

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Clopidogrel Sandoz 75 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää klopidoogreelibesilaattia, joka vastaa 75 mg klopidoogreelia. Apuaineet: Yksi tabletti sisältää 3,80 mg kovetettua risiiniöljyä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

Valkoinen tai lähes valkoinen, marmoroitu, pyöreä ja kaksoiskupera tabletti.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Klopidoogreeli on tarkoitettu aikuisille aterotromboottisten tapahtumien estämiseen:

- Potilailla, joilla on ollut sydäninfarkti (josta on muutama vuorokausi, mutta enintään 35 vuorokautta), iskeeminen aivohalvaus (josta on 7 vuorokautta, mutta alle 6 kuukautta) tai todettu ääreisvaltimosairaus.

Lisätietoja ks. kohta 5.1.

4.2 Annostus ja antotapa

- Aikuiset ja iäkkäät potilaat
75 mg klopidoogreelia kerta-annoksena kerran vuorokaudessa ruoan kanssa tai ilman.
- Farmakogenetiikka
CYP2C19:n kautta heikosti metaboloivilla on heikentynyt vaste klopidoogreelille. Optimaalinen annosalue heikosti metaboloivilla on vielä määritettävä (ks.kohta 5.2).
- Lapsipotilaat
Klopidoogreelin turvallisuutta ja tehoa lapsille ja nuorille ei ole vielä osoitettu.
- Munuaisten vajaatoiminta
Käytöstä munuaisten vajaatoimintapotilaille on rajoitustasi kokemusta (ks. kohta 4.4).
- Maksan vajaatoiminta
Käytöstä potilaille, joilla on kohtalainen maksan vajaatoiminta ja mahdollinen vuototaipumus, on rajoitustasi kokemusta (ks. kohta 4.4).

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineelle.
- Vaikea maksan vajaatoiminta.
- Sairaudesta, kuten mahahaavasta tai kallonsisäisestä vuodosta johtuva jatkuva verenvuoto.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Verenvuoto ja verisairaudet

Verenvuotoriskin ja hematologisten haittavaikutusten riskin vuoksi verenkuvan määrittämistä ja/tai muita tarkoituksenmukaisia selvityksiä on harkittava pikaisesti, jos hoidon aikana ilmaantuu vuotoon viittaavia kliinisiä oireita (ks. kohta 4.8). Muiden antitromboottisten aineiden tavoin klopidoogreelia on käytettävä varoen potilaille, joilla saattaa olla lisääntynyt vuotoriski vamman, leikkauksen tai muun sairaustilan vuoksi, tai jotka saavat asetyylisalisyylihappoa, hepariinia, glykoproteiini IIb/IIIa:n estäjiä tai ei-steroidisia tulehduskipulääkkeitä (NSAID) mukaan lukien Cox-2:n estäjiä. Potilaita on seurattava tarkoin verenvuodon, myös piilevän verenvuodon, varalta etenkin ensimmäisten hoitoviikkojen aikana ja/tai invasiivisten sydäntoimenpiteiden tai leikkauksen jälkeen. Klopidoogreelin ja suun kautta otettavien antikoagulanttiivisten lääkkeiden samanaikaista käyttöä ei suositella, koska se voi lisätä verenvuodon määrää (ks. kohta 4.5).

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

Potilaille on kerrottava, että verenvuodon tyrehtyminen voi kestää klopidoogreelihoiton aikana tavallista pitempään, ja että heidän on ilmoitettava lääkärilleen kaikista epätavallisista verenvuodoista (vuotokohta tai vuodon kesto).

Tromboottinen trombosytopeninen purppura (TTP)

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

Äskettäinen iskeeminen aivohalvaus

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

Sytokromi P450 2C19 (CYP2C19)

Farmakogenetiikka: Kirjallisuuteen perustuen potilailla, joilla on geneettisesti alentunut CYP2C19 toiminta, on pienempi systeeminen altistuminen klopidoogreelin aktiiviselle metaboliitille ja heikentyneet vasteet trombosyyttienestolle. Yleisesti heillä esiintyy enemmän sydäninfarktin jälkeisiä kardiovaskulaarisia tapahtumia kuin potilailla, joilla on normaali CYP2C19 toiminta (ks. kohta 5.2).

Koska klopidoogreeli metaboloituu aktiiviseksi metaboliitiksi osittain CYP2C19:n kautta, voidaan olettaa, että tämän entsyymin aktiivisuutta inhiboivien lääkevalmisteiden käyttö alentaa klopidoogreelin aktiivisen metaboliitin pitoisuutta. Tämän interaktion kliinistä merkitystä ei vielä tiedetä. Samanaikaista hoitoa CYP2C19 entsyymiä inhiboivilla lääkevalmisteilla ei voida suositella varovaisuuden vuoksi (ks. kohdassa 4.5 lista CYP2C19:n inhibiittoreista, ks. myös kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

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

Apuaineet

Clopidogrel Sandoz sisältää kovetettua risiiniöljyä, joka voi aiheuttaa vatsavaivoja ja ripulia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Suun kautta otettavat antikoagulanttiiviset lääkkeet: Klopido greelin samanaikaista käyttöä suun kautta otettavien antikoagulanttiivisten lääkkeiden kanssa ei suositella, koska verenvuodon määrä saattaa lisääntyä (ks. kohta 4.4).

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

Asetyylisalisyylihappo (ASA): Asetyylisalisyylihappo ei muuttanut klopido greelivälitteistä ADP:n aiheuttaman verihituleiden aggregaation estoa, mutta klopido greeli voimisti asetyylisalisyylihapon vaikutusta kollageenin aiheuttamaan verihituleiden aggregaatioon. Kuitenkaan samanaikaisesti annettu asetyylisalisyylihappo 500 mg kahdesti päivässä yhden vuorokauden ajan ei lisännyt merkittävästi klopido greelistä johtuvaa vuotoajan pitenemistä. On mahdollista, että klopido greelin ja asetyylisalisyylihapon välillä on farmakodynaamista yhteisvaikutusta, joka voi johtaa verenvuotoriskin lisääntymiseen. Tämän vuoksi varovaisuutta on noudatettava käytettäessä näitä lääkkeitä samanaikaisesti (ks. kohta 4.4).

Hepariini: Terveillä koehenkilöillä suoritetussa kliinisessä tutkimuksessa klopido greeli ei aiheuttanut tarvetta muuttaa hepariinin annosta eikä muuttanut sen vaikutusta veren hyytymiseen. Samanaikainen hepariinin antaminen ei vaikuttanut klopido greelin aiheuttamaan verihituleiden aggregaation estoon. On mahdollista, että klopido greelin 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: Klopido greelin, fibrinispesifisten ja ei-fibrinispesifisten trombolyyttisten aineiden ja hepariinin samanaikaisen käytön turvallisuutta arvioitiin potilailla, joilla oli akuutti sydäninfarkti. Kliinisesti merkitseviä verenvuotoja havaittiin yhtä paljon kuin trombolyyttisten aineiden, hepariinin ja ASAn samanaikaisessa käytössä (ks. kohta 4.8).

NSAID: Terveillä vapaaehtoisilla suoritetussa kliinisessä tutkimuksessa klopido greelin ja naprokseenin samanaikainen käyttö lisäsi piilevää verenhukkaa ruuansulatuskanavassa. Koska interaktiotutkimuksia muiden NSAID-lääkkeiden kanssa ei ole tehty, on toistaiseksi epäselvää, liittyykö kaikkien NSAID-lääkkeiden käyttöön ruuansulatuskanavan verenvuotoriskin lisääntyminen. Tämän vuoksi NSAID-lääkkeiden, mukaan lukien Cox-2:n estäjien, ja klopido greelin samanaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta (ks. kohta 4.4).

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

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

Protonipumpun estäjät (PPI): Ristikkäistutkimuksessa annettiin klopido greelia yksin (300 mg:n kyllästysannos ja sen jälkeen 75 mg päivässä) ja yhdessä omepratsolin kanssa (80 mg samaan aikaan kuin klopido greeli) 5 päivän ajan. Altistuminen klopido greelin aktiiviselle metaboliitille pieneni 45 % (päivä 1) ja 40 % (päivä 5), kun klopido greelia ja omepratsolia annettiin samanaikaisesti. Keskimääräinen verihituleiden aggregaation esto (IPA) 5 µM ADP kanssa pieneni 39 % (24 tuntia) ja 21 % (päivä 5), kun klopido greelia ja omepratsolia annettiin samanaikaisesti. Toisessa tutkimuksessa osoitettiin, että interaktiota ei voitu estää annettaessa klopido greelia ja omepratsolia 12 tunnin välein,

koska interaktio aiheutuu omepratsolin inhiboivasta vaikutuksesta CYP2C19 –entsyymiin. Esomepratsolin oletetaan aiheuttavan samanlaisen interaktion klopidoogreelin kanssa.

Havainnointi ja kliinisten tutkimusten kautta saatu tieto farmakokineettisten ja farmakodynaamisten interaktioiden kliinisestä merkityksestä merkittäviin kardiovaskulaaritapahtumiin on ollut ristiriitaista. Samanaikaista hoitoa omepratsolilla tai esomepratsolilla ei voida suositella varovaisuuden vuoksi (ks. kohta 4.4). Klopidoogreelin ja muiden protonipumpun estäjien farmakodynaamisesta interaktiosta ei ole saatavilla lopullista tietoa.

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

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

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

Ihmisen maksan mikrosomeilla tehdyt tutkimukset osoittavat, että klopidoogreelin karboksylaattimetaboliitti voi estää sytokromi P₄₅₀2C9:n aktiivisuutta. Tämä saattaa nostaa sytokromi P₄₅₀2C9:n metaboloimien lääkevalmisteiden, kuten fenytoiinin, tolbutamidin sekä NSAID-lääkkeiden pitoisuutta plasmassa. CAPRIE-tutkimuksen tulokset antavat viitteitä siitä, että fenytoiinia ja tolbutamidia voidaan käyttää turvallisesti samanaikaisesti klopidoogreelin kanssa.

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

4.6 Fertiliteetti, raskaus ja imetys

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

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

Ei tiedetä, erittykö klopidoogreeli ihmisellä rintamaitoon. Eläinkokeissa on osoitettu, että klopidoogreeli erittyy rintamaitoon. Varovaisuussyistä imetystä ei saa jatkaa klopidoogreelihoiton aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Klopidoogreelilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Kliinisten tutkimusten perusteella:

Klopidogreelin turvallisuutta on arvioitu vähintään yhden vuoden ajan. Kliinisesti merkittävistä haittavaikutuksista, joita havaittiin CAPRIE-tutkimuksessa on mainittu alla. Kaiken kaikkiaan klopidogreeli 75 mg/vrk oli hyvin siedetty verrattuna ASAn annostasolla 325 mg/vrk CAPRIE-tutkimuksessa iästä, sukupuolesta ja rodusta riippumatta. Kliinisistä tutkimuksista saadun kokemuksen lisäksi haittavaikutuksia on ilmoitettu spontaanisti.

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

CAPRIE-tutkimuksessa klopidogreelilla tai ASalla hoidetuilla potilailla yleinen verenvuodon ilmaantuvuus oli 9,3 %. Vaikeiden tapausten esiintyvyys oli klopidogreeliryhmässä 1,4 % ja ASA-ryhmässä 1,6 %.

Haittavaikutukset, jotka ilmaantuivat joko kliinisten tutkimusten aikana tai raportoitiin markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa on esitetty alla olevassa taulukossa. Esiintymistiheyden arvioinnissa on käytetty seuraavaa luokitusta: yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$). Kunkin elinluokan haittavaikutukset on esitetty vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinluokka	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen
Veri ja imukudos		trombosytopenia, leukopenia, eosinofilia	neutropenia mukaan lukien vaikea neutropenia	tromboottinen trombosytopeeninen purppura (TTP) (ks. kohta 4.4), aplastinen anemia, pansytopenia, agranulosytoosi, vaikea trombosytopenia, granulosytopenia, anemia
Immuunijärjestelmä				seerumitauti, anafylaktiset reaktiot
Psyykkiset häiriöt				harhat, sekavuus
Hermosto		kallonsisäiset verenvuodot (osa raportoitu kuolemaan johtaneina), päänsärky, tuntohäiriöt, heitehuimaus		makuuainmuutokset
Silmät		silmän verenvuoto (sidekalvo, silmän sisäinen, verkkokalvo)		
Kuulo ja tasapainoelin			kiertohuimaus	

Elinluokka	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen
Verisuonisto	verenpurkauma			vaikea verenvuoto, leikkaushaavan verenvuoto, vaskuliitti, hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	nenäverenvuoto			hengitysteiden verenvuoto (veriyskä, keuhkojen verenvuoto), bronkospasmi, interstitielli pneumoniitti
Ruuansulatuselimistö	mahasuolikanavan verenvuoto, ripuli, vatsakipu, ruuansulatushäiriö	mahahaava ja pohjukaissuolihaava, gastriitti, oksentelu, pahoinvointi, ummetus, ilmavaivat	vatsakalvontakainen verenvuoto	maha-suolikanavan ja vatsakalvontakainen verenvuoto kuolemaan johtavana, haimatulehdus, paksunsuolentulehdus (mukaan lukien haavainen tai lymfosyyttinen koliitti), stomatiitti
Maksa ja sappi				akuutti maksan vajaatoiminta, hepatiitti, poikkeavat arvot maksan toimintakokeissa
Iho ja ihonalainen kudos	mustelmat	ihottuma, kutina, ihon verenvuoto (purppura)		rakkulainen pemfigoidi (toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, erythema multiforme), angioedeema, punoittava ihottuma, nokkosrokko, ihottuma, punajäkälä
Luusto, lihakset ja sidekudos				luuston ja lihasten verenvuodot (verta nivelissä), artriitti, nivelkivut, lihaskivut
Munuaiset ja virtsatiet		verivirtsaisuus		glomerulonefriitti, veren kreatiniinin nousu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	pistoskohdan verenvuoto			kuume

Elinluokka	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen
Tutkimukset		pitkittynyt verenvuotoaika, neutrofiilien määrän lasku, verihiutaleiden määrän lasku		

4.9 Yliannostus

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.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Klopidogreeli on aihiolääke, jonka yksi metaboliitti estää verihiutaleiden aggregaatiota. Klopidogreelin pitää metaboloitua CYP450 entsyymien 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.

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.

Äskettäinen sydäninfarkti, aivohalvaus tai todettu perifeerinen valtimosairaus

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

Klopidogreeli vähensi merkittävästi uusien iskeemisten tapahtumien esiintyvyyttä verrattuna asetyylisalisyylihappoon (sydäninfarktin, iskeemisen aivohalvauksen ja verisuoniperäisen kuoleman yhdistetty päätapahtuma): "Intention-to-treat"- analyysissä klopidogreelia saaneilla esiintyi 939 tapahtumaa ja ASAA saaneilla 1 020 tapahtumaa, (suhteellisen riskin pieneneminen (RRR) 8,7 %,

[95 % CI: 0,2 - 16,4]; $p = 0,045$) joka vastaa sitä, että jokaista 1 000:tta kahden vuoden ajan hoidettua potilasta kohti, klopidoogreelilla estetään 10 [CI: 0 - 20] uutta iskeemistä tapahtumaa enemmän kuin ASAlla. Toissijainen päätetapahtuma oli kokonaiskuolleisuus, jota analysoitaessa ei havaittu merkitsevää eroa klopidoogreelin (5,8 %) ja ASAn (6,0 %) välillä.

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

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

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

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

Jakautuminen

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

Metabolia

Klopidoogreeli metaboloituu pääasiassa maksassa. Klopidoogreeli metaboloituu *in vitro* ja *in vivo* kahta päämetaboliareittiä: toinen välittyy esteraasien toimesta, ja se johtaa hydrolyysiin ja klopidoogreelin inaktiiviseksi karboksyylihappojohdannaisiksi (85 % kiertävistä metaboliiteista), ja toinen lukuisten sytokromi-P450 -entsyymien välityksellä. Klopidoogreeli metaboloituu ensin välimetaboliitiksi, 2-oksi-klopidoogreeliksi. Seuraavassa vaiheessa välimetaboliitista, 2-oksi-klopidoogreelistä muodostuu aktiivista metaboliittia, klopidoogreelin tiolijohdannaisista. *In vitro* tämä metaboliareitti välittyy CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 ja CYP2B6 kautta. Tämä aktiivinen tiolimetaboliitti, joka on eristetty *in vitro*, sitoutuu nopeasti ja palautumattomasti verihiiutaleiden reseptoreihin ja siten inhiboi verihiiutaleiden aggregaatiota.

Eliminaatio

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

Farmakogenetiikka

Useat polymorfiset CYP450 entsyymit aktivoivat klopidoogreeliä. CYP2C19 on osallisena sekä aktiivisen metaboliitin että välimetaboliitin, 2-oksi-klopidoogreelin muodostuksessa. Klopidoogreelin aktiivisen metaboliitin farmakokinetiikka ja trombosyyttienesto, kuten on mitattu *ex vivo* verihiiutaleiden aggregaatiotutkimuksissa, eroaa CYP2C19 genotyyppin mukaan. CYP2C19*1 alleeli vastaa täysin toimivaa metaboliaa kun taas CYP2C19*2 ja CYP2C*3 alleelit vastaavat alentunutta metaboliaa. CYP2C19*2 ja CYP2C19*3 alleelit selittävät 85 % alentuneen metabolian alleeleista valkoihoisilla ja 99 % aasialaisilla. Muita alleeleja, jotka ovat yhteydessä alentuneeseen metaboliaan

ovat CYP2C19*4, *5, *6, *7, ja *8, mutta nämä ovat vähemmän yleisiä valtaväestössä. Tavallisten CYP2C19 geno- ja fenotyyppien frekvenssit ovat seuraavassa taulukossa.

CYP2C19 Geno- ja fenotyyppien frekvenssit

	Frekvenssi %		
	Valkoihoiset (n=1356)	Mustaihoiset (n=966)	Kiinalainen (n=573)
Vahva metabolia: CYP2C19*1/*1	74	66	38
Keskivahva metabolia: CYP2C19*1/*2 or *1/*3	26	29	50
Heikko metabolia: CYP2C19*2/*2, *2/*3 or *3/*3	2	4	14

Tähän mennessä CYP2C19 genotyypin vaikutusta klopidoogreelin aktiivisen metaboliitin farmakokinetiikkaan on tutkittu 227 koehenkilöllä 7 raportoidussa tutkimuksessa. Keskivahvasti ja heikosti metaboloivilla alentunut CYP2C19 metabolia pienentää aktiivisen metaboliitin C_{max} ja AUC-arvoja 30-50 %, kun on käytetty 300 mg:n ja 600 mg:n kyllästysannosta ja 75 mg:n ylläpitoannosta. Pienempi altistus aktiiviselle metaboliitille aiheuttaa vähäisempää verihutaleiden inhibitiota tai suurempaa verihutaleiden jäännösreaktiivisuutta. Tähän mennessä pienentynyt klopidoogreelin trombosyyttienesto on kuvattu 4520 koehenkilöllä 21 raportoidussa tutkimuksessa. Suhteellinen ero trombosyyttienestossa eri genotyyppiryhmien välillä vaihtelee tutkimusten välillä riippuen käytetystä metodista, mutta se on tyypillisesti suurempi kuin 30 %.

CYP2C19 genotyypin ja klopidoogreelihoitoon tuloksien välistä yhteyttä on tutkittu 2:ssa kliinisten tutkimusten post hoc -analyysissä (CLARITYn alatutkimuksissa [n=465] ja TRITON-TIMI 38 [n=1477]) ja 5 kohorttitutkimuksessa (kokonais n=6489). CLARITYssä ja yhdessä kohorttitutkimuksessa (n=465; Trenk), kardiovaskulaaristen tapahtumien määrä ei eronnut merkittävästi genotyypin mukaan. TRITON-TIMI 38 ja 3 kohorttitutkimuksissa (n=3516; Collet, Sibbing, Giusti) potilaat, joilla oli heikentyneen metaboloijan status (yhdistetty keskivahvasti ja heikosti metaboloivat) oli suurempi riski kardiovaskulaarisiin tapahtumiin (kuolema, sydäninfarkti ja aivohalvaus) tai stentitromboosiin verrattuna vahvasti metaboloiviin. Viidennessä kohorttitutkimuksessa (n=2208; Simon) tapahtumien määrän kasvu havaittiin vain heikosti metaboloivilla.

Farmakogeneettisellä testauksella voidaan identifioida genotyyppit, joihin liittyy CYP2C19 aktiivisuuden vaihtelu.

On mahdollista, että geneettistä vaihtelua on myös muissa CYP450 entsyymeissä, jotka vaikuttavat kykyyn muodostaa klopidoogreelin aktiivista metaboliittia.

Erityisryhmät

Klopidoogreelin aktiivisen metaboliitin farmakokinetiikkaa ei tunneta erityisryhmillä.

Munuaisten vajaatoiminta

Toistuvien 75 mg:n klopidoogreelivuorokausiannosten jälkeen kiertävän päämetaboliitin pitoisuus plasmassa oli pienempi potilailla, joilla oli vaikea munuaissairaus (kreatiniinipuhdistuma 5 - 15 ml/min) kuin potilailla, joilla oli kohtalainen munuaissairaus (kreatiniinipuhdistuma 30 - 60 ml/min) tai terveillä potilailla muissa tutkimuksissa havaitut pitoisuudet. Vaikka ADP:n aiheuttaman verihutaleiden aggregaation esto oli vähäisempää (25 %) kuin mitä terveillä koehenkilöillä havaittiin, vuotoaika kuitenkin piteni yhtä paljon kuin sellaisilla terveillä

koehenkilöillä, jotka saivat 75 mg klopido greeliä päivässä. Lisäksi kliininen siedettävyy s oli hyvä kaikilla potilailla.

Maksan vajaatoiminta

Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilailla 10 vuorokauden ajan annettujen toistuvien 75 mg:n klopido greelivuorokausiannosten 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.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

Hyvin suurilla klopido greeliannoksilla kuvattiin rotalla ja paviaanilla huonoa gastrointestinaalista siedettävyyttä (gastriittia, mahaeroosiota ja/tai oksentelua).

Klopido greelin 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).

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

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

6 FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Makrogoli 6000

Mikrokiteinen selluloosa (E460)

Krospovidoni, tyyppi A

Kovetettu risiiniöljy

Kalvopäällyste:

Magrokoli 6000

Etyyliselluloosa (E462)

Titaanidioksidi (E171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

14, 28, 30, 50, 84, 90 ja 100 kalvopäällysteistä tablettia, jotka on pakattu alumiini/alumiiniläpipainopakkauksissa pahvikoteloihin.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Acino Pharma GmbH
Am Windfeld 35
83714 Miesbach
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/09/547/001-007

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

21/09/2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Yksityiskohtaista tietoa tästä lääkevalmisteesta löytyy Euroopan Lääkearviointiviraston kotisivuilta:
<http://www.ema.europa.eu/>

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTUSLUVAN HALTIJA**
- B. MYYNTILUPAAN LIITTYVÄT EHDOT**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTUSLUVAN HALTIJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite

Acino AG
Am Windfeld 35
83714 Miesbach
Saksa

Salutas Pharma GmbH
Otto-von-Guericke-Allee 1
39179 Barleben
Saksa

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

B. MYYNTILUPAAN LIITTYVÄT EHDOT

- **MYYNTELUVAN HALTIJAA KOSKEVAT TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke.

- **EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT KYSEISEN LÄÄKKEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

Ei oleellinen.

- **MUUT EHDOT**

Lääketurvajärjestelmä

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että myyntilupahakemuksen moduulin 1.8.1. version 3.0 mukainen lääketurvatoiminnan järjestelmä on toteutettu ja että se toimii ennen tuotteen markkinoinnin aloittamista ja niin kauan kuin tuote on markkinoilla.

Riskinhallintasuunnitelma

Ei oleellinen.

Hakemus perustuu viitelääkevalmisteseen, jonka osalta ei ole todettu muita riskin minimointitoimia vaativia turvallisuuteen liittyviä tekijöitä.

Turvallisuuskertomukset (PSUR)

Turvallisuuskertomusten antoaikataulun tulee noudattaa viitetuotteelle määritettyä turvallisuuskertomusten aikataulua.

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

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

Clopidogrel Sandoz 75 mg kalvopäällysteiset tabletit
klopidogreeli

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää klopidogreelibesilaattia, joka vastaa 75 mg klopidogreelia

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös kovetettua risiiniöljyä. Ks. lisätietoa pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 kalvopäällysteistä tablettia
28 kalvopäällysteistä tablettia
30 kalvopäällysteistä tablettia
50 kalvopäällysteistä tablettia
84 kalvopäällysteistä tablettia
90 kalvopäällysteistä tablettia
100 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

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

Acino Pharma GmbH
Am Windfeld 35
83714 Miesbach
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/547/001-007

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Clopidogrel Sandoz 75 mg

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Clopidogrel Sandoz 75 mg kalvopäällysteiset tabletit
Klopidogreeli

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Acino Pharma GmbH

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

PAKKAUSSELOSTE

Clopidogrel Sandoz 75 mg kalvopäällysteiset tabletit Klopidogreeli

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oireensa olisivat samat kuin sinun.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemas haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

Tässä pakkausselosteessa esitetään:

1. Mitä Clopidogrel Sandoz on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin käytät Clopidogrel Sandoz -valmistetta
3. Miten Clopidogrel Sandoz -valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Clopidogrel Sandoz -valmisteen säilyttäminen
6. Muuta tietoa

1. MITÄ CLOPIDOGREL SANDOZ ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

Clopidogrel Sandoz sisältää vaikuttavaa ainetta klopidogreelia, joka kuuluu antitromboottisiin lääkeaineisiin. Verihiutaleet (nk. trombosyytit) ovat pieniä soluja. Veren hyytyessä verihiutaleet kasaantuvat yhteen. Antitromboottiset lääkkeet vähentävät verisuonitukoksen muodostumismahdollisuutta (tromboosia) estämällä tätä yhteenkasaantumista.

Clopidogrel Sandoz -valmistetta käytetään estämään verihyytymien (trombien) muodostumista kovettuneissa verisuonissa (valtimoissa) eli aterotromboosia, joka saattaa aiheuttaa aterotromboottisia tapahtumia (esim. aivohalvaus, sydänkohtaus tai kuolema).

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

- sinulla on valtimoiden kovettumatauti (eli ateroskleroosi) ja
- sinulla on aiemmin ollut sydänkohtaus, aivohalvaus tai sinulla on ääreisvaltimosairaus (verisuonitukoksesta johtuva käsivarsien tai jalkojen heikko verenkierto)

2. ENNEN KUIN KÄYTÄT CLOPIDOGREL SANDOZ -VALMISTETTA

Älä käytä Clopidogrel Sandoz -valmistetta

- Jos olet allerginen (yliherkkä) klopidogreelille tai jollekin Clopidogrel Sandoz -valmisteen sisältämälle muulle aineelle.
- Jos sinulla on aktiivinen verenvuoto, kuten mahahaava tai aivoverenvuoto.
- Jos sinulla on vaikea maksasairaus.

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

Ole erityisen varovainen Clopidogrel Sandoz -valmisteen suhteen:

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

- jos olet riskialtis verenvuodolle, kuten seuraavissa tapauksissa:

- jos sinulla on sairaus, johon voi liittyä sisäisen verenvuodon riski (kuten mahahaava)
 - jos sinulla on verisairaus, joka altistaa sinut sisäisille verenvuodoille (jonkin kudoksen, sisäelimen tai nivelen sisäinen verenvuoto)
 - jos olet äskettäin saanut vakavan vamman
 - jos olet äskettäin ollut leikkauksessa (koskee myös hammasleikkausta)
 - jos olet menossa leikkaukseen (koskee myös hammasleikkausta) seuraavan seitsemän päivän aikana
- jos sinulla on ollut verihyytymä aivovaltimossa (iskeeminen aivohalvaus) viimeisten 7 päivän aikana
 - jos sinulla on munuais- tai maksasairaus

Kun käytät Clopidogrel Sandozia:

- kerro lääkärillesi, jos sinulle suunnitellaan leikkausta (myös hammasleikkaukset).
- kerro myös lääkärillesi välittömästi, jos sinulle ilmaantuu kuumetta ja ihonalaisia mustelmia (lääketieteellinen tila nimeltään Tromboottinen trombosytopeeninen purppura tai TTP), jotka voivat ilmaantua pieninä punaisina nuppineulanpiston näköisinä pisteinä, johon voi liittyä selittämätöntä voimakasta väsymystä, sekavuutta, ihon tai silmien keltaisuutta (keltaisuus) (ks. kohta 4 ”MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET”).
- jos saat haavan tai loukkaannut, verenvuodon tyrehtyminen voi kestää tavallista pidempään. Tämä liittyy lääkkeesi vaikutustapaan, sillä se estää veren hyytymistä. Pienemmät haavat ja loukkaantumiset kuten pieni viiltohaava tai parranajon yhteydessä syntynyt haava eivät ole vaarallisia. Kuitenkin, jos olet vähänkin huolestunut vuotosi takia, sinun tulisi ottaa välittömästi yhteyttä lääkäriisi (ks. kohta 4 ”MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET”).
- lääkärisi voi antaa sinulle lähetteen verikokeisiin.

Lapset ja nuoret

Clopidogrel Sandoz -valmistetta ei ole tarkoitettu lapsille eikä nuorille.

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

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

Jotkut muut lääkkeet voivat vaikuttaa Clopidogrel Sandoz in käyttöön tai päinvastoin.

On erityisen tärkeää, että ilmoitat lääkärillesi, jos käytät

- oraalisia antikoagulantteja, lääkkeitä joita käytetään ehkäisemään veren hyytymistä,
- tulehduskipulääkkeitä (NSAID), joilla yleensä hoidetaan kipu- ja/tai tulehdustiloja lihaksissa tai nivelissä,
- hepariinia tai mitä tahansa muuta veren hyytymistä ehkäisevää lääkettä,
- protonipumpun estäjää (esim. omepratsolia) vatsavaivoihin,
- flukonatsoli, vorikonatsoli, siprofloksasiini tai kloramfenikoli, lääkkeitä joilla hoidetaan bakteeri- tai sieni-infektioita,
- simetidiini, lääke jolla hoidetaan vatsavaivoja,
- fluoksetiini, fluvoksamiini tai moklobemidi, lääkkeitä joilla hoidetaan masennusta,
- karbamatsapiini tai okskarbatsapiini, lääkkeitä joilla hoidetaan joitakin epilepsiamuotoja, tiklopidiini, toinen antitromboottinen aine.

Asetyylisalisyylihappo, jota on useissa kipua lievittävässä ja kuumetta alentavissa lääkkeissä:

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

Clopidogrel Sandoz käyttö ruuan ja juoman kanssa

voidaan ottaa ruuan kanssa tai ilman.

Raskaus ja imetys

Tämän valmisteen käyttöä ei suositella raskauden eikä imetyksen aikana.

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

Kysy lääkäriltäsi neuvoa imetyksestä Clopidogrel Sandoz -hoidon aikana.

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

Ajaminen ja koneiden käyttö

Clopidogrel Sandoz ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn.

Tärkeää tietoa Clopidogrel Sandoz -valmisteen sisältämistä aineista:

Clopidogrel Sandoz sisältää myös kovetettua risiiniöljyä, joka saattaa aiheuttaa vatsavaivoja tai ripulia.

3. MITEN CLOPIDOGREL SANDOZ -VALMISTETTA KÄYTETÄÄN

Käytä Clopidogrel Sandoz -valmistetta juuri sen verran kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista annostusohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Tavallinen annos on yksi 75 mg:n Clopidogrel Sandoz -tabletti vuorokaudessa suun kautta ruuan kanssa tai ilman ruokaa samaan aikaan joka päivä.

Clopidogrel Sandoz -valmistetta käytetään lääkärin määräämän ajan.

Jos otat enemmän Clopidogrel Sandoz -valmistetta kuin sinun pitäisi

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

Jos unohdat ottaa Clopidogrel Sandoz -valmistetta

Jos olet unohtanut ottaa Clopidogrel Sandoz -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 unohtuneen kerta-annoksen.

Jos lopetat Clopidogrel Sandoz -valmisteen käytön

Älä lopeta hoitoa. Ota yhteys lääkäriisi tai apteekkiin ennen hoidon lopettamista.

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

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikki lääkkeet, Clopidogrel Sandoz -valmistekin 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 ”Ole erityisen varovainen Clopidogrel Sandoz -valmisteen suhteen”).
- suun turvotus tai iho-oireet, kuten ihottumat ja kutina, rakkulat iholla. Nämä voivat olla merkkejä allergisesta reaktiosta.

Yleisin klopidoogreelin yhteydessä ilmoitettu haittavaikutus (ilmaantuu 1 – 10 potilaalle 100:sta) on verenvuoto. Verenvuoto voi ilmetä mahalaukun tai suoliston verenvuotona, mustelmanmuodostumisena, verenpurkaumana (epätavallisena ihonalaisena verenvuotona tai ruhjeena), nenäverenvuotona, verivirtsaisuutena. Verenvuotoa silmissä, kallon sisällä, keuhkoissa ja nivelissä on ilmoitettu harvoin.

Jos sinulla ilmenee pitkittynyttä verenvuotoa Clopidogrel Sandoz -valmisteen käytön aikana. Jos saat haavan tai vaurioitat itseäsi, veren hyytymiseen menevä aika voi pitkittyä. Tämä johtuu lääkkeen vaikutustavasta, sillä se estää veren hyytymistä. Jos haava tai vamma on pieni, esim. pieni viiltohaava tai parranajon yhteydessä syntynyt haava, ei yleensä ole syytä huoleen. Jos olet kuitenkin huolissasi verenvuodostasi, ota viipymättä yhteys lääkäriisi (ks. kohta 2 ”Ole erityisen varovainen Clopidogrel Sandoz -valmisteen suhteen”).

Haittavaikutuksia saattaa esiintyä tiettyjen esiintyvyyksien mukaan, jotka määritetään seuraavalla tavalla:

- Hyvin yleinen: Vaikuttaa useampaan kuin 1 käyttäjään 10 käyttäjästä
- Yleinen: Vaikuttaa 1–10 käyttäjään 100 käyttäjästä
- Melko harvinainen: Vaikuttaa 1–10 käyttäjään 1 000 käyttäjästä
- Harvinainen: Vaikuttaa 1–10 käyttäjään 10 000 käyttäjästä
- Hyvin harvinainen: Vaikuttaa harvempaan kuin 1 käyttäjään 10 000 käyttäjästä
- Tuntematon: saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin

Muita klopidoogreeliin liitettyjä haittavaikutuksia ovat:

- Yleiset haittavaikutukset:
Ripuli, vatsakipu, ruuansulatushäiriöt tai närästys.
- Melko harvinaiset haittavaikutukset:
Päänsärky, mahahaava, oksentelu, pahoinvointi, ummetus, ilmavaivat vatsassa ja suolistossa, ihottumat, kutina, heitehuimaus, kihelmöinnin ja puutumisen tunne.
- Harvinaiset haittavaikutukset:
Kiertohuimaus.
- Erittäin harvinaiset haittavaikutukset:
Keltaisuus, vaikea vatsakipu, johon voi liittyä selkäkipua, kuume, hengitysvaikeudet joskus yskään liittyvänä, yleistyneet allergiset reaktiot, suun turvotus, rakkulat iholla, allergiset ihoreaktiot, suun limakalvon tulehdus (stomatiitti), verenpaineen lasku, sekavuus, hallusinaatiot, nivelkipu, lihaskipu, makuaistin muutokset.
Lisäksi lääkäri voi todeta muutoksia veri- ja virtsakoetuloksissasi.

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekissa.

5. CLOPIDOGREL SANDOZ -VALMISTEEN SÄILYTTÄMINEN

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä Clopidogrel Sandoz -valmistetta ulkopakkaukseen ja läpipainopakkaukseen merkityn viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Älä käytä Clopidogrel Sandoz -valmistetta, jos havaitset näkyviä vaurioiden merkkejä läpipainopakkauksessa tai kalvopäällysteisissä tableteissa.

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

6. MUUTA TIETOA

Mitä Clopidogrel Sandoz valmiste sisältää

Vaikuttava aine on klopidoogreeli. Yksi tabletti sisältää klopidoogreelibesilaattia, joka vastaa 75 mg klopidoogreelia.

Muut aineet ovat:

Tabletin ydin:

Makrogoli 6000

Mikrokiteinen selluloosa (E460)

Krospovidoni, tyyppi A

Kovetettu risiiniöljy

Kalvopäällyste:

Magrokoli 6000

Etyyliselluloosa (E462)

Titaanidioksidi (E171)

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Clopidogrel Sandoz kalvopäällysteiset tabletit ovat valkoisia tai lähes valkoisia, marmoroituja, pyöreitä ja kaksoiskuperia. Tabletit on pakattu pahvikoteloon, joka sisältää joko 14, 28, 30, 50, 84, 90 tai 100 tablettia alumiiniläpipainopakkauksissa. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Acino Pharma GmbH

Am Windfeld 35

83714 Miesbach

Saksa

Valmistaja

Acino AG

Am Windfeld 35

83714 Miesbach

Saksa

Salutas Pharma GmbH

Otto-von-Guericke-Allee 1

39179 Barleben

Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltija.

België/Belgique/Belgien

Sandoz N.V.
Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde
Tél/Tel: +32 (0)2 722 97 97

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz Pharmaceuticals GmbH
Raiffeisenstraße 11
D-83607 Holzkirchen
Deutschland
Tél/Tel: +49 8024 902 4000
info@sandoz.de

България

Representative office Sandoz d.d.
Business Park Sofia, buil. 8B, fl. 6
BG-1766 Sofia
Тел.: + 359 2 970 47 47

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.
Tímár u. 20.
H-1034 Budapest
Tel: +36 1 430 2890
info.hungary@sandoz.com

Česká republika

Sandoz s.r.o.
Jeseniova 30
CZ-13000 Praha 3
Tel: +420 221 421 611
office.cz@sandoz.com,

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
79, Simpson Street
MT-Marsa HMR 14
Tel: + 356 21220174
info@vjsalomone.com

Danmark

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
info.sandoz-dk@sandoz.com

Nederland

Sandoz B.V.
Veluwezoom 22
NL-1327 AH Almere
Tel: +31 36 5241600
info.sandoz-nl@sandoz.com

Deutschland

Sandoz Pharmaceuticals GmbH
Raiffeisenstraße 11
D-83607 Holzkirchen
Tel: +49 8024 902 4000
info@sandoz.de

Norge

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmark
info.sandoz-dk@sandoz.com

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal,
Pärnu mnt 105,
EE-11312 Tallinn,
Tel: +372 6652400

Österreich

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl
Tel: +43 (0)53382000

Ελλάδα

Sambrook Med SA
Καρτσιβάνη 6
Π.Φάληρο
GR-175 64 Πειραιας
Τηλ: + 30 210 8194 322
ldimomeleti@gerolymatos.gr

Polska

Lek Polska Sp.z o.o.
ul. Domaniewska 50 C
PL - 02-672 Warszawa
Tel: +48 22 549 15 00

España

Sandoz Farmacéutica, SA
Avda. Osa Mayor, 4
E-28023 Aravaca (Madrid)
Tel. +34 917401280
sandoz.responde@sandoz.com

France

Sandoz SAS
49, avenue Georges Pompidou
F-92593 Levallois-Perret Cedex
Tél: +33 1 4964 4800

Ireland

Sandoz Pharmaceuticals GmbH
Raiffeisenstraße 11
D-83607 Holzkirchen
Germany
Tel: +49 8024 902 4000
info@sandoz.de

Ísland

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmörk
info.sandoz-dk@sandoz.com

Italia

Sandoz S.p.A.
Largo Umberto Boccioni, 1
I-21040 Origgio / VA
Tel: +39 02 96541

Κύπρος

Panicos Hadjigeorgiou
για P. T. Hadjigeorgiou Co Ltd
Ταχυδρομική Διεύθυνση: T.K. 53158 CY-3301
Λεμεσός
Διεύθυνση γραφείου: Γιλτίζ 31 CY-3042
Λεμεσός
Τηλ: 00357 25372425
hapanicos@cytanet.com.cy

Latvija

Sandoz d.d. Representative Office in Latvia
Meza Str. 4
LV-1048, Riga
Tel: +371 67892006

Portugal

Sandoz Farmacêutica Lda.
Alameda da Beloura
Edifício 1, 2º andar - Escritório 15
P-2710-693 Sintra
Tel: +351 21 0008781

România

Sandoz Pharma Services S.R.L.
Victoria Business Park
Soseaua Bucuresti-Ploiesti 73-81
Corp 2, etaj 2, Sector 1-RO
Tel: +40 21 4075183

Slovenija

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
SI-1526 Ljubljana
Tel: +386 1 5802111
info.lek@sandoz.com

Slovenská republika

Sandoz d.d. - organizačná zložka
Galvaniho 15/C
SK-821 04 Bratislava
Tel: +421 2 48 200 600

Suomi/Finland

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Tanska/Danmark
info.sandoz-dk@sandoz.com

Sverige

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmark
info.sandoz-dk@sandoz.com

United Kingdom

Sandoz Ltd
37 Woolmer Way
Bordon GU35 9QE – UK
Tel: +44 1420 478301
uk.drugsafety@sandoz.com

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d.,
Branch Office Lithuania
Seimyniskiu Str. 3A
LT-09312 Vilnius
Tel: +370 5 2636037

Tämä pakkausseloste on hyväksytty viimeksi

Yksityiskohtaista tietoa tästä lääkevalmisteesta löytyy Euroopan Lääkearvointiviraston kotisivuilta:
<http://www.ema.europa.eu/> .

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa