

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

DuoPlavin 75 mg/75 mg kalvopäällysteiset tabletit
DuoPlavin 75 mg/100 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

DuoPlavin 75 mg/75 mg kalvopäällysteiset tabletit

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

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 7 mg laktoosia ja 3,3 mg hydrattua risiiniöljyä.

DuoPlavin 75 mg/100 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää klopidoogreelivetyysulfaattia, joka vastaa 75 mg klopidoogreelia, ja 100 mg asetyylisalisyylihappoa (ASAa).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 8 mg laktoosia ja 3,3 mg hydrattua risiiniöljyä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti).

DuoPlavin 75 mg/75 mg kalvopäällysteiset tabletit

Keltainen, soikea, hiukan kaksoiskupera; toisella puolella kaiverrettu merkintä ”C75” ja toisella ”A75”.

DuoPlavin 75 mg/100 mg kalvopäällysteiset tabletit

Hennon vaaleanpunainen, soikea, hiukan kaksoiskupera; toisella puolella kaiverrettu merkintä ”C75” ja toisella ”A100”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

DuoPlavin on tarkoitettu aterotromboottisten tapahtumien sekundaaripreventioon aikuispotilaille, jotka käyttävät ennestään sekä klopidoogreelia että asetyylisalisyylihappoa (ASAa). DuoPlavin on kiinteäannoksinen yhdistelmä lääkevalmiste hoidon jatkoon

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

Lisätietoja ks. kohta 5.1.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset ja iäkkäät

DuoPlavin 75 mg/75 mg kalvopäällysteiset tabletit

DuoPlavin-valmistetta 75 mg/75 mg otetaan yksi tabletti kerran vuorokaudessa.

DuoPlavin 75 mg/100 mg kalvopäällysteiset tabletit

DuoPlavin-valmistetta 75 mg/100 mg otetaan yksi tabletti kerran vuorokaudessa.

DuoPlavin-yhdistelmä-lääkevalmistetta käytetään sen jälkeen, kun klopidoogreeli- ja ASA-hoito on kumpikin aloitettu erikseen, ja se korvaa yksittäiset klopidoogreeli- ja ASA-valmisteet.

- *Potilaat, joilla on sepelvaltimotautikohtaus ilman ST-segmentin nousua* (epästabiili angina pectoris tai non-Q-aaltointfarkti): Optimaalista hoidon kestoa ei ole virallisesti vahvistettu. Kliiniset tutkimukset tukevat 12 kuukauden käyttöä, ja paras hyöty saavutetaan 3 kuukauden kohdalla (ks. kohta 5.1). Jos DuoPlavin-valmisteen käyttö lopetetaan, potilas voi hyötyä hoidon jatkamisesta yhdellä antitromboottisella lääkevalmisteella.
- *Potilaat, joilla on akuutti sydäninfarkti, johon liittyy ST-segmentin nousu:*
 - Lääkkein hoidetuille potilaille DuoPlavin-hoito on aloitettava niin pian kuin mahdollista oireiden alkamisen jälkeen ja sitä on jatkettava vähintään 4 viikkoa. Yli 4 viikkoa kestäneen klopidoogreelin ja ASAn yhdistelmähoidon hyötyä ei ole tutkittu tällä tutkimusasetelmalla (ks. kohta 5.1). Jos DuoPlavin-valmisteen käyttö lopetetaan, potilas voi hyötyä hoidon jatkamisesta yhdellä antitromboottisella lääkevalmisteella.
 - Jos potilaalle aiotaan tehdä perkutaaninen sepelvaltimoimenpide, DuoPlavin-hoito on aloitettava niin pian kuin mahdollista oireiden alkamisen jälkeen ja sitä on jatkettava enintään 12 kuukautta (ks. kohta 5.1).

Jos annos jää ottamatta, ja se huomataan

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

Pediatriset potilaat

DuoPlavin-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. DuoPlavin-valmistetta ei suositella tälle potilasryhmälle.

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

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

Antotapa

Suun kautta.

Voidaan ottaa ruuan kanssa tai ilman.

4.3 Vasta-aiheet

Koska DuoPlavin-lääkevalmisteessa on kahta vaikuttavaa ainetta, sen käyttö on vasta-aiheista seuraavissa tapauksissa:

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

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

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Verenvuoto ja verisairaudet

Verenvuotoriskin ja hematologisten haittavaikutusten riskin vuoksi verenkuvan määrittämistä ja/tai muita tarkoituksenmukaisia selvityksiä on harkittava pikaisesti, jos hoidon aikana ilmaantuu vuotoon viittaavia kliinisiä oireita (ks. kohta 4.8). Koska DuoPlavin sisältää kahta antitromboottista ainetta, sitä on käytettävä varoen potilaille, joilla saattaa olla lisääntynyt vuotoriski vamman, leikkauksen tai muun sairaustilan vuoksi tai jotka saavat muita NSAID-lääkkeitä, mukaan lukien COX-2:n estäjiä, hepariinia, glykoproteiini IIb/IIIa:n estäjiä, selektiivisiä serotoniinin takaisinoton estäjiä (SSRI-lääkkeet), voimakkaita CYP2C19:n indusoreja, trombolyyttejä tai muita lääkevalmisteita, joihin liittyy verenvuotoriski, esim. pentoksifylliini (ks. kohta 4.5). Suurentuneen verenvuotoriskin takia hoitoa kolmella verihiutaleiden estäjällä (klopidogreeli + ASA + dipyridamoli) ei suositella aivoinfarktin sekundaaripreventioon potilaille, joilla on akuutti ei-kardioembolinen iskeeminen aivoinfarkti tai ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (ks. kohta 4.5 ja kohta 4.8). Potilaita on seurattava tarkoin verenvuodon, myös piilevän verenvuodon, varalta etenkin ensimmäisten hoitoviikkojen aikana ja/tai invasiivisten sydäntoimenpiteiden tai leikkauksen jälkeen. DuoPlavin-valmisteen ja suun kautta otettavien veren hyytymistä estävien lääkkeiden samanaikaista käyttöä ei suositella, koska se voi lisätä verenvuodon määrää (ks. kohta 4.5).

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

DuoPlavin pidentää vuotoaikaa, ja valmisteen käytössä on noudatettava varovaisuutta potilailla, joilla on vuotoherkkiä leesioita (erityisesti ruuansulatuskanavassa tai silmässä).

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

Tromboottinen trombositopeninen purppura (TTP)

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

Hankittu hemofilia

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

Äskettäin ohimenevä aivoverenkiertohäiriö tai aivohalvaus

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

Sytokromi P450 2C19 (CYP2C19)

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

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

CYP2C19:n toimintaa indusoivien lääkevalmisteiden käytön voidaan olettaa suurentavan klopidoogreelin aktiivisen metaboliitin pitoisuutta, mikä saattaa suurentaa verenvuotoriskiä. Samanaikaista hoitoa voimakkailla CYP2C19:n indusoreilla ei voida varovaisuuden vuoksi suositella (ks. kohta 4.5).

CYP2C8-substraatit

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

Ristireaktiot tienopyridiiniiryhmässä

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

ASAn edellyttämä varovaisuus

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

Yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS)

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

Maha-suolikanava

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

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

Apuaineet

DuoPlavin sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkevalmistetta.

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lääkevalmisteet, joihin liittyy verenvuotoriski: Verenvuotoriski on suurentunut mahdollisen additiivisen vaikutuksen vuoksi. Verenvuotoriskiä lisäävien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö edellyttää varovaisuutta (ks. kohta 4.4).

Suun kautta otettavat veren hyytymistä estävät lääkkeet

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

Glykoproteiini IIb/IIIa:n estäjät

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

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 verihiutaleiden aggregaation estoon.

On mahdollista, että DuoPlavin-valmisteen ja hepariinin välillä on farmakodynaamista yhteisvaikutusta, joka voi johtaa verenvuotoriskin lisääntymiseen. Tämän vuoksi varovaisuutta on noudatettava käytettäessä näitä lääkkeitä samanaikaisesti (ks. kohta 4.4).

Trombolyytit

Klopidogreelin, fibriinispesifisten ja ei-fibriinispesifisten trombolyyttisten aineiden ja hepariinin samanaikaisen käytön turvallisuutta arvioitiin potilailla, joilla oli akuutti sydäninfarkti. Kliinisesti merkitseviä verenvuotoja havaittiin yhtä paljon kuin trombolyyttisten aineiden, hepariinin ja ASAn samanaikaisessa käytössä (ks. kohta 4.8). DuoPlavin-valmisteen ja muiden trombolyyttisten lääkeaineiden samanaikaisen käytön turvallisuutta ei ole vahvistettu virallisesti, joten varovaisuutta on noudatettava käytettäessä näitä lääkkeitä samanaikaisesti (ks. kohta 4.4).

NSAID-lääkkeet

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

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

Metamitsoli

Metamitsoli saattaa heikentää ASAn vaikutusta verihituleiden aggregaatioon, kun näitä lääkeaineita käytetään samanaikaisesti. Tämän vuoksi tätä yhdistelmää on käytettävä varoen potilaille, jotka käyttävät pieniannoksista ASAA sydämen suojaksi.

SSRI-lääkkeet

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

Muu samanaikainen hoito klopidogreelin kanssa

CYP2C19:n indusorit

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

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

CYP2C19:n estäjät

Koska klopidogreeli metaboloituu aktiiviseksi metaboliitiksi osittain CYP2C19:n kautta, voidaan olettaa, että tämän entsyymin aktiivisuutta inhiboivien lääkevalmisteiden käyttö pienentää klopidogreelin aktiivisen metaboliitin pitoisuutta. Tämän interaktion kliinistä merkitystä ei vielä tiedetä. Siksi samanaikaista hoitoa voimakkailla tai keskivahvoilla CYP2C19-entsyymiä inhiboivilla lääkeaineilla ei voida suositella varovaisuuden vuoksi (ks. kohdat 4.4. ja 5.2).

Voimakkaisiin tai kohtalaisiin CYP2C19:n estäjiin kuuluvat esimerkiksi omepratsoli ja esomepratsoli, fluvoksamiini, fluoksetiini, moklobemidi, vorikonatsoli, flukonatsoli, tiklopidiini, karbamatsepiini ja efavirentsi.

Protonipumpun estäjät (PPI)

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

Havainnointi- ja kliinisten tutkimusten kautta saatu tieto näiden farmakokineettisten ja farmakodynaamisten interaktioiden kliinisestä merkityksestä merkittäviin kardiovaskulaaritapahtumiin on ollut ristiriitaista. Samanaikaista hoitoa omepratsolilla tai esomepratsolilla ei voida suositella varovaisuuden vuoksi (ks. kohta 4.4).

Pantopratsolin ja lansopratsolin käytön yhteydessä huomattu altistumisen vähentymisen metaboliitille oli heikompaa.

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

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

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

HIV-potilailla, jotka ovat saaneet ritonaviirilla tai kobisistaatilla tehostettua antiretroviraalista hoitoa, on todettu merkittävää verihituleiden eston heikkenemistä. Vaikka näiden löydösten kliininen merkitys on epäselvä, spontaanien ilmoitusten perusteella HIV-infektiopotilailla, jotka ovat saaneet ritonaviirilla tehostettua antiretroviraalista hoitoa, on klopidoogreelin kyllästysannoksella annetun hoidon aikana ilmennyt verisuonitukosten uusiutumisia tukoksen poiston jälkeen sekä tromboottisia tapahtumia. Klopidoogreelin ja ritonaviirin samanaikainen käyttö saattaa heikentää keskimääräistä verihituleiden estoa. Tästä syystä klopidoogreelin käyttöä tehostetun antiretroviraalisen hoidon aikana ei voida suositella varovaisuuden vuoksi.

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.

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

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

Muu samanaikainen hoito ASAn kanssa

ASAn käytön yhteydessä on ilmoitettu esiintyneen yhteisvaikutuksia seuraavien lääkevalmisteiden kanssa:

Virtsahapon eritystä lisäävät lääkkeet (bentsbromaroni, probenesidi, sulfiinipyratsoni)

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

Metotreksaatti

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

Tenofoviiri

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

Valproiinihappo

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

Vesirokkorokotus

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

Asetatsolamidi

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

Nikorandiili

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

Muut yhteisvaikutukset ASAn kanssa

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

Alkoholi

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

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

Muut yhteisvaikutukset klopido greelin ja ASAn kanssa

Kliinisiin tutkimuksiin, joissa tutkittiin klopido greelin ja enintään 325 mg:n ASA-ylläpitoannoksen yhdistelmää, osallistui yli 30 000 potilasta, ja he saivat samanaikaisesti useita lääkevalmisteita, kuten diureetteja, beetasalpaajia, ACE:n estäjiä, kalsiumsalpaajia, kolesterolilääkkeitä, sepelvaltimoita laajentavia lääkkeitä, diabeteslääkkeitä (insuliini mukaan luettuna), epilepsialääkkeitä ja GPIIb/IIIa:n estäjiä, ilman merkkejä kliinisesti merkitsevästä haitallisista yhteisvaikutuksista.

Edellä olevan spesifisen lääkevalmisteiden yhteisvaikutuksia koskevan tiedon lisäksi ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia DuoPlavin-valmisteeseen ja muiden aterotromboosipotilaille yleisesti annettavien lääkevalmisteiden kesken.

Kuten muidenkin suun kautta otettavien P2Y₁₂:n estäjien kohdalla, opioidiagonistien samanaikainen käyttö voi viivästyttää ja vähentää klopidoogreelin imeytymistä, mikä oletettavasti johtuu mahalaukun tyhjenemisen hidastumisesta. Tämän kliinistä merkitystä ei tiedetä. Parenteraalisen antitromboottisen aineen käyttöä on harkittava potilailla, joilla on ollut sepelvaltimotautikohtaus ja joille on tarpeen antaa samanaikaisesti morfiinia tai muita opioidiagonisteja.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Kliinistä tietoa raskauden aikaisesta altistumisesta DuoPlavin-valmisteele ei ole. DuoPlavin-valmistetta ei pidä käyttää kahden ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana, ellei raskaana olevan potilaan kliininen tilanne edellytä hoitoa klopidoogreelilla ja ASAlla.

Koska DuoPlavin-valmisteessa on ASAa, sen käyttö on vasta-aiheista viimeisen raskauskolmanneksen aikana.

Klopidoogreeli:

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

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

ASA:

Pienet annokset (enintään 100 mg/vrk):

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

100–500 mg:n vuorokausiannokset:

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

Vähintään 500 mg:n vuorokausiannokset:

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

Kuudennen raskauskuukauden alusta kaikki prostaglandiinisynteesin estäjät voivat altistaa

- sikiön
 - kardiopulmonaaliselle toksisuudelle (valtimotiehyen ennenaikainen sulkeutuminen ja keuhkoverenpainetauti)
 - munuaisten toimintahäiriölle, joka voi johtaa munuaisten vajaatoimintaan ja lapsiveden niukkuuteen

- raskauden loppuvaiheessa äidin ja vastasyntyneen
 - mahdolliselle vuotoajan pidentymiselle; aggregaation estovaikutukselle, joka voi ilmetä jo hyvin pieniä annoksia käytettäessä
 - kohdun supistusten heikentymiselle, mikä voi viivästyttää tai pitkittää synnytystä.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö klopidoogreeli ihmisen rintamaitoon. Eläinkokeissa on osoitettu, että klopidoogreeli erittyy rintamaitoon. Pienen osan ASasta tiedetään erittyvän ihmisen rintamaitoon. Rintaruokinta on lopetettava DuoPlavin-hoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

DuoPlavin-valmistetta koskevaa hedelmällisyystietoa ei ole. Klopidoogreelin ei ole osoitettu muuttavan hedelmällisyyttä eläinkokeissa. Ei tiedetä, muuttaako DuoPlavin-valmisteen ASA-annos hedelmällisyyttä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

DuoPlavin-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

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

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

CAPRIE-tutkimuksessa klopidoogreelilla tai ASalla hoidetuilla potilailla yleinen verenvuodon ilmaantuvuus oli 9,3 %. Vaikeiden tapausten esiintyvyys oli klopidoogreeliryhmässä ja ASA-ryhmässä samaa luokkaa.

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

CLARITY-tutkimuksessa verenvuodot lisääntyivät kokonaisvaltaisesti klopidoogreelin ja ASAn yhdistelmää saaneessa ryhmässä verrattuna pelkkään ASaa saaneiden ryhmään. Vaikeiden vuotojen esiintyvyys oli samanlaista ryhmien välillä. Tulos oli yhdenmukainen potilasalaryhmissä määritettynä alkutilanteessa todettujen potilaiden ominaisuuksien ja käytetyn fibrinolyytin tai hepariinihoidon mukaan.

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

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

Haittavaikutusluettelo taulukossa

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

Elinjärjestelmä	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen, tuntematon
Veri ja imukudos		trombosytopenia, leukopenia, eosinofilia	neutropenia, mukaan lukien vaikea neutropenia	tromboottinen trombosytopeeninen purppura (TTP) (ks. kohta 4.4), luuydinlama*, aplastinen anemia, pansytopenia, bisytopenia*, agranulosytoosi, vaikea trombosytopenia, hankittu hemofilia A, granulositytopenia, anemia, hemolyyttinen anemia potilailla, joilla on glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasin (G6PD) puutos* (ks. kohta 4.4)
Sydän				Kounisin oireyhtymä (vasospastinen allerginen angiina/allerginen sydäninfarkti) asetyylisalisyylihapon* tai klopidoogreelin** aiheuttaman yliherkkyyssreaktion yhteydessä

Elinjärjestelmä	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen, tuntematon
Immuunijärjestelmä				anafylaktinen sokki*, seerumitauti, anafylaktiset reaktiot, ristireaktiivinen lääkeaineyleihkerkkyys tienopyridiiniyryhmässä (kuten tiklopidiini, prasugreeli) (ks. kohta 4.4)**, insuliinin autoimmuunioireyhtymä, joka voi johtaa vaikeaan hypoglykemiaan erityisesti potilailla, jotka ovat HLA DRA4 - alatyyppejä (yleisempi japanilaisessa väestössä)**, ruoka-aineallergian oireiden paheneminen*
Aineenvaihdunta ja ravitsemus				hypoglykemia*, kihti* (ks. kohta 4.4)
Psyykkiset häiriöt				hallusinaatiot, sekavuus
Hermosto		kallonsisäiset verenvuodot (osa raportoitu kuolemaan johtaneina, etenkin iäkkäillä), päänsärky, tuntohäiriöt, heitehuimaus		makuuainin muutokset, makuuainin puute
Silmät		silmän verenvuoto (sidekalvo, silmän sisäinen, verkkokalvo)		
Kuulo ja tasapainoelin			kiertohuimaus	kuulon heikkeneminen* tai tinnitus*
Verisuonisto	verenpurkautuma			vaikea verenvuoto, leikkaushaavan verenvuoto, vaskuliitti (mukaan lukien Henoch–Schönleinin purppura*), hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	nenäverenvuoto			hengitysteiden verenvuoto (veriyskä, keuhkojen verenvuoto), bronkospasmi, interstitiellinen pneumoniitti, pitkäaikaiseen käyttöön tai asetyylisalisyylihapponyleihkerkkyysreaktioon liittyvä muu kuin sydänperäinen keuhkoturvotus*, eosinofiilinen pneumonia.

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

Elinjärjestelmä	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen, tuntematon
Iho ja ihonalainen kudosis	mustelmat	ihottuma, kutina, ihon verenvuoto (purppura)		rakkulainen pemfigoidi (toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, erythema multiforme), akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP), angioedeema, lääkeaineen aiheuttama yliherkkyysoireyhtymä, yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä, (DRESS) (ks. kohta 4.4)*, punoittava tai hilseilevä ihottuma, nokkosrokko, ihottuma, punajäkälä, toistopunoittuma*
Sukupuolielimet ja rinnat			gynekomastia	
Luusto, lihakset ja sidekudos				luuston ja lihasten verenvuodot (verta nivelissä), artriitti, nivelkivut, lihaskivut
Munuaiset ja virtsatiet		verivirtsaisuus		munuaisten vajaatoiminta*, akuutti munuaisten vajaatoiminta (etenkin potilailla, joilla on ennestään munuaisten vajaatoiminta, sydämen dekompenaatio, nefriittinen oireyhtymä tai samanaikainen diureettihoido)*, glomerulonefriitti, veren kreatiniinin nousu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	pistokohdan verenvuoto			kuume, edeema*
Tutkimukset		pitkittynyt verenvuotoaika, neutrofiilien määrän lasku, verihiutaleiden määrän lasku		

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

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

4.9 Yliannostus

Klopidogreeli

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

ASA

Keskivaikeaan myrkytykseen liittyy seuraavia oireita: heitehuimaus, päänsärky, tinnitus, sekavuus ja maha-suolikanavan oireet (pahoinvointi, oksentelu ja mahakipu).

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

Myös seuraavia oireita voi ilmetä: dehydraatioon johtava hypertermia ja hikoilu, levottomuus, kouristukset, hallusinaatiot ja hypoglykemia. Hermoston lamaantuminen voi aiheuttaa kooman, kardiovaskulaarisen kollapsin ja hengityspysähdyksen. Tappava asetyylisalisyylihappoannos on 25–30 g. Jos plasman salisylaattipitoisuus on yli 300 mg/l (1,67 mmol/l), se viittaa myrkytykseen.

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

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

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

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

Farmakodynaamiset vaikutukset

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

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

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

Kliininen teho ja turvallisuus

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

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

Ensisijaisen päätetapahtuman (sydän- ja verisuonitautiperäinen kuolema, sydäninfarkti tai aivohalvaus) kokeneiden potilaiden määrä oli 582 (9,3 %) klopidoorelin ja ASAn yhdistelmähoitoa saaneiden ryhmässä ja 719 (11,4 %) ASAa saaneiden ryhmässä; suhteellinen riski pieneni 20 % (RRR) (95 % CI 10–28 %; p = 0,00009) klopidoorelin ja ASAn yhdistelmähoitoa saaneiden ryhmässä (17 %:n suhteellisen riskin pieneneminen konservatiivisesti hoidetuilla potilailla, 29 %:n, kun heille tehtiin pallolaajennus stenttauksen kera [PTCA] tai ilman sitä, ja 10 %:n silloin, kun heille tehtiin ohitusleikkaus [CABG]). Uudet sydän- ja 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. Hyödyn ei siis havaittu enää lisääntyvän klopidoorelin ja ASAn

yhdistelmähoitoa saaneessa ryhmässä kolmen kuukauden hoidon jälkeen, mutta verenvuotoriski säilyi (ks. kohta 4.4).

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

Toisen ensisijaisen päätetapahtuman (sydän- ja verisuonitautiperäinen kuolema, sydäninfarkti, aivohalvaus tai refraktaarinen iskemia) kokeneiden potilaiden määrä oli 1 035 (16,5 %) klopidogreelin ja ASAn yhdistelmähoitoa saaneiden ryhmässä ja 1 187 (18,8 %) ASAA saaneiden ryhmässä; suhteellinen riski pieneni 14 % (95 % CI 6–21 %, $p = 0,0005$) klopidogreelin ja ASAn yhdistelmähoitoa saaneessa ryhmässä. Tämä hyöty johtui lähinnä tilastollisesti merkitsevistä sydäninfarktin ilmaantuvuuden vähenemisestä (287 [4,6 %] klopidogreelin ja ASAn yhdistelmähoitoryhmässä ja 363 [5,8 %] ASA-ryhmässä). Muutosta ei nähty epästabiilin angina pectoriksen vuoksi tapahtuneiden uusien sairaalahoitojaksojen 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 2 172 potilaasta (17 % koko CURE-tutkimukseen osallistuneesta ryhmästä), joille asennettiin stentti (Stent-CURE) osoitti, että klopidogreeli vähensi ensisijaisen päätetapahtuman (sydän- ja verisuonitautiperäinen kuolema, sydäninfarkti, aivohalvaus) suhteellista riskiä merkitsevästi (RRR, 26,2 %) lumelääkkeeseen verrattuna. Klopidogreeli vähensi myös toisen ensisijaisen päätetapahtuman (sydän- ja verisuonitautiperäinen kuolema, sydäninfarkti, aivohalvaus tai refraktaarinen iskemia) suhteellista riskiä merkitsevästi (RRR 23,9 %). Klopidogreeliin ei todettu liittyvän erityisiä turvallisuusongelmia tässä potilasryhmässä. Siten tämän alaryhmäanalyysin tulokset ovat yhteneväiset koko tutkimuksen tulosten kanssa.

Potilailla, joilla on akuutti sydäninfarkti ST-segmentin nousulla, klopidogreelin turvallisuutta ja tehoa on tutkittu kahdessa satunnaistetussa, lumekontrolloidussa, kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa, CLARITY ja COMMIT, sekä CLARITY-tutkimuksen prospektiivisessä alaryhmäanalyysissä (CLARITY PCI).

CLARITY-tutkimuksessa oli 3 491 potilasta, joiden sydäninfarktista johtuva ST-segmentin nousu oli tapahtunut 12 tunnin kuluessa, ja joille suunniteltiin trombolyyttistä hoitoa. Potilaat saivat klopidogreelia (300 mg:n kyllästysannos, jota seurasi 75 mg/vrk, $n = 1\,752$) ja ASAA tai pelkkää ASAA ($n = 1\,739$), (150–325 mg kyllästysannoksena, jota seurasi 75–162 mg/vrk), fibrinolyyttistä ainetta ja tarvittaessa hepariinia. Potilaita seurattiin 30 vuorokautta. Ensisijainen yhdistetty päätetapahtuma oli infarktiin liittyvä tukkeutunut valtimo ennen kotiuttamista tehdyssä sepelvaltimoiden varjoainekuvauksessa tai kuolema tai uusiutunut sydäninfarkti ennen varjoainekuvasta. Potilaiden, joille ei suoritettu varjoainekuvasta, ensisijainen päätetapahtuma oli kuolema tai uusi sydäninfarkti kahdeksanteen päivään tai kotiutukseen mennessä. Potilaista 19,7 % oli naisia ja 29,2 % ≥ 65 -vuotiaita. Yhteensä 99,7 % potilaista sai fibrinolyyttejä (fibriinispesifisiä: 68,7 %, ei-fibriinispesifisiä: 31,1 %) 89,5 % hepariinia, 78,7 % beetasalpaajia, 54,7 % ACE:n estäjiä ja 63 % statiineja.

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

CLARITY PCI -alaryhmäanalyysi käsitti 1 863 potilasta, joilla oli sydäninfarkti, johon liittyi ST-segmentin nousu, ja joille tehtiin perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide. Potilailla, jotka saivat 300 mg:n kyllästysannoksen klopidogreelia ($n = 933$), sydän- ja verisuonitautiperäisen kuoleman, sydäninfarktin tai aivohalvauksen ilmaantuvuus perkutaanisen sepelvaltimotoimenpiteen jälkeen oli merkitsevästi pienempi kuin lumelääkettä saaneilla potilailla ($n = 930$) (3,6 % potilailla, jotka saivat

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

2x2-faktorianalyysimallin COMMIT-tutkimuksessa oli 45 852 potilasta, joilla epäillyn sydäninfarktin oireet olivat alkaneet 24 tunnin kuluessa. Epäiltyyn sydäninfarktiin liittyi EKG-poikkeamia (kuten ST-nousu, ST-lasku tai vasen haarakatko). Potilaat saivat klopidogreelia (75 mg/vrk, $n = 22\,961$) ja ASAa (162 mg/vrk) tai pelkkää ASAa (162 mg/vrk), ($n = 22\,891$) 28 päivän ajan tai kotiutukseen asti. Yhdistetty päätetapahtuma oli kuolema mistä tahansa syystä ja ensimmäinen uusiutunut sydäninfarkti, aivohalvaus tai kuolema. Potilaspopulaatiosta 27,8 % oli naisia, 58,4 % ≥ 60 -vuotiaita (26 % ≥ 70 -vuotiaita) ja 54,5 % potilaista sai fibrinolyyttejä.

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

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

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

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

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

Tämä prospektiivinen, avoin, satunnaistettu tutkimus tehtiin Koreassa, ja siinä arvioitiin, onko 6 kuukauden pituinen hoito kahdella verihiutaleiden estäjällä (DAPT) vähintään samanveroinen kuin 12 kuukauden pituinen DAPT-hoito lääkeestinten asentamisen jälkeen. Tutkimukseen osallistui 1 443 potilasta, joille asennettiin stentti. Heidät satunnaistettiin saamaan 6 kuukauden pituisesta DAPT-hoitoa (ASA 100–200 mg/vrk ja klopidogreeli 75 mg/vrk 6 kuukauden ajan, sen jälkeen vain ASA 12 kuukauteen asti) tai 12 kuukauden pituisesta DAPT-hoitoa (ASA 100–200 mg/vrk ja klopidogreeli

75 mg/vrk 12 kuukauden ajan). Kohdesuonen hoidon epäonnistumisen (yhdistetty päätetapahtuma, johon kuuluivat sydänperäinen kuolema, sydäninfarkti ja kohdesuonen revaskularisaatio) ilmaantuvuudessa, joka oli ensisijainen päätetapahtuma, ei todettu merkitsevää eroa 6 kuukauden ja 12 kuukauden pituisen DAPT-hoidon ryhmien välillä (HR: 1,14; 95 % CI: 0,70–1,86; $p = 0,60$). Tutkimuksessa ei myöskään todettu merkitseviä eroja 6 kuukauden ja 12 kuukauden pituisen DAPT-hoidon ryhmien välillä turvallisuutta koskevassa päätetapahtumassa (yhdistetty päätetapahtuma, johon kuuluivat kuolema, sydäninfarkti, aivohalvaus, stentitromboosi ja TIMI-kriteerien mukainen vaikea verenvuoto) (HR: 1,15; 95 % CI: 0,64–2,06; $p = 0,64$). Tämän tutkimuksen tärkein havainto on, että 6 kuukauden pituinen DAPT-hoito oli vähintään samanveroinen kuin 12 kuukauden pituinen DAPT-hoito, kun arviointiperusteena oli kohdesuonen hoidon epäonnistumisen riski.

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

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

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

Tähän tutkijarahoitteeseen, satunnaistettuun, avoimeen tutkimukseen osallistui potilaita, joilla oli ollut sepelvaltimotautikohtaus ja jotka tarvitsivat pallolaajennuksen. Potilaat, jotka saivat ASA:aa ja voimakkaampaa P2Y₁₂-salpaajaa ja joilla ei ollut ilmennyt haittatapahtumaa yhden kuukauden kohdalla, määrättiin vaihtamaan lääkehoito kiinteäannoksiseen ASA:n ja klopidoogreelin yhdistelmään (lievempi hoito kahdella verihiutaleiden estäjällä (DAPT)) tai jatkamaan lääkehoitoaan (muuttumaton DAPT).

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

Ensisijainen yhdistettypäätetapahtuma, kardiovaskulaarinen kuolema, aivohalvaus, kiireellinen revaskularisaatio tai BARC (Bleeding Academic Research Consortium) -luokka ≥ 2 , yhden vuoden kohdalla sepelvaltimotautikohtauksen jälkeen todettiin 43 potilaalla (13,4 %) lievemmän DAPT-hoidon ryhmässä ja 85 potilaalla (26,3 %) muuttumattoman DAPT-hoidon ryhmässä ($p < 0,01$). Tämä tilastollisesti merkitsevä ero johtui pääasiassa verenvuototapahtumien pienemmästä määrästä eikä iskemiaan liittyvissä päätetapahtumissa raportoitu eroja ($p = 0,36$), ja BARC-luokkia ≥ 2 ilmeni lievemmän DAPT-hoidon ryhmässä vähemmän (4,0 %) kuin muuttumattoman DAPT-hoidon ryhmässä (14,9 %) ($p < 0,01$). Kaikkia BARC-verenvuodoksi määritettyjä verenvuotoja ilmeni 30 potilaalla (9,3 %) lievemmän DAPT-hoidon ryhmässä ja 76 potilaalla (23,5 %) muuttumattoman DAPT-hoidon ryhmässä ($p < 0,01$).

TROPICAL-ACS (Testing Responsiveness to Platelet Inhibition on Chronic Antiplatelet Treatment for Acute Coronary Syndromes)

Tähän satunnaistettuun, avoimeen tutkimukseen osallistui 2 610 sepelvaltimotautikohtauspotilasta, jotka olivat biomerkkiaineen suhteen positiivisia ja joille oli tehty onnistuneesti pallolaajennus. Potilaat satunnaistettiin saamaan ASA:n kanssa (< 100 mg vuorokaudessa) yhdistelmänä joko prasugreelia 5 tai 10 mg vuorokaudessa (päivinä 0–14) (n = 1 306) tai prasugreelia 5 tai 10 mg vuorokaudessa (päivinä 0–7) ja sen jälkeen lievempänä hoitona klopidoigreelia 75 mg vuorokaudessa (päivinä 8–14) (n = 1 304). Päivänä 14 tehtiin verihituleiden toimintakoe (platelet function testing, PFT-koe). Pelkkää prasugreelia saaneet potilaat jatkoivat prasugreelihoitoa 11,5 kuukauden ajan.

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

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

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset DuoPlavin-valmisteen käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien sepelvaltimoiden ateroskleroosin hoidossa (ks. kohdan 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Klopidoigreeli:

Imeytyminen

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

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

Klopidoigreeli metaboloituu pääasiassa maksassa. Klopidoigreeli metaboloituu *in vitro* ja *in vivo* kahta päämetaboliareittiä: toinen välittyy esteraasien toimesta, ja se johtaa hydrolyysiin ja klopidoigreelin inaktiiviseksi karboksyylihappojohdannaisiksi (85 % kiertävistä metaboliiteista), ja toinen lukuisten sytokromi-P450-entsyymien välityksellä. Klopidoigreeli metaboloituu ensin välimetaboliitiksi, 2-oksi-klopidoigreeliksi. Seuraavassa vaiheessa välimetaboliitista, 2-oksi-klopidoigreelistä muodostuu aktiivista metaboliittia, klopidoigreelin tiolijohdannaisista. Aktiivisen metaboliitin muodostuksesta vastaa suurimmaksi osaksi CYP2C19 useiden muiden CYP-entsyymien, kuten CYP1A2:n, CYP2B6:n

ja CYP3A4:n, myötävaikutuksella. Tämä aktiivinen tiolimetaboliitti, joka on eristetty *in vitro*, sitoutuu nopeasti ja pysyvästi verihituleiden reseptoreihin ja siten inhiboi verihituleiden aggregaatiota.

Aktiivisen metaboliitin $C_{\max}$ on klopidoogreelin yhden 300 mg:n kyllästysannoksen jälkeen kaksi kertaa niin suuri kuin neljän päivän jälkeen 75 mg:n ylläpitoannoksella. $C_{\max}$ saavutetaan noin 30–60 minuutin kuluttua annoksesta.

Eliminaatio

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

Farmakogenetiikka

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

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

Ristikkäistutkimuksessa 40 terveelle vapaaehtoiselle, joista 10 kuului aina yhteen neljästä CYP2C19-metaboloijaryhmästä (ultranopea, vahva, keskivahva ja heikko), arvioitiin farmakokinetiikkaa ja verihituleiden vastetta käyttäen 300 mg:n aloitusannosta, jota seurasi 75 mg/vrk ja 600 mg:n aloitusannosta, jota seurasi 150 mg/vrk, joista kumpikin hoito kesti kokonaisuudessaan viisi päivää (vakaa tila). Aktiiviselle metaboliitille altistumisessa ja verihituleiden aggregaation estämisessä (IPA) ei huomattu oleellisia eroja ultranopeasti, vahvasti ja keskivahvasti metaboloivien välillä. Heikosti metaboloivilla altistuminen aktiiviselle metaboliitille väheni 63–71 % verrattuna vahvasti metaboloiviin. Annostuksen 300 mg/75 mg jälkeen heikosti metaboloivien verihituleiden vaste laski siten, että IPAn (5 mikrom ADP) keskiarvo oli 24 % (24 tunnin jälkeen) ja 37 % (5 päivän jälkeen) verrattuna vahvasti metaboloivien IPA-arvoihin 39 % (24 tunnin jälkeen) ja 58 % (5 päivän jälkeen) ja keskivahvasti metaboloivien IPA-arvoihin 37 % (24 tunnin jälkeen) ja 60 % (5 päivän jälkeen). Kun heikosti metaboloivat saivat 600 mg/150 mg annostuksen, altistuminen aktiiviselle metaboliitille oli suurempi kuin 300 mg/75 mg annostuksella. Lisäksi IPA-arvo oli 32 % (24 tunnin jälkeen) ja 61 % (5 päivän jälkeen), mikä oli enemmän kuin 300 mg/75 mg annostusta saaneilla heikosti metaboloivilla ja vastasi muita CYP2C19-metaboloijaryhmiä, jotka saivat annostusta 300 mg/75 mg. Kliinisissä tutkimuksissa ei ole osoitettu tälle potilasryhmälle sopivaa annostusta.

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

CYP2C19-genotyypin vaikutusta potilaan kliiniseen vasteeseen klopidoogreelille ei ole arvioitu prospektiivisissä, satunnaistetuissa, kontrolloiduissa tutkimuksissa. Kuitenkin tätä vaikutusta klopidoogreelia saaviin potilaisiin, joiden genotyyppi on ollut tiedossa, on tutkittu useissa retrospektiivisissä analyyseissä: CURE (n = 2 721), CHARISMA (n = 2 428), CLARITY-TIMI 28 (n = 227), TRITON-TIMI 38 (n = 1 477) ja ACTIVE-A (n = 601) sekä myös lukuisissa julkaistuissa kohorttitutkimuksissa.

TRITON-TIMI 38-tutkimuksessa ja kolmessa kohorttitutkimuksessa (Collet, Sibbing, Giusti) keskivahvasti ja heikosti metaboloivista koostuva potilasryhmä koki useammin kardiovaskulaarisia tapahtumia (kuolemia, sydäninfarkteja aivohalvauksia) tai stenttiin liittyvän trombin, kun verrattiin vahvasti metaboloiviin.

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

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

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

Erityisryhmät

Klopidogreelin aktiivisen metaboliitin farmakokinetiikkaa ei tunneta erityisryhmillä.

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

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

Rotu

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

Asetyylisalisyylihappo (ASA):

Imeytyminen

DuoPlavin-valmisteeseen sisältyvä ASA hydrolysoituu imeytymisen jälkeen salisyylihapoksi, ja salisyylihapon huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 1 tunnin kuluessa annoksen ottamisesta. ASAn pitoisuus plasmassa on käytännössä liian pieni havaittavaksi 1,5–3 tunnin kuluttua annoksen ottamisesta.

Jakautuminen

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

Biotransformaatio ja eliminaatio

DuoPlavin-valmisteeseen sisältyvä ASA hydrolysoituu nopeasti plasmassa salisyylihapoksi, jonka puoliintumisaika on 0,3–0,4 tuntia käytettäessä 75–100 mg:n ASA-annoksia. Salisyylihappo konjugoituu pääasiassa maksassa, ja siitä muodostuu salisyluurihappoa, fenoliglukuronidia, asyyliglukuronidia ja useita vähempimerkityksisiä metaboliitteja. DuoPlavin-valmisteeseen sisältyvän ASAn puoliintumisaika plasmassa on noin 2 tuntia. Salisylaattien metabolia on saturaativaa, ja kokonaispuhdistuma pienenee suurempien seerumin pitoisuuksien yhteydessä, koska maksa pystyy

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

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Klopidogreeli

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

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

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

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

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

Asetyylisalisyylirahpo

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

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Ydin

Mannitoli (E421)

Makrogoli 6000

Mikrokiteinen selluloosa

Matalasubstituutioasteinen hydroksipropyyliselluloosa

Maissitärkkelys

Hydrattu risiiniöljy

Steariinihappo

Kolloidinen vedetön piidioksi

DuoPlavin 75 mg/75 mg kalvopäällysteiset tabletit

Päällyste

Laktoosimonohydraatti

Hypromelloosi (E464)

Titaanidioksidi (E171)

Triasetiini (E1518)

Keltainen rautaoksidi (E172)

DuoPlavin 75 mg/100 mg kalvopäällysteiset tabletit

Päällyste

Laktoosimonohydraatti

Hypromelloosi (E464)

Titaanidioksidi (E171)

Triasetiini (E1518)

Punainen rautaoksidi (E172)

Kiillotusaine

Karnaubavaha

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

DuoPlavin 75 mg/75 mg kalvopäällysteiset tabletit

Alumiiniläpipainolevyt pahvikotelossa, joka sisältää 14, 28, 30 tai 84 kalvopäällysteistä tablettia.

DuoPlavin 75 mg/100 mg kalvopäällysteiset tabletit

Alumiiniläpipainolevyt pahvikotelossa, joka sisältää 14, 28 tai 84 kalvopäällysteistä tablettia.

Kerta-annosalumiiniläpipainolevyt pahvikotelossa, joka sisältää 30 x 1, 50 x 1, 90 x 1 tai 100 x 1 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Ranska

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

DuoPlavin 75 mg/75 mg kalvopäällysteiset tabletit

EU/1/10/619/001 – 14 kalvopäällysteistä tablettia alumiiniläpipainopakkauksissa
EU/1/10/619/002 – 28 kalvopäällysteistä tablettia alumiiniläpipainopakkauksissa
EU/1/10/619/003 – 30 x 1 kalvopäällysteistä tablettia alumiiniläpipainopakkauksissa
EU/1/10/619/004 – 50 x 1 kalvopäällysteistä tablettia alumiiniläpipainopakkauksissa
EU/1/10/619/005 – 84 kalvopäällysteistä tablettia alumiiniläpipainopakkauksissa
EU/1/10/619/006 – 90 x 1 kalvopäällysteistä tablettia alumiiniläpipainopakkauksissa
EU/1/10/619/007 – 100 x 1 kalvopäällysteistä tablettia alumiiniläpipainopakkauksissa
EU/1/10/619/015 – 30 kalvopäällysteistä tablettia alumiiniläpipainopakkauksissa

DuoPlavin 75 mg/100 mg kalvopäällysteiset tabletit

EU/1/10/619/008 – 14 kalvopäällysteistä tablettia alumiiniläpipainopakkauksissa
EU/1/10/619/009 – 28 kalvopäällysteistä tablettia alumiiniläpipainopakkauksissa
EU/1/10/619/010 – 30 x 1 kalvopäällysteistä tablettia alumiiniläpipainopakkauksissa
EU/1/10/619/011 – 50 x 1 kalvopäällysteistä tablettia alumiiniläpipainopakkauksissa
EU/1/10/619/012 – 84 kalvopäällysteistä tablettia alumiiniläpipainopakkauksissa
EU/1/10/619/013 – 90 x 1 kalvopäällysteistä tablettia alumiiniläpipainopakkauksissa
EU/1/10/619/014 – 100 x 1 kalvopäällysteistä tablettia alumiiniläpipainopakkauksissa

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15. maaliskuuta 2010
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 19. marraskuuta 2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

LIITE II

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

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Myyntiluvan haltijan on toimitettava tätä valmistetta koskevat määräaikaiset turvallisuuskatsaukset niiden vaatimusten mukaisesti, jotka on esitetty unionin viitepäivien luettelossa (EURD-luettelo), josta säädetään direktiivin 2001/83/EY 107c artiklan 7 kohdassa ja joka julkaistaan Euroopan lääkealan verkkoportaalissa.

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

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Ei sovelleta.

LIITE III
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

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

DuoPlavin 75 mg/75 mg kalvopäällysteiset tabletit
klopidogreeli/asetyylisalisyylihappo

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää: klopidogreelivetysulfaattia, joka vastaa 75 mg klopidogreelia, ja 75 mg asetyylisalisyylihappoa.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös: laktoosia ja hydrattua risiiniöljyä.
Katso lisätietoa pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

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

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

EXP:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C.

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

Noudata paikallisia hävittämisvaatimuksia.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Ranska

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/10/619/001 14 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/10/619/002 28 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/10/619/003 30 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/10/619/004 50 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/10/619/005 84 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/10/619/006 90 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/10/619/007 100 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/10/619/015 30 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

DuoPlavin 75 mg/75 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI
--

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC:
SN:

NN:

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUS / 14, 28 tai 84 tablettia

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

DuoPlavin 75 mg/75 mg tabletit
klopidogreeli/asetyylisalisyylihappo

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Sanofi Winthrop Industrie

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

4. ERÄNUMERO

Lot:

5. MUUTA

ma
ti
ke
to
pe
la
su

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUS / 30, 30 x 1, 50 x 1, 90 x 1 tai 100 x 1 tablettia

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

DuoPlavin 75 mg/75 mg tabletit
klopidogreeli/asetyylisalisyylihappo

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Sanofi Winthrop Industrie

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

4. ERÄNUMERO

Lot:

5. MUUTA

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

DuoPlavin 75 mg/100 mg kalvopäällysteiset tabletit
klopidogreeli/asetyylisalisyylihappo

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää: klopidogreelivetysulfaattia, joka vastaa 75 mg klopidogreelia, ja 100 mg asetyylisalisyylihappoa.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös: laktoosia ja hydrattua risiiniöljyä.
Katso lisätietoa pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

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

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

EXP:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C.

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

Noudata paikallisia hävittämisvaatimuksia.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Ranska

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/10/619/008 14 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/10/619/009 28 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/10/619/010 30 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/10/619/011 50 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/10/619/012 84 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/10/619/013 90 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/10/619/014 100 x 1 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

DuoPlavin 75 mg/100 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI
--

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC:
SN:
NN:

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUS / 14, 28 tai 84 tablettia

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

DuoPlavin 75 mg/100 mg tabletit
klopidogreeli/asetyylisalisyylihappo

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Sanofi Winthrop Industrie

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

4. ERÄNUMERO

Lot:

5. MUUTA

ma
ti
ke
to
pe
la
su

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUS / 30 x 1, 50 x 1, 90 x 1 tai 100 x 1 tablettia

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

DuoPlavin 75 mg/100 mg tabletit
klopidogreeli/asetyylisalisyylihappo

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Sanofi Winthrop Industrie

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

4. ERÄNUMERO

Lot:

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

DuoPlavin 75 mg/75 mg kalvopäällysteiset tabletit DuoPlavin 75 mg/100 mg kalvopäällysteiset tabletit klopidogreeli/asetyylisalisyylihappo

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

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

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä DuoPlavin-valmiste on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät DuoPlavin-valmistetta
3. Miten DuoPlavin-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. DuoPlavin-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä DuoPlavin on ja mihin sitä käytetään

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

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

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

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät DuoPlavin-valmistetta

Älä käytä DuoPlavin-valmistetta

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

- jos olet raskaana ja olet viimeisellä raskauskolmanneksella.

Varoitukset ja varotoimet

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

- jos olet riskialtis verenvuodolle, kuten seuraavissa tapauksissa:
 - sinulla on sairaus, johon voi liittyä sisäisen verenvuodon riski (kuten mahahaava)
 - sinulla on verisairaus, joka altistaa sinut sisäisille verenvuodoille (jonkin kudoksen, sisäelimen tai nivelen sisäinen verenvuoto)
 - olet äskettäin saanut vakavan vamman
 - olet äskettäin ollut leikkauksessa (koskee myös hammasleikkausta)
 - olet menossa leikkaukseen (koskee myös hammasleikkausta) seuraavien seitsemän päivän aikana
- jos sinulla on ollut verihyytymä aivovaltimossa (iskeeminen aivohalvaus) viimeksi kuluneiden seitsemän päivän aikana
- jos sinulla on munuais- tai maksasairaus
- jos sinulla on ollut astma tai allergisia reaktioita, esim. olet reagoinut mille tahansa sairautesi hoitoon käytetyille lääkkeille
- jos sinulla on kihti
- jos juot alkoholia, koska sen käyttöön liittyy lisääntynyt verenvuodon tai maha-suolikanavan vaurion riski
- jos sinulla on glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasin (G6PD) puutos, koska sinulla on tiettyntyyppisen anemian riski (vähäinen määrä veren punasoluja).

Kun käytät DuoPlavin-valmistetta:

- Kerro lääkärillesi,
 - jos sinulle suunnitellaan leikkausta (myös hammasleikkaukset)
 - jos sinulla on maha- tai vatsakipua tai maha- tai suolistoverenvuotoa (punaiset tai mustat ulosteet).
- Kerro lääkärillesi välittömästi myös, jos sinulle ilmaantuu sairaustila nimeltä tromboottinen trombosytopeeninen purppura eli TTP, johon liittyy kuumetta ja ihonalaisia mustelmia, jotka voivat ilmaantua pieninä punaisina nuppineulan piston näköisinä pisteinä, ja johon voi liittyä selittämätöntä voimakasta väsymystä, sekavuutta, ihon tai silmien keltaisuutta (keltaisuus) (ks. kohta 4).
- Jos saat haavan tai loukkaannut, verenvuodon tyrehtyminen voi kestää tavallista pidempään. Tämä liittyy lääkkeesi vaikutustapaan, sillä se estää veren hyytymistä. Jos haava tai vamma on pieni, esim. pieni viiltohaava tai parranajon yhteydessä syntynyt haava, ei yleensä ole syytä huoleen. Jos olet kuitenkin huolissasi verenvuodosta, ota viipymättä yhteys lääkäriisi (ks. kohta 4 ”Mahdolliset haittavaikutukset”).
- Lääkärisi voi antaa sinulle lähetteen verikokeisiin.
- Kerro lääkärille välittömästi, jos sinulla ilmenee yleisoireisen eosinofiilisen oireyhtymän (DRESS) oireita tai merkkejä, kuten influenssan kaltaisia oireita ja ihottumaa, johon liittyy kuumetta, imusolmukkeiden suurenemista ja tiettyntyyppisten valkosolujen määrän suurenemista (eosinofiliaa). Muita poikkeavia verikoetuloksia saattavat olla muun muassa suurentuneet maksaentsyymiarvot (ks. kohta 4 ”Mahdolliset haittavaikutukset”).

Lapset ja nuoret

DuoPlavin-valmistetta ei ole tarkoitettu alle 18-vuotiaiden lasten tai nuorten hoitoon.

Asetyyilisalisyylihapon (ASAn) ja Reyen oireyhtymän välillä on mahdollinen yhteys, kun ASAA sisältäviä valmisteita annetaan lapsille tai nuorille, joilla on virusinfektio. Reyen oireyhtymä on hyvin harvinainen sairaus, joka saattaa johtaa kuolemaan.

Muut lääkevalmisteet ja DuoPlavin

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Tietyt muut lääkkeet voivat vaikuttaa DuoPlavin-valmisteen käyttöön tai päinvastoin.

On erityisen tärkeää, että ilmoitat lääkärillesi, jos otat

- lääkkeitä, jotka voivat lisätä verenvuotoriskiä, kuten:
 - suun kautta otettavia antikoagulantteja eli veren hyytymistä estäviä lääkkeitä
 - ASAA tai jotakin muuta ei-steroidista tulehduskipulääkettä (NSAID-lääkettä), joilla yleensä hoidetaan kipu- ja/tai tulehdustiloja lihaksissa tai nivelissä
 - hepariinia tai mitä tahansa muuta pistoksina otettavaa veren hyytymistä ehkäisevää lääkettä
 - tiklopidiinia, tai muita verihiutaleiden kokkaroitumista estäviä lääkeaineita
 - selektiivistä serotoniinin takaisinoton estäjää (mm. fluoksetiini ja fluvoksamiini), lääkkeitä, joilla hoidetaan yleensä masennusta
 - rifampisiinia (käytetään vaikeiden infektioiden hoitoon)
- omepratsolia tai esomepratsolia, lääkkeitä, joilla hoidetaan vatsavaivoja
- metotreksaattia, jota käytetään vaikean nivelsairauden (nivelreuman) tai ihosairauden (psoriaasi) hoitoon
- asetatsolamidia, jota käytetään glaukooman (lisääntyneen silmänpaineen) tai epilepsian hoitoon tai lisäämään virtsaneritystä
- probenesidia, bentsbromaronia tai sulfiinipyratsonia, jotka ovat kihtilääkkeitä
- flukonatsolia tai vorikonatsolia, lääkkeitä, joilla hoidetaan sieni-infektioita
- efavirensia tai tenofoviiriä, tai muita antiretroviraalisia lääkkeitä (käytetään HIV-infektion hoidossa)
- valproiinihappoa, valproaattia tai karbamatsepiinia, lääkkeitä, joilla hoidetaan joitakin epilepsiamuotoja
- vesirokkorokotteen, lääkkeen, jota käytetään vesirokon tai vyöruusun torjumiseen, 6 viikon sisällä DuoPlavin-tablettien ottamisesta, tai jos sinulla on parhaillaan vesirokko tai vyöruusutulehdus (ks. kohta 2 ”Lapset ja nuoret”)
- moklobemidiä, lääkettä, jolla hoidetaan masennusta
- repaglinidia, lääkettä, jolla hoidetaan diabetestä
- paklitakselia, lääkettä, jolla hoidetaan syöpää
- nikorandiilia, lääkettä, jolla hoidetaan sydänperäistä rintakipua
- opioideja (käytetään vaikean kivun hoitoon): keskustele lääkärin kanssa ennen kuin sinulle määrätään opioidia klopidoogreelihoitoon aikana
- rosuvastatiinia (käytetään kolesterolin alentamiseen).

Muut klopidoogreelihoitot on lopettava DuoPlavin-valmisteen käytön ajaksi.

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

Raskaus ja imetys

Älä käytä DuoPlavin-valmistetta viimeisen raskauskolmanneksen aikana.

Tämän lääkkeen käyttöä ensimmäisen ja toisen raskauskolmanneksen aikana ei suositella.

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

Sinun ei pitäisi imettää, kun käytät tätä lääkettä. Jos imetat tai suunnittelet imettämistä, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkkeen käyttämistä.

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

Ajaminen ja koneiden käyttö

DuoPlavin-valmisteen ei pitäisi vaikuttaa ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn.

DuoPlavin sisältää laktoosia

Jos lääkärisi on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi (esim. laktoosi-intoleranssi), keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

DuoPlavin sisältää hydrattua risiiniöljyä

Se saattaa aiheuttaa vatsavaivoja tai ripulia.

3. Miten DuoPlavin-valmistetta käytetään

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

Suosittelun annos on yksi DuoPlavin-tabletti vuorokaudessa suun kautta vesilasillisen kera ruuan kanssa tai ilman ruokaa.

Lääke otetaan samaan aikaan joka päivä.

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

Jos otat enemmän DuoPlavin-valmistetta kuin sinun pitäisi

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

Jos unohdat ottaa DuoPlavin-valmistetta

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

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

14 tabletin, 28 tabletin ja 84 tabletin läpipainolevyjen kalenterista voit tarkistaa päivän, jolloin viimeksi otit DuoPlavin-tabletin.

Jos lopetat DuoPlavin-valmisteen käytön

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

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

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

Ota yhteys lääkäriisi välittömästi, jos sinulla ilmenee:

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

Yleisin DuoPlavin-valmisteen käytön yhteydessä havaittu haittavaikutus on verenvuoto.

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

Jos sinulla ilmenee pitkittynyttä verenvuotoa DuoPlavin-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 ”Varoitukset ja varotoimet”).

Muita DuoPlavin-valmisteen käytön yhteydessä havaittuja haittavaikutuksia ovat:

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

Ripuli, vatsakipu, ruuansulatushäiriöt tai närästys.

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

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

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

Kiertohuimaus, miesten rintarauhasen suureneminen.

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

Keltaisuus (ihon ja/tai silmien keltaisuus), polttelun tunne mahassa ja/tai ruokatorvessa (nielussa), vaikea vatsakipu, johon voi liittyä selkäkipua, kuume, hengitysvaikeudet joskus yskään liittyvänä, yleistyneet allergiset reaktiot (esimerkiksi kaikkialla kehossa tuntuva lämmön tunne, johon liittyy äkillinen epämiellyttävä olo pyörtymiseen asti), suun turvotus, rakkulat iholla, allergiset ihoreaktiot, suun limakalvon tulehdus (stomatiitti), verenpaineen lasku, sekavuus, hallusinaatiot, nivelkipu, lihaskipu, makuaistin muutokset tai puute, pienten verisuonten tulehdus.

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

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

Lisäksi lääkärisi voi todeta muutoksia veri- ja virtsakokeissasi.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

5. DuoPlavin-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

Säilytä alle 25 °C.

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

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä DuoPlavin sisältää

DuoPlavin 75 mg/75 mg kalvopäällysteiset tabletit

Vaikuttavat aineet ovat klopidoogreeli ja asetyylisalisyylihappo (ASA). Yksi tabletti sisältää klopidoogreelivetyysulfaattia, joka vastaa 75 mg klopidoogreelia, ja 75 mg asetyylisalisyylihappoa.

Muut aineet ovat:

- ydin: mannitoli (E421), makrogoli 6000, mikrokiteinen selluloosa, matalasubstituutioasteinen hydroksipropyyliselluloosa, maissitärkkelys, hydrattu risiiniöljy (ks. kohta 2 ”DuoPlavin sisältää hydrattua risiiniöljyä”), steariinihappo ja kolloidinen vedetön piidioksi
- päällyste: laktoosimonohydraatti (ks. kohta 2 ”DuoPlavin sisältää laktoosia”), hypromelloosi (E464), titaanidioksidi (E171), triasetiini (E1518), keltainen rautaoksidi (E172)
- kiillotusaine: karnaubavaha.

DuoPlavin 75 mg/100 mg kalvopäällysteiset tabletit

Vaikuttavat aineet ovat klopidoogreeli ja asetyylisalisyylihappo (ASA). Yksi tabletti sisältää klopidoogreelivetyysulfaattia, joka vastaa 75 mg klopidoogreelia, ja 100 mg asetyylisalisyylihappoa.

Muut aineet ovat:

- ydin: mannitoli (E421), makrogoli 6000, mikrokiteinen selluloosa, matalasubstituutioasteinen hydroksipropyyliselluloosa, maissitärkkelys, hydrattu risiiniöljy (ks. kohta 2 ”DuoPlavin sisältää hydrattua risiiniöljyä”), steariinihappo ja kolloidinen vedetön piidioksi
- päällyste: laktoosimonohydraatti (ks. kohta 2 ”DuoPlavin sisältää laktoosia”), hypromelloosi (E464), titaanidioksidi (E171), triasetiini (E1518), punainen rautaoksidi (E172)
- kiillotusaine: karnaubavaha.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

DuoPlavin 75 mg/75 mg kalvopäällysteiset tabletit

DuoPlavin 75 mg/75 mg kalvopäällysteiset tabletit (tabletit) ovat soikeita, hiukan kaksoiskuperia, keltaisia tabletteja, joiden toisella puolella on kaiverrettu merkintä ”C75” ja toisella ”A75”. DuoPlavin on pakattu pahvikoteloon, joka sisältää joko

- 14, 28, 30 tai 84 tablettia alumiiniläpipainolevyissä
- 30 x 1, 50 x 1, 90 x 1 tai 100 x 1 tablettia kerta-annosalumiiniläpipainolevyissä.

DuoPlavin 75 mg/100 mg kalvopäällysteiset tabletit

DuoPlavin 75 mg/100 mg kalvopäällysteiset tabletit (tabletit) ovat soikeita, hiukan kaksoiskuperia, hennon vaaleanpunaisia tabletteja, joiden toisella puolella on kaiverrettu merkintä ”C75” ja toisella ”A100”. DuoPlavin on pakattu pahvikoteloon, joka sisältää joko

- 14, 28 tai 84 tablettia alumiiniläpipainolevyissä
- 30 x 1, 50 x 1, 90 x 1 tai 100 x 1 tablettia kerta-annosalumiiniläpipainolevyissä.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija:

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly

Ranska

Valmistaja:

Sanofi Winthrop Industrie

1, rue de la Vierge, Ambarès & Lagrave, F-33565 Carbon Blanc cedex, Ranska

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB

Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD

Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

(Belgique/Belgien)

Česká republika

Sanofi s.r.o.

Tel: +420 233 086 111

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.

Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

Sanofi A/S

Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

Sanofi S.r.l.

Tel: +39 02 39394275

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel.: 0800 52 52 010

Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Nederland

Sanofi B.V.

Tel: +31 20 245 4000

Eesti

Swixx Biopharma OÜ

Tel: +372 640 10 30

Norge

sanofi-aventis Norge AS

Tlf: +47 67 10 71 00

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ

Τηλ: +30 210 900 16 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH

Tel: +43 1 80 185 – 0

España

sanofi-aventis, S.A.

Tel: +34 93 485 94 00

Polska

Sanofi Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 280 00 00

France

Sanofi Winthrop Industrie

Tél: 0 800 222 555

Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 35 89 400

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536 389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {kuukausi VVVV}

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