktista johtuva ST-segmentin nousu oli tapahtunut 12 tunnin kuluessa, ja joille suunniteltiin trombolyyttistä hoitoa. Potilaat saivat klopidoogreelia (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 klopidoogreelin 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 klopidoogreelin 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.

CLARITY PCI -alaryhmäanalyysi käsitti 1 863 potilasta, joilla oli sydäninfarkti, johon liittyi ST-segmentin nousu, ja joille tehtiin perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide. Potilailla, jotka saivat 300 mg:n kyllästysannoksen klopido greelia (n=933), sydän- ja verisuonitautiperäisen kuoleman, sydäninfarktin tai aivohalvauksen ilmaantuvuus perkutaanisen sepelvaltimotoimenpiteen jälkeen oli merkitsevästi pienempi kuin lumelääkettä saaneilla potilailla (n=930) (3,6 % potilailla, jotka saivat klopido greelia ennen toimenpidettä, vs. 6,2 % lumelääkettä saaneilla, kerroinsuhde [OR] 0,54; 95 % CI: 0,35–0,85; p=0,008). Potilailla, jotka saivat 300 mg:n kyllästysannoksen klopido greelia, sydän- ja verisuonitautiperäisen kuoleman, sydäninfarktin tai aivohalvauksen ilmaantuvuus 30 vuorokauden kuluessa perkutaanisen sepelvaltimotoimenpiteen jälkeen oli merkitsevästi pienempi kuin lumelääkettä saaneilla potilailla (7,5 % potilailla, jotka saivat klopido greelia ennen toimenpidettä, vs. 12,0 % lumelääkettä saaneilla, OR 0,59; 95 % CI: 0,43–0,81; p=0,001). Tämä yhdistetty päätetapahtuma ei kuitenkaan ollut tilastollisesti merkitsevä, kun sitä arvioitiin CLARITY-tutkimuksen koko populaatiossa toissijaisena päätetapahtumana. Vaikeiden tai vähäisten verenvuotojen esiintyvyyksissä ei todettu merkitseviä eroja hoitojen välillä (2,0 % potilailla, jotka saivat klopido greelia ennen toimenpidettä, vs. 1,9 % lumelääkettä saaneilla, p>0,99). Analyysin tulokset tukevat klopido greelin kyllästysannoksen varhaista käyttöä potilailla, joilla on sydäninfarkti, johon liittyy ST-segmentin nousu, ja klopido greelin rutiininomaista käyttöä ennen toimenpidettä potilailla, joille tehdään perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide.

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 haarakatko s). Potilaat saivat klopido greelia (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.

Klopido greelin 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.

Pitkäkestoinen (12 kuukautta jatkuva) klopido greeli + ASA -hoito perkutaanisen sepelvaltimotoimenpiteen jälkeen potilailla, joilla oli sydäninfarkti, johon liittyi ST-segmentin nousu

CREDO (*Clopidogrel for the Reduction of Adverse Events During Observation*)

Tässä Yhdysvalloissa ja Kanadassa toteutetussa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa arvioitiin pitkäkestoisen (12 kuukauden pituisen) klopido greelihoidon hyötyjä perkutaanisen sepelvaltimotoimenpiteen jälkeen. 2 116 potilasta satunnaistettiin saamaan 300 mg:n kyllästysannos klopido greelia (n=1 053) tai lumelääkettä (n=1 063) 3–24 tuntia ennen perkutaanista sepelvaltimotoimenpidettä. Kaikki potilaat saivat myös 325 mg ASAa. Tämän jälkeen kaikki potilaat molemmissa ryhmissä saivat klopido greelia 75 mg/vrk päivään 28 asti. Päivästä 29 aina 12 kuukauteen asti klopido greeliryhmän potilaat saivat klopido greelia 75 mg/vrk ja vertailuryhmän potilaat saivat lumelääkettä. Molempien ryhmien potilaat saivat ASAa koko tutkimuksen ajan (81–325 mg/vrk). 1 vuoden kohdalla klopido greeliryhmässä todettiin merkitsevästi pienempi kuoleman, sydäninfarktin tai aivohalvauksen yhdistetty riski (suhteellinen vähenemä 26,9 %, 95 % CI 3,9 % – 44,4 %; p=0,02; absoluuttinen vähenemä 3 %) verrattuna lumelääkeryhmään. Vaikeiden verenvuotojen esiintyvyydessä (8,8 % klopido greelia saaneilla vs. 6,7 % lumelääkettä saaneilla, p=0,07) ja vähäisten verenvuotojen esiintyvyydessä (5,3 % klopido greelia saaneilla vs. 5,6 % lumelääkettä saaneilla, p=0,84) ei todettu merkitsevää eroa 1 vuoden kohdalla. Tämän tutkimuksen tärkein havainto on, että klopido greelin ja ASAn käytön jatkaminen vähintään 1 vuoden ajan johtaa merkittävien tromboottisten tapahtumien tilastollisesti merkitsevään ja kliinisesti merkittävään vähenemiseen.

EXCELLENT (*Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting*)

Tämä prospektiivinen, avoin, satunnaistettu tutkimus tehtiin Koreassa, ja siinä arvioitiin, onko 6 kuukauden pituinen hoito kahdella verihiihtaleiden estäjällä (DAPT) vähintään samanveroinen

kuin 12 kuukauden pituinen DAPT-hoito lääkehoitoon asentamisen jälkeen. Tutkimukseen osallistui 1 443 potilasta, joille asennettiin stentti. Heidät satunnaistettiin saamaan 6 kuukauden pituisen DAPT- hoitoa (ASA 100–200 mg/vrk ja klopidoogreeli 75 mg/vrk 6 kuukauden ajan, sen jälkeen vain ASA 12 kuukauteen asti) tai 12 kuukauden pituisen DAPT-hoitoa (ASA 100–200 mg/vrk ja klopidoogreeli 75 mg/vrk 12 kuukauden ajan). Kohdesuonen hoidon epäonnistumisen (yhdistetty päätetapahtuma, johon kuuluivat sydänperäinen kuolema, sydäninfarkti ja kohdesuonen revaskularisaatio) ilmaantuvuudessa, joka oli ensisijainen päätetapahtuma, ei todettu merkitsevää eroa 6 kuukauden ja 12 kuukauden pituisen DAPT-hoidon ryhmien välillä (HR: 1,14; 95 % CI: 0,70–1,86; p=0,60).

Tutkimuksessa ei myöskään todettu merkitseviä eroja 6 kuukauden ja 12 kuukauden pituisen DAPT-hoidon ryhmien välillä turvallisuutta koskevassa päätetapahtumassa (yhdistetty päätetapahtuma, johon kuuluivat kuolema, sydäninfarkti, aivohalvaus, stentitromboosi ja TIMI-kriteerien mukainen vaikea verenvuoto) (HR: 1,15; 95 % CI: 0,64–2,06; p=0,64). Tämän tutkimuksen tärkein havainto on, että 6 kuukauden pituinen DAPT-hoito oli vähintään samanveroinen kuin 12 kuukauden pituinen DAPT-hoito, kun arviointiperusteena oli kohdesuonen hoidon epäonnistumisen riski.

P2Y₁₂-estäjän vaihtaminen lievempään potilailla, joilla on ollut sepelvaltimotautikohtaus

Kahdessa satunnaistetussa tutkijahoitteisessa tutkimuksessa (ISS) – TOPIC ja TROPICAL-ACS – arvioitiin vaihtoa voimakkaammasta P2Y₁₂-reseptorin estäjästä klopidoogreeliin 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, sydäninfarkti ja kiireellinen revaskularisaatio mukaan lukien) merkittävään vähenemiseen. Vaikka iskemian suhteen saavutettu hyöty oli johdonmukainen koko ensimmäisen vuoden ajan, sepelvaltimotautikohtauksen jälkeen uusiutuvien iskeemisten tapahtumien havaittiin vähenevän enemmän ensimmäisten päivien aikana hoidon aloittamisen jälkeen. Sitä vastoin *post-hoc*-analyysit osoittivat, että voimakkaampien P2Y₁₂:n estäjien käyttöön liittyi tilastollisesti merkitsevästi suurentunut verenvuotoriski, joka ilmeni pääasiassa ylläpitovaiheen aikana, sen jälkeen, kun sepelvaltimotautikohtauksesta oli kulunut vähintään kuukausi. TOPIC- ja TROPICAL-ACS-tutkimukset oli suunniteltu arvioimaan, miten voidaan vähentää verenvuototapahtumia ja samalla säilyttää teho.

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

Tähän tutkijahoitteiseen, 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 haattatapahtumaa yhden kuukauden kohdalla, määrättiin vaihtamaan lääkehoito kiinteäannoksiseen ASA:n ja klopidoogreelin yhdistelmään (lievempi hoito kahdella verihiutaleiden estäjällä (DAPT)) tai jatkamaan lääkehoitoaan (muuttumaton DAPT).

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

Ensisijainen yhdistetty päätetapahtuma, kardiovaskulaarinen kuolema, aivohalvaus, kiireellinen revaskularisaatio tai BARC (Bleeding Academic Research Consortium) -luokka ≥ 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 klopido greelia 75 mg vuorokaudessa (päivinä 8–14) ($n=1\ 304$). Päivänä 14 tehtiin verihiutaleiden toimintakoe (platelet function testing, PFT-koe). Pelkkää prasugreelia saaneet potilaat jatkoivat prasugreelihoitoa 11,5 kuukauden ajan.

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

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

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset klopido greelia/asetyylisalisyylihappoa sisältävän viitelääkevalmisteen käytöstä sepelvaltimoiden ateroskleroosin hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Klopido greeli:

Imeytyminen

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

Jakautuminen

Klopido greeli 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 karboksyylihapojohdannaisiksi (85 % kiertävistä metaboliiteista), ja toinen lukuisten sytokromi-P450-entsyymien välityksellä. Klopidogreeli metaboloituu ensin välimetaboliitiksi, 2-oksi-klopidogreeliksi. Seuraavassa vaiheessa välimetaboliitista, 2-oksi-klopidogreelistä muodostuu aktiivista metaboliittia, klopidogreelin tiolijohdannaista. Aktiivisen metaboliitin muodostuksesta vastaa suurimmaksi osaksi CYP2C19 useiden muiden CYP-entsyymien, kuten CYP1A2:n, CYP2B6:n ja CYP3A4:n, myötävaikutuksella. Tämä aktiivinen tiolimetaboliitti, joka on eristetty *in vitro*, sitoutuu nopeasti ja 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 genotyyppin 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-genotyyppin 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 M 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-genotyyppin vaikutusta potilaan kliiniseen vasteeseen klopidooreelille ei ole arvioitu prospektiivisissa, satunnaistetuissa, kontrolloiduissa tutkimuksissa. Kuitenkin tätä vaikutusta klopidooreelia 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 metaboloijatyypin.

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

Erityisryhmät

Klopidooreelin aktiivisen metaboliitin farmakokinetiikkaa ei tunneta erityisryhmillä.

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

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

Rotu

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

Asetyylisalisyylihappo (ASA):

Imeytyminen

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris -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 Viatris -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 salisyluurihappoa, fenoliglukuronidia, asyyli-glukuronidia ja useita vähempimerkityksisiä metaboliitteja. Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris -valmisteen sisältämän ASAn puoliintumisaika plasmassa on noin 2 tuntia. Salisylaattien metabolia on satureituvaa, ja kokonaispuhdistuma pienenee suurempien seerumin pitoisuuksien yhteydessä, koska maksa pystyy muodostamaan vain rajallisesti sekä salisyluurihappoa 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 salisylaatin munuaispuhdistuma suurenee alle 5 %:sta yli 80 %:iin. Hoitoannoksia käytettäessä noin 10 % erittyy virtsaan salisyylihappona, 75 % salisyluurihappona, 10 % salisyylihapon fenoliglukuronidina ja 5 % asyyli-glukuronidina.

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 (gastriittia, mahaeroosiota ja/tai oksentelua).

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

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

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

Asetyylisalisyylihappo

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 tuumoripromootori.

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 Viatris 75 mg/75 mg kalvopäällysteiset tabletit

Hypromelloosi

Triasetiini

Talkki

Polyvinyylialkoholi (osittain hydrolysoitu)

Titaanidioksidi (E171)

Keltainen rautaoksidi (E172)

Glyserolimonokapryylikapraatti
(E422)

Natriumlauryylisulfaatti

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris 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 Kestoaika

Läpipainolevyt: 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'itetyt 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

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viartis 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 Viartis 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
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 8. maaliskuuta 2024

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

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

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty 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 sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

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

LIITE III
MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIKOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris 75 mg/75 mg kalvopäällysteiset tabletit
klopidogreeli/asetyylisalisyylihappo

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

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

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

Viartis Limited
Damastown Industrial
Park, Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN
Irlanti

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 Viartis 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 Viatris 75 mg/75 mg kalvopäällysteiset tabletit
klopidogreeli/asetyylisalisyylihappo

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

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

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**

Viartis Limited
Damastown Industrial
Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN
Irlanti

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 Viatris 75 mg/75 mg tabletit

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Viatris Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

4. ERÄNUMERO

Lot:

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIKOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris 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**

Viatri Limited
Damastown Industrial
Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN
Irlanti

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 Viatris 75 mg/100 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI
--

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PULLON ETIKETTI****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris 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. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Viatri Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN
Irlanti

12. MYYNTELUVAN 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 Viatris 75 mg/100 mg tabletit

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Viatris Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

4. ERÄNUMERO

Lot:

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris 75 mg/75 mg kalvopäällysteiset tabletit Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris 75 mg/100 mg kalvopäällysteiset tabletit klopidogreeli/asetyylisalisyylihappo

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

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

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris sisältää klopidogreelia ja asetyylisalisyylihappoa (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 Viatris -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 Viatris -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 Viatris -valmistetta

Älä ota Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris -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 raskautesi kolmella viimeisellä kuulla, et saa käyttää yli 100 mg:n vuorokausiannoksia (ks. kohta Raskaus ja imetys).

Varoitukset ja varotoimet

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

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris -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 reagoinut 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 Viatris -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 trombosytopeeninen purppura eli TTP, johon liittyy kuumetta ja ihonalaisia mustelmia, jotka voivat ilmentyä 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”).
- Lääkärisi voi antaa sinulle lähetteen verikokeisiin.
- Kerro lääkäriille välittömästi, jos sinulla ilmenee yleisoireisen eosinofiilisen oireyhtymän (DRESS) oireita tai merkkejä, kuten influenssan kaltaisia oireita ja ihottumaa, johon liittyy kuumetta, imusolmukkeiden suurenemista ja tiettyntyyppisten valkosolujen määrän suurenemista (eosinofiliaa). Muita poikkeavia verikoetuloksia saattavat olla muun muassa suurentuneet maksaentsyymiarvot (ks. kohta 4 ”Mahdolliset haittavaikutukset”).

Lapset ja nuoret

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris -valmistetta ei ole tarkoitettu alle 18-vuotiaiden lasten tai nuorten hoitoon. Asetyylisalisyylihapon (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 Viatris

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

Tietyt muut lääkkeet voivat vaikuttaa Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris -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 verihiutaleiden 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
- efavirensia tai tenofoviiriä, tai muita 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 Viatris -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 opioidihoidon määräämistä (käytetään vaikean kivun hoitoon)
- rosuvastatiinia (käytetään kolesterolin alentamiseen).

Muut klopidogreelihoitot on lopettava Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris -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 verihiutaleiden aggregaatioon (verihiutaleiden tarttuminen 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 Viatris -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 Viatris -valmistetta. Jos tulet raskaaksi Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris -hoidon aikana, ota välittömästi yhteys lääkäriisi, sillä Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris -valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana.

Jos jatkat Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris -hoitoa tai aloitat sen raskauden aikana lääkärin neuvosta, käytä Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris -valmistetta lääkärin ohjeiden mukaisesti äläkä ota suositeltua suurempaa annosta.

Raskaus – viimeinen raskauskolmannes

Jos olet raskauden kolmella viimeisellä kuulla, älä ota Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris -valmistetta enempää kuin 100 mg vuorokaudessa, sillä se saattaa vahingoittaa syntymätöntä lastasi tai aiheuttaa ongelmia synnytyksessä. Se voi aiheuttaa syntymättömälle lapsellesi munuais- ja sydänongelmia. Se voi vaikuttaa sinun ja lapsesi verenvuototaipumukseen ja viivästyttää tai pitkittää synnytystä.

Jos otat Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris -valmistetta pieninä annoksina (enintään 100 mg vuorokaudessa), sinun on oltava huolellisen obstetrin valvonnan alaisena lääkärin määräämällä tavalla.

Raskaus – ensimmäinen ja toinen raskauskolmannes

Älä ota Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris -valmistetta raskauden ensimmäisen kuuden kuukauden aikana, ellei se ole ehdottoman välttämätöntä ja muuten kuin lääkärin määräyksestä. Jos tarvitset hoitoa tänä aikana tai kun yrität tulla raskaaksi, on käytettävä mahdollisimman pientä annosta mahdollisimman lyhyen aikaa. Jos Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris -valmistetta otetaan kauemmin kuin muutaman päivän ajan 20. raskausviikosta lähtien, se voi johtaa syntymättömän lapsesi munuaisongelmiin, jotka voivat aiheuttaa lasta ympäröivän lapsiveden niukkuutta (oligohydramnion), tai lapsen sydämen erään verisuonen (valtimotiehyt) kapenemiseen. Jos tarvitset hoitoa pidempään kuin muutaman päivän, lääkäri voi suositella lisävalvontaa.

Sinun ei pitäisi imettää, kun käytät tätä lääkettä.

Jos imetät 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 Viatris -valmisteen ei pitäisi vaikuttaa ajokykyyn eikä koneidenkäyttökykyyn.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris sisältää laktoosia

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

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris sisältää natriumia

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

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

Alluranpunainen AC saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita.

3. Miten Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris -valmistetta otetaan

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

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

Lääke otetaan samaan aikaan joka päivä.

Lääkäri päättää vointisi perusteella, kuinka pitkään sinun on käytettävä Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris -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 Viatris -valmistetta kuin sinun pitäisi

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

Jos unohdat ottaa Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris -valmistetta

Jos olet unohtanut ottaa Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris -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 Viatris -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 piston näköisinä pisteinä ja/tai sekavuutta (ks. kohta 2 ”Varoitukset ja varotoimet”).
- suun turvotusta tai iho-oireita, kuten ihottumaa ja kutinaa, rakkuloita iholla. Nämä voivat olla merkkejä allergisesta reaktiosta.
- vaikea ihoon, vereen ja sisäelimiin vaikuttava reaktio (DRESS) (ks. kohta 2 ”Varoitukset ja varotoimet”).

Yleisin Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris -valmisteen käytön yhteydessä havaittu

haittavaikutus on verenvuoto. Verenvuoto voi ilmetä mahalaukun tai suoliston verenvuotona, mustelmanmuodostumisena, verenpurkaumana (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 Viatris -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 Viatris -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 rintarauhashen 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, makuaistin 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, tietämyttömyyden 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 lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris -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.

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

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris sisältää

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

Vaikuttavat aineet ovat klopidooreli ja asetyylisalisyylihappo. Yksi tabletti sisältää 75 mg klopidoorelia (vetysulfaattina) ja 75 mg asetyylisalisyylihappoa.

Muut aineet ovat:

Tabletin ydin: mikrokiteinen selluloosa, laktoosi (ks. kohta 2 Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris 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 Viatris 75 mg/100 mg kalvopäällysteinen tabletti Vaikuttavat aineet ovat klopidooreli ja asetyylisalisyylihappo. Yksi tabletti sisältää 75 mg klopidoorelia (vetysulfaattina) ja 100 mg asetyylisalisyylihappoa.

Muut aineet ovat:

Tabletin ydin: mikrokiteinen selluloosa, laktoosi (ks. kohta 2 Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris 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 Viatris sisältää alluranpunaista AC:tä).

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris -valmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris 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 Viatris 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 kerta-annosläpipainolevyissä tai 100 tabletin muovisissa lääkepulloissa. Pulloissa on kuivausainekapseli. Kuivausainekapselia ei saa syödä.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Myyntiluvan haltija

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN
Irlanti

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Viatriis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatriis UAB

Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatriis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatriis CZ s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Viatriis Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatriis ApS

Tlf.: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatriis Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

Nederland

Mylan BV

Tel: + 31 (0)20 426 3300

Eesti

Viatriis OÜ

Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatriis AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatriis Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich

Viatriis Austria GmbH

Tel: +43 1 86390

España

Viatriis Pharmaceuticals, S.L.

Tel: + 34 900 102 712

Polska

Viatriis Healthcare Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 546 64 00

France

Viatriis Santé

Tél: +33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.

Tel: + 351 214 127 200

Hrvatska

Viatriis Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

România

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

Ireland

Viatriis Limited

Tel: +353 1 8711600

Slovenija

Viatriis d.o.o.

Tel: + 386 1 23 63 180

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

Viatriis Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

Italia

Viatriis Italia S.r.l.

Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Suomi/Finland

Viatriis Oy

Puh/Tel: +358 20 720 9555

Κύπρος
CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: +357 22863100

Sverige
Viatris AB
Tel: +46 (0)8 630 19 00

Latvija
Viatris SIA
Tel: +371 676 055 80

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {kuukausi VVVV}

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