

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Clopidogrel Teva Generics B.V. 75 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää klopidogreelihydrokloridia vastaten 75 mg klopidogreelia.

Apuaineet:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 13 mg hydrattua risiiniöljyä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

Vaaleanpunainen, pyöreä ja hieman kupera kalvopäällysteinen tabletti.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Klopidogreeli 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.
- Potilailla, joilla on ollut sepelvaltimotautikohtaus:
 - Asetyylisalisyylihappoon (ASA) yhdistettynä potilaille, joilla on sepelvaltimotautikohtaus ilman ST-segmentin nousua (epästabiili angina pectoris tai non-Q-aaltointfarkti) mukaan lukien potilaat, joille asennetaan stentti perkutaanisen sepelvaltimotoimenpiteen yhteydessä.
 - Asetyylisalisyylihappoon (ASA) yhdistettynä lääkkein hoidetuille potilaille, joilla on akuutti sydäninfarkti, johon liittyy ST-segmentin nousu ja joille soveltuu trombolyyttinen hoito.

Lisätietoja ks. kohta 5.1.

4.2 Annostus ja antotapa

- Aikuiset ja iäkkäät potilaat
75 mg klopidogreelia kerta-annoksena kerran vuorokaudessa ruoan kanssa tai ilman.

Potilaat, joilla on sepelvaltimotautikohtaus:

- Sepelvaltimotautikohtaus ilman ST-segmentin nousua (epästabiili angina pectoris tai non-Q-aaltointfarkti): klopidogreelihoito on aloitettava yhdellä 300 mg:n kyllästysannoksella, ja sitä on jatkettava 75 mg:n annoksella kerran vuorokaudessa (yhdessä asetyylisalisyylihapon (ASA) 75 mg – 325 mg vuorokaudessa kanssa). Koska suuriin ASA-annoksiin on liittynyt vuotoriskin suureneminen, ei yli 100 mg:n ASA-annosta suositella. Optimaalista hoidon kestoa ei ole virallisesti vahvistettu. Kliiniset tutkimukset tukevat 12 kuukauden käyttöä, ja paras hyöty saavutetaan 3 kuukauden kohdalla (ks. kohta 5.1).

- Akuutti sydäninfarkti, johon liittyy ST-segmentin nousu: klopidoorelihoito on annettava päivittäisenä 75 mg:n kerta-annoksena aloittaen 300 mg:n kyllästysannoksella yhdessä ASAn ja mahdollisen trombolyyttisen hoidon kanssa. Yli 75-vuotiaille potilaille klopidoorelihoito on aloitettava ilman kyllästysannosta. Yhdistelmähoito on aloitettava niin pian kuin mahdollista oireiden alkamisen jälkeen ja sitä on jatkettava vähintään 4 viikkoa. Yli 4 viikkoa kestäneen klopidoorelin ja ASAn yhdistelmähoidon hyötyä ei ole tutkittu tällä tutkimusasetelmalla (ks. kohta 5.1).
- Farmakogenetiikka
CYP2C19:n kautta heikosti metaboloivilla on heikentynyt vaste klopidoorelille. Optimaalinen annosalue heikosti metaboloivilla on vielä määritettävä (ks. kohta 5.2).
- Lapsipotilaat
Klopidoorelin turvallisuutta ja tehoa lapsille ja nuorille ei ole vielä osoitettu.
- Munuaisten vajaatoiminta
Käytöstä munuaisten vajaatoimintapotilaille on rajoitetusti kokemusta (ks. kohta 4.4).
- Maksan vajaatoiminta
Käytöstä potilaille, joilla on kohtalainen maksan vajaatoiminta ja mahdollinen vuototaipumus, on rajoitetusti kokemusta (ks. kohta 4.4).

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineelle.
- Vaikea maksan vajaatoiminta.
- Sairaudesta, kuten mahahaavasta tai kallon sisäisestä 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 4.3). Muiden antitromboottisten aineiden tavoin klopidoorelia 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. Klopidoorelin 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, klopidoorelihoito on keskeytettävä 7 päivää ennen leikkausta. Potilaan on kerrottava häntä hoitaville lääkäreille ja hammaslääkäreille klopidoorelihoidosta ennen leikkausta ja ennen minkä tahansa uuden lääkevalmisteen käytön aloittamista. Klopidooreli pidentää vuotoaika ja valmisteen käytössä on noudatettava varovaisuutta potilailla, joilla on vuotoherkkiä leesioita (erityisesti ruuansulatuskanavassa tai silmänsisäisesti).

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

Tromboottinen trombosytopeeninen purppura (TTP)

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

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 entsyymien 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

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

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

Asetyylisalisyylihappo (ASA): Asetyylisalisyylihappo ei muuttanut klopidoogreelivälitteistä ADP:n aiheuttaman verihituleiden aggregaation estoa, mutta klopidoogreeli voimisti asetüylisalisyylihapon vaikutusta kollageenin aiheuttamaan verihituleiden aggregaatioon. Kuitenkaan samanaikaisesti annettu asetüylisalisyylihappo 500 mg kahdesti päivässä yhden vuorokauden ajan ei lisännyt merkittävästi klopidoogreelistä johtuvaa vuotoajan pitenemistä. On mahdollista, että klopidoogreelin ja asetüylisalisyylihapon välillä on farmakodynaamista yhteisvaikutusta, joka voi johtaa verenvuotoriskin lisääntymiseen. Tämän vuoksi varovaisuutta on noudatettava käytettäessä näitä lääkkeitä samanaikaisesti (ks. kohta 4.4). Klopidoogreelia ja asetüylisalisyylihappoa on kuitenkin käytetty samanaikaisesti enimmillään vuoden ajan (ks. kohta 5.1).

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

NSAID: Terveillä vapaaehtoisilla suoritettussa kliinisessä tutkimuksessa klopidoogreelin 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 klopidoogreelin samanaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta (ks. kohta 4.4).

Muu samanaikainen hoito:

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. 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 klopidoogreelia yksin (300 mg:n kyllästysannos ja sen jälkeen 75 mg päivässä) ja yhdessä omepratsolin kanssa (80 mg samaan aikaan kuin klopidoogreeli) 5 päivän ajan. Altistuminen klopidoogreelin aktiiviselle metaboliitille pieneni 45 % (päivä 1) ja 40 % (päivä 5), kun klopidoogreelia ja omepratsolia annettiin samanaikaisesti.

Keskimääräinen verihiutaleiden aggregaation esto (IPA) 5 µM ADP kanssa pieneni 39 % (24 tuntia) ja 21 % (päivä 5), kun klopidoogreelia ja omepratsolia annettiin samanaikaisesti. Toisessa tutkimuksessa osoitettiin, että interaktiota ei voitu estää annettaessa klopidoogreelia 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 trombosyyttien 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 farmakodynamiikkaan.

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

Ihmisen maksan mikrosomeilla tehdyt tutkimukset osoittavat, että klopido greelin karboksylaattimetaboliitti voi estää sytokromi P₄₅₀ 2C9:n aktiivisuutta. Tämä saattaa nostaa sytokromi P₄₅₀ 2C9:n metaboloimien lääkevalmisteiden, kuten fenytoiinin, tolbutamidin sekä NSAID-lääkkeiden pitoisuutta plasmassa. CAPRIE-tutkimuksen tulokset antavat viitteitä siitä, että fenytoiinia ja tolbutamia voidaan käyttää turvallisesti samanaikaisesti klopido greelin kanssa.

Yllä olevan spesifisen lääkevalmisteiden yhteisvaikutuksia koskevan tiedon lisäksi ei interaktiotutkimuksia klopido greelin ja eräiden aterotromboosipotilaille yleisesti annettavien lääkevalmisteiden kesken ole tehty. Kliinisiin klopido greelitutkimuksiin 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 Raskaus ja imetys

Koska kliinistä tietoa raskauden aikaisesta altistumisesta klopido greelille ei ole, ei klopido greelin 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 klopido greeli ihmisellä rintamaitoon. Eläinkokeissa on osoitettu, että klopido greeli erittyy rintamaitoon. Varovaisuussyistä imetystä ei saa jatkaa Clopidogrel Teva Generics B.V. -hoidon aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Klopido greelilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Klopido greelin turvallisuutta on arvioitu yli 42 000 potilaalla, jotka ovat osallistuneet kliinisiin tutkimuksiin, joissa yli 9 000 potilasta sai klopido greelia vähintään vuoden ajan. Kliinisesti merkittävistä haittavaikutuksista, joita havaittiin CAPRIE-, CURE-, CLARITY- sekä COMMIT-tutkimuksissa on mainittu alla. Kaiken kaikkiaan klopido greeli 75 mg/vrk oli hyvin siedetty verrattuna ASAA:n 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 klopido greelilla tai ASAA:l hoidetuilla potilailla yleinen verenvuodon ilmaantuvuus oli 9,3 %. Vaikeiden tapausten esiintyvyys oli klopido greeliryhmässä 1,4 % ja ASAA-ryhmässä 1,6 %.

CURE-tutkimuksessa vakavien verenvuotojen frekvenssi annettaessa klopido greelia + ASAA: riippui ASAA-annoksesta (< 100 mg: 2,6 %; 100–200 mg: 3,5 %; > 200 mg: 4,9 %) samoin kuin vakavien verenvuotojen frekvenssi annettaessa lumelääkettä + ASAA: (< 100 mg: 2,0 %; 100–200 mg: 2,3 %; > 200 mg: 4,0 %). Vuotoriski (hengenvaaralliset, suuret, vähäiset, muut) pieneni tutkimuksen aikana: 0-1 kuukautta (klopido greeli: 9,6 %; lumelääke: 6,6 %), 1-3 kuukautta (klopido greeli: 4,5 %; lumelääke: 2,3 %), 3-6 kuukautta (klopido greeli: 3,8 %; lumelääke: 1,6 %), 6-9 kuukautta (klopido greeli: 3,2 %; lumelääke: 1,5 %), 9-12 kuukautta (klopido greeli: 1,9 %; lumelääke: 1,0 %). Vakavat vuodot eivät lisääntyneet klopido greeli + ASAA-yhdistelmän käytön yhteydessä sepelvaltimo-ohitusleikkauksen jälkeisenä 7 päivänä potilailla, jotka olivat lopettaneet lääkityksen yli viisi päivää

ennen leikkausta (klopidogreeli + ASA 4,4 % vs. lumelääke + ASA 5,3 %). Potilailla, jotka jatkoivat hoitoa viiden ohitusleikkausta edeltäneen päivän aikana, vuotojen esiintyvyys oli klopidogreeli + ASAlla 9,6 % ja lumelääke + ASAlla 6,3 %.

CLARITY-tutkimuksessa verenvuodot lisääntyivät kokonaisvaltaisesti klopidogreeli + ASA-ryhmässä (17,4 %) verrattuna lumelääke + ASA-ryhmään (12,9 %). Vaikeiden vuotojen esiintyvyys oli samanlaista ryhmien välillä (1,3 % klopidogreeli + ASA-ryhmässä verrattuna 1,1 % lumelääke + ASA-ryhmään). Tulos oli yhdenmukainen potilasalaryhmissä määritettynä alkutilanteessa todettujen potilaiden ominaisuuksien ja käytetyn fibrinolyytin tai hepariinihoidon mukaan.

COMMIT-tutkimuksessa vakavien muiden kuin aivoverenvuotojen ja aivoverenvuotojen kokonaismäärä oli alhainen ja samanlainen molemmissa ryhmissä (0,6 % klopidogreeli + ASA-ryhmässä vs. 0,5 % lumelääke + ASA-ryhmässä).

Haittavaikutukset, jotka ilmaantuivat joko kliinisten tutkimusten aikana tai raportoitiin markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa on esitetty alla olevassa taulukossa. Esiintymistiheyden arvioinnissa on käytetty seuraavaa luokitusta: yleinen (>1/100, <1/10), melko harvinainen (>1/1000, <1/100), harvinainen (>1/10000, <1/1000), hyvin harvinainen (<1/10000). 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, granulositytopenia, anemia
Immuunijärjestelmä				seerumitauti, anafylaktiset reaktiot
Psyykkiset häiriöt				harhat, sekavuus
Hermosto		kallonsisäiset verenvuodot (osa raportoitu kuolemaan johtaneina), päänsärky, tuntohäiriöt, heitehuimaus		makuuain muuokset
Silmät		silmän verenvuoto (sidekalvo, silmän sisäinen, verkkokalvo)		
Kuulo ja tasapainoelin			kierto- huimaus	
Verisuonisto	verenpurkau- ma			vaikea verenvuoto, leikkaushaavan verenvuoto, vaskuliitti, hypotensio

Elinluokka	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	nenäveren- vuoto			hengitysteiden verenvuoto (veriyskä, keuhkojen verenvuoto), bronkospasmi, interstitielli pneumoniitti
Ruuansulatus- elimistö	maha- suolikanavan verenvuoto, ripuli, vatsakipu, ruuansulatus- häiriö	mahahaava ja pohjukaissuoli- haava, gastriitti, oksentelu, pahoinvointi, ummetus, ilmavaivat	vatsakalvon- takainen verenvuoto	maha-suolikanavan ja vatsakalvontakainen verenvuoto kuolemaan johtavana, haimatulehdus, 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
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, verihäutaleinfuusio 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.

Klopidogreelin turvallisuutta ja tehokkuutta on arvioitu neljässä kaksoissokkotutkimuksessa käsittäen yli 80 000 potilasta: CAPRIE-tutkimuksessa verrattiin klopidogreelia ASAan. CURE-, CLARITY- ja COMMIT-tutkimuksissa verrattiin klopidogreelia lumelääkkeeseen antaen molemmat lääkevalmisteet yhdessä ASA:n ja muun normaalihoitoon kanssa.

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 asetyyilisalisyylihappoa 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 asetyyilisalisyylihappoon (sydäninfarktin, iskeemisen aivohalvauksen ja verisuoniperäisen kuoleman yhdistetty päätetapahtuma): "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, klopidogreelilla estetään 10 [CI: 0 - 20] uutta iskeemistä tapahtumaa enemmän kuin ASAlla. Toissijainen päätetapahtuma oli kokonaiskuolleisuus, jota analysoitaessa ei havaittu merkittävää eroa klopidogreelin (5,8 %) ja ASA:n (6,0 %) välillä.

Diagnoosin mukaan tehdyssä alaryhmäanalyysissä (sydäninfarkti, iskeeminen aivohalvaus ja PAD) hyöty näytti olevan suurin (saavutti tilastollisen 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 merkittävää eroa ASAan) aivohalvauspotilailla (RRR=7,3 %; CI: -5,7 - 18,7 [p=0,258]). Potilailla, jotka oli otettu tutkimukseen mukaan ainoana perusteena äskettäin sairastettu sydäninfarkti, klopidogreeli oli lukumääräisesti huonompi, mutta ei tilastollisesti eronnut

ASasta (RRR = -4,0 %; CI: -22,5 - 11,7 [p=0,639]). Lisäksi iän mukaan tehty alaryhmäanalyysi viittaa 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.

Sepelvaltimotautikohtaus

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 klopidoogreelia (300 mg:n kyllästysannos, jonka jälkeen 75 mg/vrk, N=6259) tai lumelääkettä (N=6303), joita kumpaakin annettiin samanaikaisesti ASAn (75-325 mg kerran vuorokaudessa) ja muiden asiaankuuluvien hoitojen kanssa. Potilaita hoidettiin enintään vuoden ajan. CURE-tutkimuksessa 823 (6,6 %) potilasta saivat samanaikaista GPIIb/IIIa:n estäjälääkitystä. Hepariniä annettiin yli 90 %:lle potilaista, eikä samanaikainen hepariinihoito vaikuttanut merkittävästi suhteelliseen vuotofrekvenssiin klopidoogreelin ja lumelääkkeen välillä.

Ensisijaisen päätetapahtuman [sydän- ja verisuonitautiperäinen kuolema, sydäninfarkti tai aivohalvaus] kokeneiden potilaiden määrä oli 582 (9,3 %) klopidoogreelihoitoa saaneiden ryhmässä ja 719 (11,4 %) lumelääkettä saaneiden ryhmässä; suhteellinen riski pieneni 20 % (95 % CI 10 % - 28 %; p=0,00009) klopidoogreelihoitoa saaneiden ryhmässä (17 %:n suhteellinen riskin pieneminen konservatiivisesti hoidetuilla potilailla, 29 %:n, kun heille tehtiin pallolaajennus stenttauksen kera (PTCA) tai ilman sitä, ja 10 %:n silloin, kun heille tehtiin ohitusleikkaus (CABG)). Uudet sydän- ja verisuonitautitapahtumat (ensisijainen päätetapahtuma) estyivät ja suhteellisen riskin väheneminen oli 22 % (CI: 8,6, 33,4), 32 % (CI: 12,8, 46,4), 4 % (CI: -26,9, 26,7), 6 % (CI: -33,5, 34,3) ja 14 % (CI: -31,6, 44,2), tutkimuksen vaiheissa 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 ja 9-12 kuukautta. Siten ei klopidoogreeli + ASA-ryhmässä tapahtunut enää hyödyn lisääntymistä 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 1035 (16,5 %) klopidoogreelihoitoa saaneiden ryhmässä ja 1187 (18,8 %) lumehoitoa saaneiden ryhmässä; suhteellinen riski pieneni 14 % (95 % CI 6 % - 21 %, p = 0,0005) klopidoogreelihoitoa saaneessa ryhmässä. Tämä tulos johtui lähinnä tilastollisesti merkittävästä sydäninfarktin ilmaantuvuuden vähenemisestä [287 (4,6 %) klopidoogreeli-ryhmässä ja 363 (5,8 %) lumelääkeryhmässä]. Muutosta ei nähty epästabiilin angina pectoriksen vuoksi tapahtuneiden uusien sairaalahoitajaksojen määrässä.

Tulokset, jotka saatiin erilaisissa potilasryhmissä (esim. epästabiili 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 2172 potilaasta (17 %:a koko CURE-tutkimukseen osallistuneesta ryhmästä), joille asennettiin stentti (Stent-CURE) osoitti, että klopidoogreeli vähensi ensisijaisen päätetapahtumien yhdistelmän (sydän- ja verisuonitautiperäinen kuolema, sydäninfarkti, aivohalvaus) ilmaantuvuutta merkittävästi 26,2 % (RRR) lumelääkkeeseen verrattuna. Klopidoogreeli vähensi myös vaihtoehtoisen ensisijaisen päätetapahtumien yhdistelmän (sydän- ja verisuonitautiperäinen kuolema, sydäninfarkti, aivohalvaus tai refraktaarinen iskemia) ilmaantuvuutta merkittävästi (RRR 23,9 %). Klopidoogreeliin ei todettu liittyvän erityisiä turvallisuusongelmia tässä potilasryhmässä. Siten tämän alaryhmäanalyysin tulokset ovat yhteneväiset koko tutkimuksen tulosten kanssa.

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

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

CLARITY-tutkimuksessa oli 3491 potilasta, joiden sydäninfarktista johtuva ST-segmentin nousu oli tapahtunut 12 tunnin kuluessa, ja joille suunniteltiin trombolyyttistä hoitoa. Potilaat saivat klopidogreelia (300 mg kyllästysannos, jota seurasi 75 mg/vrk, n=1752) tai lumelääkettä (n=1739). Molemmat ryhmät saivat myös ASAA (150 - 325 mg kyllästysannoksena, jota seurasi 75-162 mg/vrk), fibrinolyttistä ainetta ja tarvittaessa hepariinia. Potilaita seurattiin 30 vuorokautta. Ensisijainen yhdistetty päätetapahtuma oli infarktin vuoksi tukkeutunut valtimo ennen kotiuttamista tehdyssä sepelvaltimoiden varjoainekuvauksessa tai kuolema tai uusiutunut sydäninfarkti ennen varjoainekuvauksia. Potilaiden, joille ei suoritettu varjoainekuvauksia, 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, fibrininspesifisiä: 68,7 %, ei-fibrininspesifisiä: 31,1 %) 89,5 % hepariinia, 78,7 % beetasalpaajia, 54,7 % ACE:n estäjiä ja 63 % statiineja.

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

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

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

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

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

Jakautuminen

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

Metabolia

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

Eliminaatio

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

Farmakogenetiikka

Useat polymorfiset CYP450 entsyymit aktivoivat klopidogreeliä. CYP2C19 on osallisena sekä aktiivisen metaboliitin että välimetaboliitin, 2-oksi-klopidogreelin muodostuksessa. Klopidogreelin aktiivisen metaboliitin farmakokinetiikka ja trombosyyttienesto, kuten on mitattu *ex vivo* verihytaleiden aggregaatiotutkimuksissa, eroaa CYP2C19 genotyypin 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 klopidogreelin 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 verihytaleiden inhibitiota tai suurempaa verihytaleiden jäännösreaktiivisuutta. Tähän mennessä pienentynyt klopidogreelin 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 klopidogreelihoito 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 metaboliitin 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 genotyypit, joihin liittyy CYP2C19 aktiivisuuden vaihtelu.

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

Erityisryhmät

Klopido greelin aktiivisen metaboliitin farmakokinetiikkaa ei tunneta erityisryhmillä.

Munuaisten vajaatoiminta

Toistuvien 75 mg:n klopido greelivuorokausiannosten 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 verihituleiden 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 siedettävyyttä oli hyvä kaikilla potilailla.

Maksan vajaatoiminta

Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille 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 keskeiseen 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 annostasoilla, joissa altistus oli vähintään 25-kertainen verrattuna kliiniseen 75 mg:n vuorokausiannokseen ihmisillä, johtuen maksametaboliaan osallistuviin entsyymeihin kohdistavasta 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 greelillä 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:

Selluloosa, mikrokiteinen

Piidioksidi, kolloidinen, vedetön

Krospovidoni (tyyppi A)

Makrogoli 6000

Risiiniöljy, hydrattu

Kalvopäällyste:

Hydroksipropyyliselluloosa (E463)

Titaanidioksidi (E171)

Rautaoksidi, punainen (E172)

Talkki

Propyleeniglykoli

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa.

Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Kotelo, jossa 28, 30, 50, 56, 84, 90 ja 100 kalvopäällysteistä tablettia OPA/Al/PVC-Al-läpipainopakkauksissa, tai kotelo, jossa 28x1, 28x1 (kalenteripakkaus), 30x1, 50x1, 56x1, 84x1, 90x1 ja 100x1 kalvopäällysteistä tablettia perforoiduissa yksittäisannosläpipainopakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilla
<http://www.ema.europa.eu/>.

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTUSLUPIEN HALTIJAT**
- B. MYYNTILUPAAN LIITTYVÄT EHDOT**

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTUSLUPUIEN HALTIJAT

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

KRKA, d.d., Novo mesto- Locna
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovenia

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Alankomaat

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistuslupan 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 modulissa 1.8.1 kuvattu lääketurvajärjestelmä, versio 8 (marraskuu 2009), on olemassa ja toiminnassa ennen valmisteen markkinoille tuloa ja niin kauan kuin valmiste on markkinoilla.

Määräaikainen turvallisuuskatsaus (PSUR)

Clopidogrel Teva Generics B.V. kalvopäällysteisten tablettien määräaikaisen turvallisuuskatsauksen aikataulun tulee sisältää vertailuvalmisteen määräaikaisen turvallisuuskatsauksen aikataulua.

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

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

Clopidogrel Teva Generics B.V. 75 mg kalvopäällysteiset tabletit

klopidogreeli

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää klopidogreelihydrokloridia vastaten 75 mg klopidogreelia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös hydrattua risiiniöljyä.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

28 kalvopäällysteistä tablettia
28x1 kalvopäällysteistä tablettia
30 kalvopäällysteistä tablettia
30x1 kalvopäällysteistä tablettia
50 kalvopäällysteistä tablettia
50x1 kalvopäällysteistä tablettia
56 kalvopäällysteistä tablettia
56x1 kalvopäällysteistä tablettia
84 kalvopäällysteistä tablettia
84x1 kalvopäällysteistä tablettia
90 kalvopäällysteistä tablettia
100 kalvopäällysteistä tablettia
100x1 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 valolle. Herkkä kosteudelle.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

13. ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Clopidogrel Teva Generics B.V. 75 mg

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUS/ BLISTER (28, 28x1, 30, 30x1 or, 50, 50x1, 56, 56x1, 84, 84x1, 90, 90x1, 100, 100x1 kalvopäällysteistä tablettia)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. MYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Teva Generics B.V.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot:

5. MUUTA

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUS/ BLISTER (28x1 kalvopäällysteistä tablettia kalenteripakkauksessa)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Teva Generics B.V.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

4. ERÄNUMERO

Lot:

5. MUUTA

Ma
Ti
Ke
To
Pe
La
Su

B. PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

PAKKAUSSELOSTE

Clopidogrel Teva Generics B.V. 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 kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

Tässä pakkausselosteessa esitetään:

1. Mitä Clopidogrel Teva Generics B.V. on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin käytät Clopidogrel Teva Generics B.V. -tabletteja
3. Miten Clopidogrel Teva Generics B.V. -tabletteja käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Clopidogrel Teva Generics B.V. -tablettien säilyttäminen
6. Muuta tietoa

1. MITÄ CLOPIDOGREL TEVA GENERICS B.V. ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

Clopidogrel Teva Generics B.V. kuuluu antitromboottisiin lääkeaineisiin. Trombosyytit eli verihiutaleet ovat veren pieniä soluja, pienempiä kuin puna- ja valkosolut. Veren hyytyessä verihiutaleet kasaantuvat yhteen. Antitromboottiset lääkkeet vähentävät verisuonitukoksen muodostumismahdollisuutta (tromboosia) estämällä tätä yhteenkasaantumista.

Clopidogrel Teva Generics B.V. -tabletteja käytetään estämään verihyytymien (trombien) muodostumista kovettuneissa verisuonissa (valtimoissa) eli aterotromboosia, joka saattaa aiheuttaa aterotromboottisia tapahtumia (esim. aivohalvaus, sydänkohtaus tai kuolema).

Sinulle on määrätty Clopidogrel Teva Generics B.V. -tabletteja 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 tai
- sinulla on esiintynyt vaikeaa rintakipua ("epästabiili angina pectoris") tai sinulla on ollut sydänkohtaus. Tässä tapauksessa lääkärisi on saattanut asentaa tukkeutuneeseen tai ahtautuneeseen valtimeen verikoputken eli stentin varmistaa riittävän verenvirtauksen. Lääkärisi saattaa antaa sinulle myös asetyylisalisyylihappoa (aine, jota on useissa kipua lievittävässä tai kuumetta alentavissa sekä veren hyytymistä estävissä lääkkeissä).

2. ENNEN KUIN KÄYTÄT CLOPIDOGREL TEVA GENERICS B.V. -TABLETTEJA

Älä käytä Clopidogrel Teva Generics B.V. -tabletteja

- jos olet allerginen (yliherkkä) klopidogreelille tai jollekin Clopidogrel Teva Generics B.V. -tablettien 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 Teva Generics B.V. -hoidon aloittamista.

Ole erityisen varovainen Clopidogrel Teva Generics B.V. –tablettien suhteen

Jos jokin alla mainituista tilanteista koskee sinua, mainitse asiasta lääkärillesi ennen Clopidogrel Teva Generics B.V. –tablettien 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 Teva Generics B.V. –tabletteja:

- kerro lääkärillesi, jos sinulle suunnitellaan leikkausta (myös hammasleikkaukset).
- kerro myös lääkärillesi välittömästi, jos sinulle ilmaantuu kuumetta ja ihonallisia mustelmia (lääketieteellinen tila nimeltään Tromboottinen trombosytopeninen purpura tai TTP), jotka voivat ilmentyä 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.

Clopidogrel Teva Generics B.V. 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 Teva Generics B.V. –tablettien käyttöön tai päinvastoin.

On erityisen tärkeää, että ilmoitat lääkärillesi, jos käytät

- oraalisia anti-koagulantteja, 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.

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

Clopidogrel Teva Generics B.V. –tablettien käyttö ruuan ja juoman kanssa

Clopidogrel Teva Generics B.V. voidaan ottaa ruuan kanssa tai ilman.

Raskaus ja imetys

Tämän valmisteiden käyttöä ei suositella raskauden eikä imetyksen aikana.

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

Kysy lääkäriltäsi neuvoa imetyksestä Clopidogrel Teva Generics B.V. -hoidon aikana.

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

Ajaminen ja koneiden käyttö

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

Tärkeää tietoa Clopidogrel Teva Generics B.V. –tablettien sisältämistä aineista

Clopidogrel Teva Generics B.V. sisältää hydrattua risiniöljyä, joka voi aiheuttaa vatsavaivoja ja ripulia.

3. MITEN CLOPIDOGREL TEVA GENERICS B.V. –TABLETTEJA KÄYTETÄÄN

Käytä Clopidogrel Teva Generics B.V. –tabletteja juuri sen verran kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista annostusohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Jos sinulla on vaikeaa rintakipua (epästabiili angina pectoris tai sydänkohtaus), lääkärisi voi antaa sinulle 300 mg Clopidogrel Teva Generics B.V. –tabletteja (4 kpl Clopidogrel Teva Generics B.V. 75 mg –tablettiä) yhdellä kertaa hoidon aloittamiseksi. Sen jälkeen tavallinen annos on yksi 75 mg:n Clopidogrel Teva Generics B.V. -tabletti vuorokaudessa suun kautta ruuan kanssa tai ilman ruokaa samaan aikaan joka päivä.

Clopidogrel Teva Generics B.V. –tabletteja käytetään lääkärin määräämän ajan.

Jos otat enemmän Clopidogrel Teva Generics B.V. –tabletteja kuin sinun pitäisi

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

Jos unohdat ottaa Clopidogrel Teva Generics B.V. –tabletin

Jos olet unohtanut ottaa Clopidogrel Teva Generics B.V. -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 käytössäsi on 28x1 tabletin kalenteripakkaus, voit tarkistaa viimeisimmän tabletin ottoajankohdan läpipainopakkauksen kalenterista.

Jos lopetat Clopidogrel Teva Generics B.V. –tablettien 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 Teva Generics B.V. –tabletitkin voivat 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 Teva Generics B.V. –tablettien suhteen”).
- suun turvotus tai iho-oireet, kuten ihottumat ja kutina, rakkulat iholla. Nämä voivat olla merkkejä allergisesta reaktiosta.

Yleisin Clopidogrel Teva Generics B.V. –tablettien 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 Teva Generics B.V. –tablettien käytön aikana

Jos saat haavan tai vaurioitat itseäsi, veren hyytymiseen menevä aika voi hieman 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 Teva Generics B.V. –tablettien suhteen”).

Muita Clopidogrel Teva Generics B.V. –tabletteihin liitettyjä haittavaikutuksia ovat:

Yleiset haittavaikutukset (ilmaantuu 1 – 10 potilaalle 100:sta): Ripuli, vatsakipu, ruuansulatushäiriöt tai närästys.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (ilmaantuu 1 – 10 potilaalle 1000:sta): Päänsärky, mahahaava, oksentelu, pahoinvointi, ummetus, ilmavaivat vatsassa ja suolistossa, ihottumat, kutina, heitehuimaus, kihelmöinnin ja puutumisen tunne.

Harvinaiset haittavaikutukset (ilmaantuu 1 – 10 potilaalle 10000:sta): Kiertohuimaus.

Erittäin harvinaiset haittavaikutukset (ilmaantuu harvemmin kuin 1 potilaalle 10000:sta): 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 lääkärisi 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 TEVA GENERICS B.V. –TABLETTIEN SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä Clopidogrel Teva Generics B.V. –tabletteja ulkopakkaukseen tai läpipainopakkaukseen merkityn viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alkuperäispakkauksessa.
Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.

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

6. MUUTA TIETOA

Mitä Clopidogrel Teva Generics B.V. sisältää

- Vaikuttava aine on klopidooreli. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää klopidoorelihydrokloridia vastaten 75 mg klopidooreelia.
- Muut aineet tablettiytimessä ovat mikrokiteinen selluloosa, kolloidinen vedetön triidoksidi, krospovidoni (tyyppi A), makrogoli 6000, hydrattu risiiniöljy ja kalvopäällysteessä hydroksipropyyliselluloosa (E463), titaanidioksidi (E171), punainen rautaoksidi (E172), talkki ja propyleeniglykoli.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Kalvopäällysteiset tabletit ovat vaaleanpunaisia, pyöreitä ja hieman kuperia. Tabletit on pakattu koteloon, joka sisältää 28, 30, 50, 56, 84, 90 tai 100 kalvopäällysteistä tablettia läpipainopakkauksissa, tai koteloon, joka sisältää 28x1, 28x1 (kalenteripakkaus), 30x1, 50x1, 56x1, 84x1, 90x1 tai 100x1 kalvopäällysteistä tablettia perforoiduissa yksittäisannosläpipainopakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Teva Generics B.V., Computerweg 10, 3542 DR Utrecht, Alankomaat

Valmistaja

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A.

Tél/Tél: +32 3 820 73 73

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium S.A.

Tél/Tel: +32 3 820 73 73

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД

Тел: +359 2 489 95 82

Magyarország

Teva Magyarország Zrt

Tel.: +36 1 288 64 00

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.

Tel: +420 251 007 111

Malta

Teva Ελλάς A.E.

Tel: +30 210 72 79 099

Danmark

Teva Denmark A.S.

Tlf: +45 44 98 55 11

Nederland

Teva Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 800 0228400

Deutschland

Teva Generics GmbH
Tel: (49) 351 834 0

Norge

Teva Sweden AB
Tlf: (46) 42 12 11 00

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech Eesti filiaal
Tel: +372 611 2409

Österreich

Teva Generics GmbH
Tel: (49) 351 834 0

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +(48) 22 345 93 00

España

TEVA PHARMA, S.L.U.
Tél: +(34) 91 387 32 80

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: (351) 214 235 910

France

Teva Santé
Tél: +(33) 1 55 91 7800

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +4021 212 08 90

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 (0)42 9395 892

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Ísland

Teva UK Limited
Sími: +(44) 1323 501 111.

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +(421) 2 5726 7911

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +(39) 0289179805

Suomi/Finland

Teva Sweden AB
Puh/Tel: +(46) 42 12 11 00

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +(46) 42 12 11 00

Latvija

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 67 784 989

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +(44) 1323 501 111

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 02 03

Tämä pakkausseloste on hyväksytty viimeksi {pvm}

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