

**LIITE I**

**VALMISTEYHTEENVETO**

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää klopidogreelivetysulfaattia vastaten 75 mg klopidogreelia ja 75 mg asetyylisalisyylihappoa (ASAa).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 102,6 mg laktoosia (laktoosimonohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks.kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

Keltainen, kapselinmuotoinen, kalvopäällysteinen tabletti. Tabletti on 14,0 mm pitkä ja 6,8 mm leveä.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva on tarkoitettu aterotromboottisten tapahtumien estämiseen aikuispotilaille, jotka käyttävät ennestään sekä klopidogreelia että asetyylisalisyylihappoa (ASAa). Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva on kiinteäannoksinen yhdistelmävalmiste hoidon jatkoon:

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

Lisätietoja ks.kohta 5.1.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

*Aikuiset ja iäkkäät potilaat*

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva -valmistetta otetaan yksi 75 mg/75 mg-tabletti kerran vuorokaudessa.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva -valmistetta käytetään sen jälkeen, kun klopidogreeli- ja ASA-hoito on kumpikin aloitettu erikseen.

- *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 klopidogreeli/asetyylisalisyylihappo yhdistelmävalmisteen käyttö lopetetaan, potilas voi hyötyä hoidon jatkamisesta yhdellä antitromboottisella lääkevalmisteella.

- *Potilaat, joilla on akuutti sydäninfarkti, johon liittyy ST-segmentin nousu:* Hoito on aloitettava niin pian kuin mahdollista oireiden alkamisen jälkeen ja sitä on jatkettava vähintään 4 viikkoa. Yli 4 viikkoa kestäneen klopidogreelin ja ASAn yhdistelmähoidon hyötyä ei ole tutkittu tällä tutkimusasetelmalla (ks.kohta 5.1). Jos klopidogreeli/asetyyylisalisyylihapo yhdistelmävalmisteen käyttö lopetetaan, potilas voi hyötyä hoidon jatkamisesta yhdellä antitromboottisella lääkevalmisteella.

Jos annos jää ottamatta, ja se huomataan

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

#### *Pediatriset potilaat*

Klopidogreeli/asetyyylisalisyylihapo yhdistelmän turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Klopidogreeli/asetyyylisalisyylihapo yhdistelmävalmisteen käyttöä ei suositella tälle potilasryhmälle.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Klopidogreeli/asetyyylisalisyylihapo yhdistelmävalmistetta 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 klopidogreeli/asetyyylisalisyylihapo yhdistelmävalmistetta on käytettävä varoen näiden potilaiden hoitoon.

#### *Maksan vajaatoiminta*

Klopidogreeli/asetyyylisalisyylihapo yhdistelmävalmistetta 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 klopidogreeli/asetyyylisalisyylihapo yhdistelmävalmistetta on käytettävä varoen näiden potilaiden hoitoon.

#### Antotapa

Suun kautta.

Voidaan ottaa ruuan kanssa tai ilman.

### **4.3 Vasta-aiheet**

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

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 2 tai 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 asetyyylisalisyylihapon käyttö saattaa aiheuttaa vakavia yliherkkyysreaktioita (mukaan lukien verenkiertosokki, johon liittyy punoitusta, hypotensiota, takykardiaa ja oksentelua).
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta.
- Viimeinen raskauskolmannes (ks. kohta 4.6).

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### *Verenvuoto ja verisairaudet*

Verenvuotoriskin ja hematologisten haittavaikutusten riskin vuoksi verenkuivan määrittämistä ja/tai

muita tarkoituksenmukaisia selvityksiä on harkittava pikaisesti, jos hoidon aikana ilmaantuu vuotoon viittaavia kliinisiä oireita (ks. kohta 4.8). Koska klopidogreeli/asetyylisalisyylihappo yhdistelmä 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 (SSPI-lääkkeet) tai trombolyyttejä. Potilaita on seurattava tarkoin verenvuodon, myös piilevän verenvuodon, varalta etenkin ensimmäisten hoitoviikkojen aikana ja/tai invasiivisten sydäntoimenpiteiden tai leikkauksen jälkeen. Klopidogreeli/asetyylisalisyylihappo yhdistelmän 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 käyttävänsä klopidogreeli/asetyylisalisyylihappo yhdistelmää 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, klopidogreeli/asetyylisalisyylihappo yhdistelmän käyttö on keskeytettävä 7 päivää ennen leikkausta.

Klopidogreeli/asetyylisalisyylihappo yhdistelmä 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 klopidogreeli/asetyylisalisyylihappo yhdistelmähoidon aikana tavallista pitempään, ja että heidän on ilmoitettava lääkärilleen kaikista epätavallisista verenvuodoista (vuotokohta tai vuodon kesto).

#### *Tromboottinen trombosytopeeninen purppura (TTP)*

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

#### *Hankittu hemofilia*

Hankittua hemofiliaa on raportoitu potilailla klopidogreelin 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 klopidogreelin/asetyylisalisyylihapon hoito on lopetettava.

#### *Äskettäinen ohimenevä aivoverenkiertohäiriö tai aivohalvaus*

ASAN ja klopidogreelin 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, klopidogreelistä muodostuu suositelluilla annoksilla vähemmän klopidogreelin aktiivista metaboliittia ja sillä on vähemmän vaikutusta verihituleiden toimintaan. Testejä potilaiden CYP2C19-genotyypin toteamiseksi on saatavilla.

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 lääkevalmisteilla ei voida suositella varovaisuuden vuoksi (ks. kohdassa 4.5 lista CYP2C19:n inhibiittoreista, ks. myöskohta 5.2).

#### *Ristireaktiot tienopyridiiniiryhmässä*

Potilaiden sairaushistoriasta on selvitettävä mahdollinen aiempi yliherkkyys tienopyridiinille (kuten klopidogreelille, tiklopidiinille, prasugreelille), koska tienopyridiiniiryhmässä on ilmoitettu ristireaktiivisuutta (ks. kohta 4.8). Tienopyridiinit voivat aiheuttaa allergisia reaktioita, joiden vaikeusaste voi vaihdella lievästä vaikeaan, kuten ihottumaa, angioedeemaa tai hematologisia ristireaktioita, esim. trombosytopeniaa ja neutropeniaa. Jos potilas on aiemmin saanut allergisen ja/tai hematologisen reaktion jostakin tienopyridiinistä, hänellä voi olla suurempi riski saada sama tai jokin muu reaktio toisesta tienopyridiinistä. Yliherkkyysreaktion merkkejä tulee seurata, 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.

#### *Maha-suolikanava*

Klopidogreeli/asetyylisalisyylihappo yhdistelmää 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).

#### *Apuaineet*

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkevalmistetta.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

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

*Glykoproteiini IIb/IIIa:n estäjät:* Klopidogreeli/asetyylisalisyylihappo yhdistelmää on käytettävä varoen potilaille, jotka saavat samanaikaisesti glykoproteiini IIb/IIIa:n estäjiä (ks. kohta 4.4).

*Hepariini:* Terveillä koehenkilöillä suoritetussa kliinisessä tutkimuksessa klopidogreeli ei aiheuttanut tarvetta muuttaa hepariinin annosta eikä muuttanut sen vaikutusta veren hyytymiseen. Samanaikainen hepariinin antaminen ei vaikuttanut klopidogreelin aiheuttamaan verihituleiden aggregaation estoon. On mahdollista, että klopidogreeli/asetyylisalisyylihappo yhdistelmävalmisteen ja hepariinin välillä on farmakodynaamista yhteisvaikutusta, joka voi johtaa verenvuotoriskin lisääntymiseen. Tämän vuoksi varovaisuutta on noudatettava käytettäessä näitä

lääkkeitä samanaikaisesti (ks. kohta 4.4).

*Trombolyytit:* Klopido greelin, 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). Klopido greeli/asetyylisalisyylihapo yhdistelmävalmisteen 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 klopido greelin 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).

*SSRI-lääkkeet:* Koska SSRI-lääkkeet vaikuttavat verihituleiden aktivaatioon ja lisäävät vuotoriskiä, samanaikaisessa annossa klopido greelin kanssa on noudatettava varovaisuutta.

*Muu samanaikainen hoito klopido greelin kanssa:* Koska klopido greeli metaboloituu aktiiviseksi metaboliitiksi osittain CYP2C19:n kautta, voidaan olettaa, että tämän entsyymin aktiivisuutta inhiboivien lääkevalmisteiden käyttö pienentää klopido greelin 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).

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

*Protonipumpun estäjät (PPI):*

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

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

Pantopratsolin ja lansopratsolin käytön yhteydessä huomattu altistumisen väheneminen metaboliitille oli heikompa.

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

Ei ole todisteita siitä, että muut mahahappoja vähentävät tai neutraloivat lääkeaineet, kuten

H2-salpaajat (lukuun ottamatta simetidiini, joka on CYP2C19-entsyymien inhibiittori) tai antasidit, häiritsivät klopidogreelin antitromboottista vaikutusta.

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

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

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

*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 tässä lääkevalmisteessa on ASAA, yli 20 mg:n viikoittaisia metotreksaattiannoksia on käytettävä varoen samanaikaisesti klopidogreeli/asetyyilisalisyylihappon yhdistelmävalmisteen kanssa, koska se voi estää metotreksaatin munuaispuhdistumaa, mikä puolestaan voi aiheuttaa luuydintoksisuutta.

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

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

Edellä olevan spesifisen lääkevalmisteiden yhteisvaikutuksia koskevan tiedon lisäksi ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia klopidogreeli/asetyyilisalisyylihappon yhdistelmävalmisteen ja muiden aterotromboosipotilaille yleisesti annettavien lääkevalmisteiden kesken.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### *Raskaus*

Kliinistä tietoa raskauden aikaisesta altistumisesta klopidogreeli/asetyyilisalisyylihappon yhdistelmälle ei ole. Klopidogreeli/asetyyilisalisyylihappon yhdistelmää ei pidä käyttää kahden ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana, ellei raskaana olevan potilaan kliininen tilanne edellytä hoitoa klopidogreelilla ja ASAlla.

Koska tässä klopidogreeli/asetyyilisalisyylihappon yhdistelmässä on ASAA, sen käyttö on vasta-aiheista viimeisen raskauskolmanneksen aikana.

Klopidogreeli:

Koska kliinistä tietoa raskauden aikaisesta altistumisesta klopidogreelille ei ole, klopidogreelin käyttöä raskauden aikana ei suositella varovaisuussyistä.

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

ASA:

Pienet annokset (enintään 100 mg/vrk):

Kliinisten tutkimusten perusteella enintään 100 mg:n vuorokausiannokset vaikuttavat turvallisilta rajoitetussa, erityistä seuranta 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 pitenemisen 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 klopidogreeli ihmisen rintamaitoon. Eläinkokeissa on osoitettu, että klopidogreeli erittyy rintamaitoon. Pienen osan ASAsta tiedetään erittyvän ihmisen rintamaitoon. Rintaruokinta on lopetettava klopidogreeli/asetyylisalisyylihappo yhdistelmähoidon ajaksi.

*Hedelmällisyys*

Klopidogreeli/asetyylisalisyylihappo yhdistelmävalmistetta koskevaa hedelmällisyystietoa ei ole. Klopidogreelin on eläinkokeissa osoitettu muuttavan hedelmällisyyttä. Ei tiedetä, muuttaako ASA hedelmällisyyttä.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Klopidogreeli/asetyylisalisyylihappo yhdistelmävalmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.



## 4.8 Haittavaikutukset

### *Yhteenveto turvallisuusprofiilista*

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

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

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

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

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

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

### *Haittavaikutusluettelo taulukossa*

Klopidogreelin, asetyylilisisylihapon\* tai klopidogreelin ja asetyylilisisylihapon 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), aplastinen anemia, pansytopenia, agranulosytoosi, vaikea trombosytopenia, hankittu hemofilia A, granulosytopenia, anemia
Immuunijärjestelmä				anafylaktinen sokki*, seerumitauti, anafylaktiset reaktiot, ristireaktiivinen lääkeaineyliherkyys tienopyridiiniryhmässä (kuten tiklopidiini, prasugreeli) (ks. kohta 4.4), ruoka-aineallergian oireiden paheneminen*

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

Elinjärjestelmä	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen, tuntematon
Aineenvaihdunta ja ravitseminen				hypoglykemia*, kihti* (ks. kohta 4.4)
Psyykkiset häiriöt				hallusinaatiot, sekavuus
Hermosto		kallonsisäiset verenvuodot (osa raportoitu kuolemaan johtaneina), päänsärky, tuntohäiriöt, heitehuimaus		makuuainin muutokset
Silmät		silmän verenvuoto (sidekalvo, silmän sisäinen, verkkokalvo)		
Kuulo ja tasapainoelin			kierto- huimaus	kuulon heikkeneminen* tai tinnitus*
Verisuonisto	verenpurkau- ma			vaikea verenvuoto, leikkaushaavan verenvuoto, vaskuliitti, hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	nenäveren- vuoto			hengitysteiden verenvuoto (veriyskä, keuhkojen verenvuoto), bronkospasmi, interstitiellinen pneumoniitti, pitkäaikaiseen käyttöön tai asetyylisalisyylihap-poyliherkkyysreaktioon liittyvä muu kuin sydänperäinen keuhkoturvotus*, eosinofiilinen pneumonia.

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

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 asetyylisilylihapon mahalaukkuun ja suoleen liittyviin reaktioihin saattaa liittyä verenvuotoa ja niitä saattaa ilmetä millä tahansa asetyylisilylihapon 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).
Maksa ja sappi				akuutti maksan vajaatoiminta, maksavaurio, pääasiassa hepatosellulaarinen*, hepatiitti, maksaentsyymiarvojen nousu*, poikkeavat arvot maksan toimintakokeissa

Elinjärjestelmä	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen, tuntematon
Iho ja ihonalainen kudos	mustelmat	ihottuma, kutina, ihon verenvuoto (purppura)		rakkulainen pemfigoidi (toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, erythema multiforme), angioedeema, lääkeaineen aiheuttama yliherkkysoireyhtymä, lääkeaineeseen liittyvä eosinofiilinen ihottuma systeemioireineen (DRESS), punoittava tai hilseilevä ihottuma, nokkosrokko, ihottuma,
Luusto, lihakset ja sidekudos				luuston ja lihasten verenvuodot (verta nivelissä), artriitti, nivelkiput, lihaskivut
Munuaiset ja virtsatiet		verivirtsaisuus		akuutti munuaisten vajaatoiminta (etenkin potilailla, joilla on ennestään munuaisten vajaatoiminta, sydämen dekompensointi, nefriittinen oireyhtymä tai samanaikainen diureettihoido)*, glomerulonefriitti, veren kreatiniinin nousu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	pistoskohdan verenvuoto			kuume
Tutkimukset		pitkittynyt verenvuotoaika, neutrofiilien määrän lasku, verihiutaleiden määrän lasku		

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

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

#### **4.9 Yliannostus**

Klopidogreeli/asetyyliisalisyylihapo yhdistelmävalmisteen yliannostuksesta ei ole tietoja.

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, verihiiutaleinfuusio saattaa kumota klopidogreelin vaikutukset.

ASA: Keskipvaikeaan 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. Salisyalaattien vaikutuksesta ilmenee myös metabolinen asidoosi. Lapset, imeväiset ja pikkulapset päätyvät usein hoitoon vasta myrkytyksen myöhäisessä vaiheessa, ja he ovat yleensä jo edenneet asidoosivaiheeseen.

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

Muuta kuin sydänperäistä keuhkoturvotusta voi ilmetä äkillisen tai pitkäkestoisen asetyylisalisyyliyhapon 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: aggregaation estäjät lukuun ottamatta hepariinia, ATC-koodi: B01AC30

#### *Vaikutusmekanismi*

Klopidogreeli on aihiolääke, jonka yksi metaboliitti estää verihiiutaleiden aggregaatiota. Klopidogreelin pitää metaboloitua CYP450-entsyymin välityksellä, jotta verihiiutaleiden aggregaatiota estävä aktiivinen metaboliitti muodostuu. Tämä klopidogreelin aktiivinen metaboliitti estää selektiivisesti adenosiinidifosfaatin (ADP) sitoutumisen verihiiutaleiden P2Y<sub>12</sub>-reseptoreihin ja tätä seuraavan ADP-välitteisen glykoproteiini GPIIb/IIIa-kompleksin aktivoitumisen, jolloin verihiiutaleiden aggregaatio estyy. Pysyvästä sitoutumisesta johtuen vaikutus säilyy altistuneiden verihiiutaleiden kohdalla elinkaaren loppuun (noin 7–10 vuorokautta) ja verihiiutaleiden toiminta normalisoituu uusien verihiiutaleiden muodostuessa. Myös muiden agonistien kuin ADP:n indusoima verihiiutaleiden aggregaatio estyy, koska vapautuneen ADP:n aiheuttama verihiiutaleiden 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 verihiiutaleiden estoa.

#### *Farmakodynaamiset vaikutukset*

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

Asetyyylisalisyylihappo estää verihituleiden aggregaatiota estämällä pysyvästi prostaglandiinisynteesiin osallistuvan syklo-oksigenaasin toiminnan. Tällöin se estää tromboksaani A<sub>2</sub>:n muodostumisen. Tromboksaani A<sub>2</sub> aiheuttaa verihituleiden aggregaatiota ja verisuonten supistumista. Tämä estovaikutus kestää verihituleen koko elinajan.

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

#### *Kliininen teho ja turvallisuus*

Klopidogreelin ja ASAn yhdistelmän turvallisuutta ja tehokkuutta on arvioitu kolmessa kaksoissokkotutkimuksessa, joihin osallistui yli 61 900 potilasta: CURE-, CLARITY- ja COMMIT-tutkimuksissa verrattiin klopidogreelin ja ASAn yhdistelmää pelkkään ASAan, ja kumpaakin hoitoa käytettiin yhdessä muun 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 ylärajan nähden. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko klopidogreelia (300 mg:n kyllästysannos, jonka jälkeen 75 mg/vrk, N = 6 259) yhdessä ASAn kanssa (75–325 mg kerran vuorokaudessa) tai pelkkää ASAa (N = 6 303), (75–325 mg kerran vuorokaudessa) muiden asiaankuuluvien hoitojen kanssa. Potilaita hoidettiin enintään vuoden ajan. CURE-tutkimuksessa 823 (6,6 %) potilasta sai samanaikaista GPIIb/IIIa:n estäjälääkitystä. Hepariniin annettiin yli 90 %:lle potilaista, eikä samanaikainen hepariinihoito vaikuttanut merkitsevästi suhteelliseen vuotofrekvenssiin klopidogreelin ja ASAn yhdistelmän sekä pelkän ASAn välillä.

Ensisijaisen päätetapahtuman (sydän- ja verisuonitautiperäinen kuolema, sydäninfarkti tai aivohalvaus) kokeneiden potilaiden määrä oli 582 (9,3 %) klopidogreelin ja ASAn yhdistelmähoitoa saaneiden ryhmässä ja 719 (11,4 %) ASAa saaneiden ryhmässä; suhteellinen riski pieneni 20 % (RRR) (95 % CI 10–28 %, p = 0,00009) klopidogreelin ja ASAn yhdistelmähoitoa saaneiden ryhmässä (17 %:n suhteellisen riskin pieneminen konservatiivisesti hoidetuilla potilailla, 29 %:n, kun heille tehtiin pallolaajennus stenttauksen kera [PTCA] tai ilman sitä, ja 10 %:n silloin, kun heille tehtiin ohitusleikkaus [CABG]). Uudet sydän- ja verisuonitautitapahtumat (ensisijainen päätetapahtuma) estyivät ja suhteellisen riskin väheneminen oli 22 % (CI: 8,6, 33,4), 32 % (CI: 12,8, 46,4), 4 % (CI: -26,9, 26,7), 6 % (CI: -33,5, 34,3) ja 14 % (CI: -31,6, 44,2) tutkimuksen vaiheissa 0–1, 1–3, 3–6, 6–9 ja 9–12 kuukautta. Hyödyn ei siis havaittu enää lisääntyvän klopidogreelin 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 merkitsevästä 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. epästabili angina pectoris tai non-Q-aaltointfarkti, riskitaso pieni – suuri, diabetes, revaskularisaation tarve, ikä, sukupuoli jne.), olivat yhteneväiset ensisijaisen analyysin tulosten kanssa. Erityisesti post-hoc-analyysi niistä 2 172 potilaasta (17 % koko CURE-tutkimukseen osallistuneesta ryhmästä), joille asennettiin stentti (Stent-CURE) osoitti, että klopidogreeli vähensi ensisijaisen päätetapahtuman (sydän- ja verisuonitautiperäinen kuolema, sydäninfarkti, aivohalvaus) suhteellista riskiä merkittävästi (RRR, 26,2 %) lumelääkkeeseen verrattuna. Klopidogreeli vähensi myös toisen ensisijaisen päätetapahtuman (sydän- ja verisuonitautiperäinen kuolema, sydäninfarkti, aivohalvaus tai refraktaarinen iskemia) suhteellista riskiä merkittävästi (RRR 23,9 %). Klopidogreeliin ei todettu liittyvän erityisiä turvallisuusongelmia tässä potilasryhmässä. Siten tämän alaryhmäanalyysin tulokset ovat yhteneväiset koko tutkimuksen tulosten kanssa.

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

CLARITY-tutkimuksessa oli 3 491 potilasta, joiden sydäninfarktista johtuva ST-segmentin nousu oli tapahtunut 12 tunnin kuluessa, ja joille suunniteltiin trombolyyttistä hoitoa. Potilaat saivat klopidogreeliä (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 varjoainekuvausta. Potilaiden, joille ei suoritettu varjoainekuvausta, ensisijainen päätetapahtuma oli kuolema tai uusi sydäninfarkti kahdeksanteen päivään tai kotiutukseen mennessä. Potilaista 19,7 % oli naisia ja 29,2 % ≥ 65-vuotiaita. Yhteensä 99,7 % potilaista sai fibrinolyyttejä (fibriinispesifisiä: 68,7 %, ei-fibriinispesifisiä: 31,1 %); 89,5 % hepariinia; 78,7 % beetasalpaajia; 54,7 % ACE:n estäjiä ja 63 % statiineja.

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

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 haarakatkos). Potilaat saivat klopidogreeliä (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.

#### *Pediatriset potilaat*

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset klopidogreeli/asetyyliisalisyylihappon yhdistelmävalmisteen käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien sepelvaltimoiden ateroskleroosin hoidossa (ks. kohdan 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

## **5.2 Farmakokinetiikka**



## Klopidogreeli:

### *Imeytyminen*

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

### *Jakautuminen*

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

### *Biotransformaatio*

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

Aktiivisen metaboliitin C<sub>max</sub> on klopidogreelin yhden 300 mg:n kyllästysannoksen jälkeen kaksi kertaa niin suuri kuin neljän päivän jälkeen 75 mg:n ylläpitoannoksella. C<sub>max</sub> saavutetaan noin 30 - 60 minuutin kuluttua annoksesta.

### *Eliminaatio*

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

### *Farmakogenetiikka*

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

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

Ristikkäistutkimuksessa 40 terveelle vapaaehtoiselle, joista 10 kuului aina yhteen neljästä CYP2C19-metaboloijaryhmästä (ultranopea, vahva, keskivahva ja heikko), arvioitiin farmakokinetiikkaa ja verihiutaleiden vastetta käyttäen 300 mg:n aloitusannosta, jota seurasi 75 mg/vrk ja 600 mg:n aloitusannosta, jota seurasi 150 mg/vrk, joista kumpikin hoito kesti kokonaisuudessaan viisi päivää (vakaa tila). Aktiiviselle metaboliitille altistumisessa ja verihiutaleiden aggregaation estämisessä (IPA) ei huomattu oleellisia eroja ultranopeasti, vahvasti ja keskivahvasti metaboloivien välillä. Heikosti metaboloivilla altistuminen aktiiviselle metaboliitille väheni 63 - 71 % verrattuna vahvasti metaboloiviin. Annostuksen 300 mg/75 mg jälkeen heikosti metaboloivien verihiutaleiden vaste laski siten, että IPAn (5 mikrom M ADP) keskiarvo oli 24 % (24 tunnin jälkeen) ja 37 % (5 päivän jälkeen) verrattuna vahvasti metaboloivien IPA-arvoihin 39 % (24 tunnin jälkeen) ja 58 % (5 päivän jälkeen) ja

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

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

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

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

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

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

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

### Erityisryhmät

Klopidogreelin aktiivisen metaboliitin farmakokinetiikkaa ei tunneta erityisryhmillä.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Toistuvien 75 mg:n klopidogreelivuorokausiannosten jälkeen potilailla, joilla oli vaikea munuaissairaus (kreatiniinipuhdistuma 5–15 ml/min), ADP:n aiheuttaman 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 siedettävyys oli hyvä kaikilla potilailla.

#### *Maksan vajaatoiminta*

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

#### *Rotu*

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

### Asetyylisalisyylihappo (ASA):

### *Imeytyminen*

Klopidogreeli/asetyylihalisyylisyylihappon yhdistelmävalmisteen sisältämä ASA hydrolysoituu imeytymisen jälkeen salisyylisyylihapoksi, ja salisyylisyylihapon 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 salisyylisyylihapponemetaboliitista suuri osa sitoutuu plasman proteiineihin, mutta sitoutuminen riippuu pitoisuudesta (epälineaarinen). Pienistä salisyylisyylihapponpitoisuuksista (< 100 mikrogrammaa/ml) noin 90 % sitoutuu albumiiniin. Salisyylisyylihappon jakautuu laajalti kaikkiin elimistön kudoksiin ja nesteisiin, mm. keskushermostoon, rintamaitoon ja sikiön kudoksiin.

### *Biotransformaatio ja eliminaatio*

Klopidogreeli/asetyylihalisyylisyylihappon yhdistelmävalmisteen sisältämä ASA hydrolysoituu nopeasti plasmassa salisyylisyylihapoksi, jonka puoliintumisaika on 0,3–0,4 tuntia käytettäessä 75–100 mg:n ASA-annoksia. Salisyylisyylihappon konjugoituu pääasiassa maksassa, ja siitä muodostuu salisyylisyylihappona, fenoliglukuronidia, asyylihalisyylisyylihappona ja useita vähempimerkityksisiä metaboliitteja.

Klopidogreeli/asetyylihalisyylisyylihappon yhdistelmävalmisteen sisältämän ASAn puoliintumisaika plasmassa on noin 2 tuntia. Salisyylisyylihappon metabolia on saturaativaa, ja kokonaispuhdistuma pienenee suurempien seerumin pitoisuuksien yhteydessä, koska maksa pystyy muodostamaan vain rajallisesti sekä salisyylisyylihappona että fenoliglukuronidia. Toksisen annoksen (10–20 g) ottamisen jälkeen puoliintumisaika plasmassa voi pidentyä yli 20 tuntiin. Suuria ASA-annoksia käytettäessä salisyylisyylihapon 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 salisyylisyylihappon munuaispuhdistuma suurenee alle 5 %:sta yli 80 %:iin. Hoitoannoksia käytettäessä noin 10 % erittyy virtsaan salisyylisyylihappona, 75 % salisyylisyylihappona, 10 % salisyylisyylihappon fenoliglukuronidina ja 5 % asyylihalisyylisyylihappona.

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 (gastritiittia, mahaeroosiota ja/tai oksentelua).

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

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

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

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

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

Eläinkokeissa prostaglandiinisynteesin estäjän käytön on osoitettu lisäävän 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**

#### Tabletin ydin:

Laktoosimonohydraatti,  
mikrokiteinen selluloosa,  
hydroksiopropyyliselluloosa 100cP,  
krospondoni (tyyppi A),  
steariinihappo,  
kroskarmelloosinatrium,  
hydrattu kasviöljy (tyyppi I),  
natriumlauryylisulfaatti.

#### Päällyste:

Hypromelloosi 15 cP,  
polydekstroosi,  
titaanidioksidi (E 171),  
kinoliinikeltainen alumiinilakka (E 104)  
talkki,  
maltodekstriini,  
keskipitkäketjuiset triglyseridit,  
keltainen rautaoksidi (E 172).

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

18 kuukautta.

Tablettipurkin ensimmäisen avaamisen jälkeen: 30 vrk.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Läpipainopakkaukset: Al+kuivatusaine/Al. Pakkauskoot: 14, 28 ja 30 kalvopäällysteistä tablettia. Valkoiset HDPE:stä valmistetut tablettipurkit, joissa vihreät, polypropyleenistä (PP) valmistetut

lapsiturvalliset ja kuivausainetta sisältävät korkit. Pakkauskoko: 30 kalvopäällysteistä tablettia. Valkoiset HDPE:stä valmistetut monikerrosputit, joissa vihreät, polypropyleenistä (PP) valmistetut lapsiturvalliset ja kuivausainetta sisältävät korkit. Pakkauskoko: 30 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**

Teva Pharma B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Alankomaat

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

EU/1/14/942/001-005

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

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

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää klopidogreelivetysulfaattia vastaten 75 mg klopidogreelia ja 100 mg asetyylisalisyylihappoa (ASAA).

### Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 117,8 mg laktoosia (laktoosimonohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks.kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

Vaaleanpunainen tai pinkki, kapselinmuotoinen, kalvopäällysteinen tabletti. Tabletti on 14,0 mm pitkä ja 6,8 mm leveä.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva on tarkoitettu aterotromboottisten tapahtumien estämiseen aikuispotilaille, jotka käyttävät ennestään sekä klopidogreelia että asetyylisalisyylihappoa (ASAA). Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva on kiinteäannoksinen yhdistelmävalmiste hoidon jatkoon:

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

Lisätietoja ks.kohta 5.1.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

##### *Aikuiset ja iäkkäät potilaat*

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva -valmistetta otetaan yksi 75 mg/100 mg-tabletti kerran vuorokaudessa.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva -valmistetta käytetään sen jälkeen, kun klopidogreeli- ja ASA-hoito on kumpikin aloitettu erikseen.

- *Potilaat, joilla on sepelvaltimotautikohtaus ilman ST-segmentin nousua (epästabiili angina pectoris tai non-Q-aaltoinfarkti):* Optimaalista hoidon kestoa ei ole virallisesti vahvistettu. Kliiniset tutkimukset tukevat 12 kuukauden käyttöä, ja paras hyöty saavutetaan 3 kuukauden kohdalla (ks.kohta 5.1). Jos klopidogreeli/asetyylisalisyylihappo yhdistelmävalmisteen käyttö lopetetaan, potilas voi hyötyä hoidon jatkamisesta yhdellä antitromboottisella lääkevalmisteella.
- *Potilaat, joilla on akuutti sydäninfarkti, johon liittyy ST-segmentin nousu:* Hoito on aloitettava niin pian kuin mahdollista oireiden alkamisen jälkeen ja sitä on jatkettava vähintään 4 viikkoa.

Yli 4 viikkoa kestäneen klopidogreelin ja ASAn yhdistelmähoidon hyötyä ei ole tutkittu tällä tutkimusasetelmalla (ks. kohta 5.1). Jos klopidogreeli/asetyylisalisyylihapo yhdistelmävalmisteen käyttö lopetetaan, potilas voi hyötyä hoidon jatkamisesta yhdellä antitromboottisella lääkevalmisteella.

Jos annos jää ottamatta, ja se huomataan

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

#### *Pediatriset potilaat*

Klopidogreeli/asetyylisalisyylihapo yhdistelmän turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Klopidogreeli/asetyylisalisyylihapo yhdistelmävalmisteen käyttöä ei suositella tälle potilasryhmälle.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Klopidogreeli/asetyylisalisyylihapo yhdistelmävalmistetta 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 klopidogreeli/asetyylisalisyylihapo yhdistelmävalmistetta on käytettävä varoen näiden potilaiden hoitoon.

#### *Maksan vajaatoiminta*

Klopidogreeli/asetyylisalisyylihapo yhdistelmävalmistetta 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 klopidogreeli/asetyylisalisyylihapo yhdistelmävalmistetta on käytettävä varoen näiden potilaiden hoitoon.

#### Antotapa

Suun kautta.

Voidaan ottaa ruuan kanssa tai ilman.

### **4.3 Vasta-aiheet**

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

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 2 tai 6.1 mainituille apuaineille.
- Vaikea maksan vajaatoiminta.
- Sairaudesta, kuten mahahaavasta tai kallonsisäisestä vuodosta, johtuva jatkuva verenvuoto.

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

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

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### *Verenvuoto ja verisairaudet*

Verenvuotoriskin ja hematologisten häirtavaikutusten 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 klopidogreeli/asetyylisalisyylihapo yhdistelmä 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 (SSPI-lääkkeet) tai trombolyyttejä. Potilaita on seurattava tarkoin verenvuodon, myös piilevän verenvuodon, varalta etenkin ensimmäisten hoitoviikkojen aikana ja/tai invasiivisten sydäntoimenpiteiden tai leikkauksen jälkeen. Klopidoogreeli/asetyyylisalisyylihapo yhdistelmän 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 käyttävänsä klopidoogreeli/asetyyylisalisyylihapo yhdistelmää ennen leikkausta ja ennen minkä tahansa uuden lääkevalmisteen käytön aloittamista. Elektiiivistä leikkausta harkittaessa kahden antitromboottisen lääkeaineen käytön tarve on käytävä läpi ja yhden antitromboottisen lääkeaineen käyttöä on harkittava. Jos potilaan on keskeytettävä antitromboottinen hoito väliaikaisesti, klopidoogreeli/asetyyylisalisyylihapo yhdistelmän käyttö on keskeytettävä 7 päivää ennen leikkausta.

Klopidoogreeli/asetyyylisalisyylihapo yhdistelmä 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 klopidoogreeli/asetyyylisalisyylihapo yhdistelmähoidon aikana tavallista pitempään, ja että heidän on ilmoitettava lääkärilleen kaikista epätavallisista verenvuodoista (vuotokohta tai vuodon kesto).

#### *Tromboottinen trombosytopeeninen purppura (TTP)*

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

#### *Hankittu hemofilia*

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

#### *Äskettäinen ohimenevä aivoverenkiertohäiriö tai aivohalvaus*

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

#### *Sytokromi P450 2C19 (CYP2C19)*

Farmakogenetiikka: Potilailla, jotka ovat CYP2C19:n kautta heikosti metaboloivia, klopidoogreelistä muodostuu suositelluilla annoksilla vähemmän klopidoogreelin aktiivista metaboliittia ja sillä on vähemmän vaikutusta 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).

#### *Ristireaktiot tienopyridiiniiryhmässä*

Potilaiden sairaushistoriasta on selvitetävä mahdollinen aiempi yliherkkyys tienopyridiinille (kuten klopidoogreelille, tiklopidiinille, prasugreelille), koska tienopyridiiniiryhmässä on ilmoitettu



ristireaktiivisuutta (ks. kohta 4.8). Tienopyridiinit voivat aiheuttaa allergisia reaktioita, joiden vaikeusaste voi vaihdella lievästä vaikeaan, kuten ihottumaa, angioedeemaa tai hematologisia ristireaktioita, esim. trombosytopeniaa ja neutropeniaa. Jos potilas on aiemmin saanut allergisen ja/tai hematologisen reaktion jostakin tienopyridiinistä, hänellä voi olla suurempi riski saada sama tai jokin muu reaktio toisesta tienopyridiinistä. Yliherkkyyksireaktion merkkejä tulee seurata, jos potilaalla tiedetään olevan tienopyridiiniallergia.

#### *ASAn edellyttämä varovaisuus*

- Potilaat, joilla on esiintynyt astmaa tai allergioita, koska heillä yliherkkyyksireaktioiden 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.

#### *Maha-suolikanava*

Klopidogreeli/asetyyliisalisyylihapo yhdistelmää 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. Lääkäriin 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).

#### *Apuaineet*

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imetyymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkevalmistetta.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

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

*Glykoproteiini IIb/IIIa:n estäjät:* Klopidogreeli/asetyyliisalisyylihapo yhdistelmää on käytettävä varoen potilaille, jotka saavat samanaikaisesti glykoproteiini IIb/IIIa:n estäjiä (ks. kohta 4.4).

*Hepariini:* Terveillä koehenkilöillä suoritetussa kliinisessä tutkimuksessa klopidogreeli ei aiheuttanut tarvetta muuttaa hepariinin annosta eikä muuttanut sen vaikutusta veren hyytymiseen. Samanaikainen hepariinin antaminen ei vaikuttanut klopidogreelin aiheuttamaan verihituleiden aggregaation estoon. On mahdollista, että klopidogreeli/asetyyliisalisyylihapo yhdistelmävalmisteen 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, fibrinispesifisten ja ei-fibrinispesifisten trombolyyttisten aineiden ja hepariinin samanaikaisen käytön turvallisuutta arvioitiin potilailla, joilla oli akuutti sydäninfarkti. Kliinisesti merkitseviä verenvuotoja havaittiin yhtä paljon kuin trombolyyttisten aineiden, hepariinin ja ASAn samanaikaisessa käytössä (ks. kohta 4.8). Klopidogreeli/asetyyliisalisyylihapo yhdistelmävalmisteen ja muiden trombolyyttisten lääkeaineiden samanaikaisen käytön turvallisuutta ei ole vahvistettu virallisesti, joten varovaisuutta on noudatettava käytettäessä näitä lääkkeitä samanaikaisesti (ks. kohta 4.4).

*NSAID-lääkkeet:* Terveillä vapaaehtoisilla suoritetussa kliinisessä tutkimuksessa klopidogreelin ja

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

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

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

**Muu samanaikainen hoito klopidogreelin kanssa:** 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 lääkkeineillä ei voida suositella varovaisuuden vuoksi (ks. kohdat 4.4. ja 5.2).

CYP2C19-entsyymiä inhiboiiviin lääkkeineisiin kuuluvat omepratsoli, esomepratsoli, fluvoksamiini, fluoksetiini, moklobemidi, vorikonatsoli, flukonatsoli, tiklopidiini, siprofloksasiini, simetidiini, karbamatsipiini, okskarbatsipiini ja kloramfenikoli.

**Protonipumpun estäjät (PPI):**

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

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

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

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

Ei ole todisteita siitä, että muut mahahappoja vähentävät tai neutraloivat lääkkeineet, kuten H<sub>2</sub>-salpaajat (lukuun ottamatta simetidiini, joka on CYP2C19-entsyymin inhibiittori) tai antasidit, häiritsisivät klopidogreelin antitromboottista vaikutusta.

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

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

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

*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 tässä lääkevalmisteessa on ASAA, yli 20 mg:n viikoittaisia metotreksaattiannoksia on käytettävä varoen samanaikaisesti klopidogreeli/asetyyylisalisyylihapo yhdistelmävalmisteen kanssa, koska se voi estää metotreksaatin munuaispuhdistumaa, mikä puolestaan voi aiheuttaa luuydintoksisuutta.

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

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

Edellä olevan spesifisen lääkevalmisteiden yhteisvaikutuksia koskevan tiedon lisäksi ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia klopidogreeli/asetyyylisalisyylihapo yhdistelmävalmisteen ja muiden aterotromboosipotilaille yleisesti annettavien lääkevalmisteiden kesken.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### *Raskaus*

Kliinistä tietoa raskauden aikaisesta altistumisesta klopidogreeli/asetyyylisalisyylihapo yhdistelmälle ei ole. Klopidogreeli/asetyyylisalisyylihapo yhdistelmää ei pidä käyttää kahden ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana, ellei raskaana olevan potilaan kliininen tilanne edellytä hoitoa klopidogreelilla ja ASAlla.

Koska tässä klopidogreeli/asetyyylisalisyylihapo yhdistelmässä on ASAA, sen käyttö on vasta-aiheista viimeisen raskauskolmanneksen aikana.

##### *Klopidogreeli:*

Koska kliinistä tietoa raskauden aikaisesta altistumisesta klopidogreelille ei ole, klopidogreelin käyttöä raskauden aikana ei suositella varovaisuussyistä.

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

##### *ASA:*

Pienet annokset (enintään 100 mg/vrk):

Kliinisten tutkimusten perusteella enintään 100 mg:n vuorokausiannokset vaikuttavat turvallisilta rajoitetussa, erityistä seuranta 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, erittyykö klopidogreeli ihmisen rintamaitoon. Eläinkokeissa on osoitettu, että klopidogreeli erittyy rintamaitoon. Pienen osan ASAsta tiedetään erittyvän ihmisen rintamaitoon. Rintaruokinta on lopetettava klopidogreeli/asetyylisalisyylihappo yhdistelmähoiton ajaksi.

#### *Hedelmällisyys*

Klopidogreeli/asetyylisalisyylihappo yhdistelmävalmistetta koskevaa hedelmällisyystietoa ei ole. Klopidogreelin on eläinkokeissa osoitettu muuttavan hedelmällisyyttä. Ei tiedetä, muuttaako ASA hedelmällisyyttä.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Klopidogreeli/asetyylisalisyylihappo yhdistelmävalmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### *Yhteenveto turvallisuusprofiilista*

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

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

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

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

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

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

#### *Haittavaikutusluettelo taulukossa*

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

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Yleinen</b>	<b>Melko harvinainen</b>	<b>Harvinainen</b>	<b>Hyvin harvinainen, tuntematon</b>
Veri ja imukudos		trombosytopenia, leukopenia, eosinofilia	neutropenia, mukaan lukien vaikea neutropenia	tromboottinen trombosytopeninen purppura (TTP) (ks. kohta 4.4), aplastinen anemia, pansytopenia, agranulosytoosi, vaikea trombosytopenia, hankittu hemofilia A, granulositytopenia, anemia
Immuunijärjestelmä				anafylaktinen sokki*, seerumitauti, anafylaktiset reaktiot, ristireaktiivinen lääkeaineyliherkkyys tienopyridiiniyryhmässä (kuten tiklopidiini, prasugreeli) (ks. kohta 4.4), ruoka-aineallergian oireiden paheneminen*

Elinjärjestelmä	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen, tuntematon
Aineenvaihdunta ja ravitseminen				hypoglykemia*, kihti* (ks. kohta 4.4)
Psyykkiset häiriöt				hallusinaatiot, sekavuus
Hermosto		kallonsisäiset verenvuodot (osa raportoitu kuolemaan johtaneina), päänsärky, tuntohäiriöt, heitehuimaus		makuuainin muutokset
Silmät		silmän verenvuoto (sidekalvo, silmän sisäinen, verkkokalvo)		
Kuulo ja tasapainoelin			kierto- huimaus	kuulon heikkeneminen* tai tinnitus*
Verisuonisto	verenpurkau- ma			vaikea verenvuoto, leikkaushaavan verenvuoto, vaskuliitti, hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välirikarsina	nenäveren- vuoto			hengitysteiden verenvuoto (veriyskä, keuhkojen verenvuoto), bronkospasmi, interstitiellinen pneumoniitti, pitkäaikaiseen käyttöön tai asetyylisalisyylihap-poyliherkkyysreaktioon liittyvä muu kuin sydänperäinen keuhkoturvotus*, eosinofiilinen pneumonia.

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

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 asetyylisilylihapon mahalaukkuun ja suoleen liittyviin reaktioihin saattaa liittyä verenvuotoa ja niitä saattaa ilmetä millä tahansa asetyylisilylihapon 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).
Maksa ja sappi				akuutti maksan vajaatoiminta, maksavaurio, pääasiassa hepatosellulaarinen*, hepatiitti, maksaentsyymiarvojen nousu*, poikkeavat arvot maksan toimintakokeissa

Elinjärjestelmä	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen, tuntematon
Iho ja ihonalainen kudos	mustelmat	ihottuma, kutina, ihon verenvuoto (purppura)		rakkulainen pemfigoidi (toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, erythema multiforme), angioedeema, lääkeaineen aiheuttama yliherkkysoireyhtymä, lääkeaineeseen liittyvä eosinofiilinen ihottuma systeemioireineen (DRESS), punoittava tai hilseilevä ihottuma, nokkosrokko, ihottuma,
Luusto, lihakset ja sidekudos				luuston ja lihasten verenvuodot (verta nivelissä), artriitti, nivelkiput, lihaskivut
Munuaiset ja virtsatie		verivirtsaisuus		akuutti munuaisten vajaatoiminta (etenkin potilailla, joilla on ennestään munuaisten vajaatoiminta, sydämen dekompenaatio, nefriittinen oireyhtymä tai samanaikainen diureettihoido)*, glomerulonefriitti, veren kreatiniinin nousu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	pistoskohdan verenvuoto			kuume
Tutkimukset		pitkittänyt verenvuotoaika, neutrofiilien määrän lasku, verihiutaleiden määrän lasku		

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

#### Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

#### **4.9 Yliannostus**

Klopidogreeli/asetyyilisalisyylihappo yhdistelmävalmisteen yliannostuksesta ei ole tietoja.

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, verihituleinfuusio 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. Salisyalaattien vaikutuksesta ilmenee myös metabolinen asidoosi. Lapset, imeväiset ja pikkulapset päätyvät usein hoitoon vasta myrkytyksen myöhäisessä vaiheessa, ja he ovat yleensä jo edenneet asidoosivaiheeseen.

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

Muuta kuin sydänperäistä keuhkoturvotusta voi ilmetä äkillisen tai pitkäkestoisen asetyylisalisyyliliipon 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: aggregaation estäjät lukuun ottamatta hepariinia, ATC-koodi: B01AC30

#### *Vaikutusmekanismi*

Klopidogreeli on aihiolääke, jonka yksi metaboliitti estää verihituleiden aggregaatiota. Klopidogreelin pitää metaboloitua CYP450-entsyymien välityksellä, jotta verihituleiden aggregaatiota estävä aktiivinen metaboliitti muodostuu. Tämä klopidogreelin aktiivinen metaboliitti estää selektiivisesti adenosiinidifosfaatin (ADP) sitoutumisen verihituleiden P2Y<sub>12</sub>-reseptoreihin ja tätä seuraavan ADP-välitteisen glykoproteiini GPIIb/IIIa-kompleksin aktivoitumisen, jolloin verihituleiden aggregaatio estyy. Pysyvästä sitoutumisesta johtuen vaikutus säilyy altistuneiden verihituleiden kohdalla elinkaaren loppuun (noin 7–10 vuorokautta) ja verihituleiden toiminta normalisoituu uusien verihituleiden muodostuessa. Myös muiden agonistien kuin ADP:n indusoima verihituleiden aggregaatio estyy, koska vapautuneen ADP:n aiheuttama verihituleiden 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 verihituleiden estoa.

#### *Farmakodynaamiset vaikutukset*

Toistuvasti annettu 75 mg:n vuorokausiannos klopidogreelia esti huomattavasti ADP:n aiheuttamaa verihituleiden aggregaatiota jo ensimmäisestä hoitopäivästä alkaen. Estovaikutus voimistui

vähitellen ja vakaa tila saavutettiin 3. ja 7. päivän välillä. Vakaassa tilassa 75 mg:n vuorokausiannoksen estovaikutus oli keskimäärin 40–60 %. Verihiutaleiden aggregaatio ja vuotoaika palautuivat asteittain lähtötasolle, yleensä 5 päivän kuluessa hoidon päättymisestä.

Asetyyliisalisyylihappon estää verihiutaleiden aggregaatiota estämällä pysyvästi prostaglandiinisynteesiin osallistuvan syklo-oksigenaasin toiminnan. Tällöin se estää tromboksaani A<sub>2</sub>:n muodostumisen. Tromboksaani A<sub>2</sub> aiheuttaa verihiutaleiden aggregaatiota ja verisuonten supistumista. Tämä estovaikutus kestää verihiutaleen koko elinajan.

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

#### *Kliininen teho ja turvallisuus*

Klopidogreelin ja ASAn yhdistelmän turvallisuutta ja tehokkuutta on arvioitu kolmessa kaksoissokkotutkimuksessa, joihin osallistui yli 61 900 potilasta: CURE-, CLARITY- ja COMMIT-tutkimuksissa verrattiin klopidogreelin ja ASAn yhdistelmää pelkkään ASAan, ja kumpaakin hoitoa käytettiin yhdessä muun 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 iskemian viittaavat oireet viimeksi alkoivat. Potilailla tuli olla joko uuteen iskemian sopivia EKG-muutoksia tai sydänentsyymiarvojen nousua tai I- tai T-troponiiniarvo ainakin kaksinkertainen normaalin ylärajaan nähden. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko klopidogreelia (300 mg:n kyllästysannos, jonka jälkeen 75 mg/vrk, N = 6 259) yhdessä ASAn kanssa (75–325 mg kerran vuorokaudessa) tai pelkkää ASAa (N = 6 303), (75–325 mg kerran vuorokaudessa) muiden asiaankuuluvien hoitojen kanssa. Potilaita hoidettiin enintään vuoden ajan. CURE-tutkimuksessa 823 (6,6 %) potilasta sai samanaikaista GPIIb/IIIa:n estäjälääkitystä. Hepariniä annettiin yli 90 %:lle potilaista, eikä samanaikainen hepariinihoito vaikuttanut merkittävästi suhteelliseen vuotofrekvenssiin klopidogreelin ja ASAn yhdistelmän sekä pelkän ASAn välillä.

Ensisijaisen päätetapahtuman (sydän- ja verisuonitautiperäinen kuolema, sydäninfarkti tai aivohalvaus) kokeneiden potilaiden määrä oli 582 (9,3 %) klopidogreelin ja ASAn yhdistelmähoitoa saaneiden ryhmässä ja 719 (11,4 %) ASAa saaneiden ryhmässä; suhteellinen riski pieneni 20 % (RRR) (95 % CI 10–28 %; p = 0,00009) klopidogreelin ja ASAn yhdistelmähoitoa saaneiden ryhmässä (17 %:n suhteellisen riskin pieneneminen konservatiivisesti hoidetuilla potilailla, 29 %:n, kun heille tehtiin pallolaajennus stenttauksen kera [PTCA] tai ilman sitä, ja 10 %:n silloin, kun heille tehtiin ohitusleikkaus [CABG]). Uudet sydän- ja 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 klopidogreelin ja ASAn yhdistelmähoitoa saaneissa ryhmässä kolmen kuukauden hoidon jälkeen, mutta verenvuotoriski säilyi (ks. kohta 4.4).

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

Toisen ensisijaisen päätetapahtuman (sydän- ja verisuonitautiperäinen kuolema, sydäninfarkti,

aivohalvaus tai refraktaarinen iskemia) kokeneiden potilaiden määrä oli 1 035 (16,5 %) klopidogreelin ja ASAn yhdistelmähoitoa saaneiden ryhmässä ja 1 187 (18,8 %) ASAA saaneiden ryhmässä; suhteellinen riski pieneni 14 % (95 % CI 6–21 %,  $p = 0,0005$ ) klopidogreelin ja ASAn yhdistelmähoitoa saaneissa ryhmässä. Tämä hyöty johtui lähinnä tilastollisesti merkitsevästä sydäninfarktin ilmaantuvuuden vähenemisestä (287 [4,6 %] klopidogreelin ja ASAn yhdistelmähoitoryhmässä ja 363 [5,8 %] ASA-ryhmässä). Muutosta ei nähty epästabiliin angina pectoriksen vuoksi tapahtuneiden uusien sairaalahoitojaksojen määrässä.

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

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

CLARITY-tutkimuksessa oli 3 491 potilasta, joiden sydäninfarktista johtuva ST-segmentin nousu oli tapahtunut 12 tunnin kuluessa, ja joille suunniteltiin trombolyyttistä hoitoa. Potilaat saivat klopidogreelia (300 mg:n kyllästysannos, jota seurasi 75 mg/vrk,  $n = 1 752$ ) ja ASAA tai pelkkää ASAA ( $n = 1 739$ ), (150–325 mg kyllästysannoksena, jota seurasi 75–162 mg/vrk), 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 varjoainekuvausta. Potilaiden, joille ei suoritettu varjoainekuvausta, ensisijainen päätetapahtuma oli kuolema tai uusi sydäninfarkti kahdeksanteen päivään tai kotiutukseen mennessä. Potilaista 19,7 % oli naisia ja 29,2 %  $\geq 65$ -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 saaneissa ryhmässä ja 21,7 % pelkkää ASA-hoitoa saaneissa 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.

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

### *Pediatriset potilaat*

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset klopido greeli/asetyyliisilyihappo yhdistelmävalmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien sepelvaltimoiden ateroskleroosin hoidossa (ks. kohdan 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Klopido greeli:

#### *Imeytyminen*

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

#### *Jakautuminen*

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

#### *Biotransformaatio*

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

Aktiivisen metaboliitin C<sub>max</sub> on klopido greelin yhden 300 mg:n kyllästysannoksen jälkeen kaksi kertaa niin suuri kuin neljän päivän jälkeen 75 mg:n ylläpitoannoksella. C<sub>max</sub> saavutetaan noin 30 - 60 minuutin kuluttua annoksesta.

#### *Eliminaatio*

Ihmiselle suun kautta annetusta <sup>14</sup>C-merkitystä klopido greelistä noin 50 % erittyi virtsaan ja noin 46 % ulosteeseen lääkkeen ottamista seuraavien 120 tunnin kuluessa. Suun kautta otetun 75 mg:n kerta-annoksen jälkeen klopido greelin 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- klopido greelin muodostukseen. Klopido greelin aktiivisen metaboliitin farmakokinetiikka ja trombosyyttienesto, kuten on mitattu *ex vivo* verihiutaleiden aggregaatiotutkimuksissa, eroaa CYP2C19:n genotyypin mukaan.

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

Ristikkäistutkimuksessa 40 terveelle vapaaehtoiselle, joista 10 kuului aina yhteen neljästä CYP2C19-metaboloijaryhmästä (ultranopea, vahva, keskivahva ja heikko), arvioitiin farmakokinetiikkaa ja verihitaleiden 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 verihitaleiden 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 verihitaleiden vaste laski siten, että IPAn (5 mikrom ADP) keskiarvo oli 24 % (24 tunnin jälkeen) ja 37 % (5 päivän jälkeen) verrattuna vahvasti metaboloivien IPA-arvoihin 39 % (24 tunnin jälkeen) ja 58 % (5 päivän jälkeen) ja keskivahvasti metaboloivien IPA-arvoihin 37 % (24 tunnin jälkeen) ja 60 % (5 päivän jälkeen). Kun heikosti metaboloivat saivat 600 mg/150 mg annostuksen, altistuminen aktiiviselle metaboliitille oli suurempi kuin 300 mg/75 mg annostuksella. Lisäksi IPA-arvo oli 32 % (24 tunnin jälkeen) ja 61 % (5 päivän jälkeen), mikä oli enemmän kuin 300 mg/75 mg annostusta saaneilla heikosti metaboloivilla ja vastasi muita CYP2C19-metaboloijaryhmiä, jotka saivat annostusta 300 mg/75 mg. Kliinisissä tutkimuksissa ei ole osoitettu tälle potilasryhmälle sopivaa annostusta.

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

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

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

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

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

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

#### 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 siedettävyyks oli hyvä kaikilla potilailla.

#### *Maksan vajaatoiminta*

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

#### *Rotu*

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

#### Asetyyლისისისილიჰიპო (ASA):

##### *Imeytyminen*

Klopidogreeli/asetyyლისისილიჰიპო yhdistelmävalmisteen sisältämä ASA hydrolysoituu imeytymisen jälkeen salisyylimhapoksi, ja salisyylimhapon 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 salisyylimhappometaboliitista suuri osa sitoutuu plasman proteiineihin, mutta sitoutuminen riippuu pitoisuudesta (epälineaarinen). Pienistä salisyylimhappopitoisuuksista (< 100 mikrogrammaa/ml) noin 90 % sitoutuu albumiiniin. Salisyylimhappo jakautuu laajalti kaikkiin elimistön kudoksiin ja nesteisiin, mm. keskushermostoon, rintamaitoon ja sikiön kudoksiin.

##### *Biotransformaatio ja eliminaatio*

Klopidogreeli/asetyyლისისილიჰიპო yhdistelmävalmisteen sisältämä ASA hydrolysoituu nopeasti plasmassa salisyylimhapoksi, jonka puoliintumisaika on 0,3–0,4 tuntia käytettäessä 75–100 mg:n ASA-annoksia. Salisyylimhappo konjugoituu pääasiassa maksassa, ja siitä muodostuu salisyylimhappoa, fenoliglukuronidia, asyyloglukuronidia ja useita vähempimerkityksisiä metaboliitteja. Klopidogreeli/asetyyლისისილიჰიპო yhdistelmävalmisteen sisältämän ASAn puoliintumisaika plasmassa on noin 2 tuntia. Salisyylimhapon metabolia on saturoituvaa, ja kokonaispuhdistuma pienenee suurempien seerumin pitoisuuksien yhteydessä, koska maksa pystyy muodostamaan vain rajallisesti sekä salisyylimhappoa että fenoliglukuronidia. Toksisen annoksen (10–20 g) ottamisen jälkeen puoliintumisaika plasmassa voi pidentyä yli 20 tuntiin. Suuria ASA-annoksia käytettäessä salisyylimhapon 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 salisyylimhapon munuaispuhdistuma suurenee alle 5 %:sta yli 80 %:iin. Hoitoannoksia käytettäessä noin 10 % erittyy virtsaan salisyylimhappona, 75 % salisyylimhappona, 10 % salisyylimhapon fenoliglukuronidina ja 5 % asyyloglukuronidina.

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.

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

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

Eläinkokeissa prostaglandiinisynteesin estäjän käytön on osoitettu lisäävän 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**

#### Tabletin ydin:

Laktoosimonohydraatti,  
mikrokiteinen selluloosa,  
hydroksiopropyyliselluloosa 100cP,  
krospovidoni (tyyppi A),  
steariinihappo,  
kroskarmelloosinatrium,  
hydrattu kasviöljy (tyyppi I),  
natriumlauryylisulfaatti.

#### Päällyste:

Hypromelloosi 15 cP,  
polydekstroosi,  
titaanidioksidi (E 171),  
talkki,  
maltodekstriini,  
keskipitkäketjuiset triglyseridit,  
keltainen rautaoksidi (E 172),  
karmiini (E 120),  
punainen rautaoksidi (E 172).

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto-aika**

18 kuukautta.

Tablettipurkin ensimmäisen avaamisen jälkeen: 30 vrk.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Läpipainopakkaukset: Al+kuivatusaine/Al. Pakkauskoot: 10, 14, 28, 30, 50, 90 ja 100 kalvopäällysteistä tablettia.

Valkoiset HDPE:stä valmistetut tablettipurkit, joissa vihreät, polypropyleenistä (PP) valmistetut lapsiturvalliset ja kuivausainetta sisältävät korkit. Pakkauskooko: 30 kalvopäällysteistä tablettia.

Valkoiset HDPE:stä valmistetut monikerrospurkit, joissa vihreät, polypropyleenistä (PP) valmistetut lapsiturvalliset ja kuivausainetta sisältävät korkit. Pakkauskooko: 30 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Teva Pharma B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Alankomaat

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

EU/1/14/942/006-014

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

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



**LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- 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(T) VALMISTAJA(T)**

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoite osoitteet

Merckle GmbH  
Ludwig-Merckle-Strasse 3  
D-89143 Blaubeuren-Weiler  
Saksa

Pliva Croatia Ltd  
Prilaz baruna Filipovica 25  
10 000 Zagreb  
Kroatia

TEVA Czech Industries s.r.o.  
Ostravská 29, č.p. 305, Opava - Komárov, -  
747 70,  
Tšekki

TEVA UK Limited  
BRAMPTON ROAD  
HAMPDEN PARK  
EASTBOURNE,  
EAST SUSSEX, BN22 9AG,  
Iso-Britannia

Teva Operations Poland Sp. z o.o.  
ul. Mogilska 80.  
31-546, Krakow  
Puola

Teva Pharma B.V.  
Swensweg 5  
NL-2031 GA Haarlem  
Alankomaat

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company  
Pallagi út 13  
HU-4042 Debrecen  
Unkari

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

## **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 LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

• **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

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

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskinhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

**LIITE III**

**MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

**A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUS läpipainopakkauksille**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

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

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää klopidogreelivetysulfaattia vastaten 75 mg klopidogreelia ja 75 mg asetyyliisalisyylihappoa.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosia. Katso lisätietoa pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kalvopäällysteiset tabletit.

14 kalvopäällysteistä tablettia  
28 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**

Käyt. viim.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle.

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Teva Pharma B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Alankomaat

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/14/942/001-003

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/75 mg

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

**LÄPIPAINOLEVYT**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Clpidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/75 mg kalvopäällysteiset tabletit  
klopidogreeli/asetyylisalisyylihappo

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Teva Pharma B.V.

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa



**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUS tablettipurkeille**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

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

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää klopidogreelivetysulfaattia vastaten 75 mg klopidogreelia ja 75 mg asetyyliisalisyylihappoa.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosia. Katso lisätietoa pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kalvopäällysteiset tabletit.

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**

Käyt. viim.

Käytettävä 30 päivän kuluessa avaamisesta.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle.

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Teva Pharma B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Alankomaat

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/14/942/004-005

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/75 mg

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**TABLETTIPURKIN ETIKETTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/75 mg kalvopäällysteiset tabletit  
klopidogreeli/asetyyლისისყილიჰაპო

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää klopidogreelivetysulfaattia vastaten 75 mg klopidogreelia ja 75 mg asetyyლისისყილიჰაპო.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosia. Katso lisätietoa pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kalvopäällysteiset tabletit.

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

Käytettävä 30 päivän kuluessa avaamisesta.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle.

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

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/14/942/004-005

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUS läpipainopakkauksille**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/100 mg kalvopäällysteiset tabletit  
klopidogreeli/asetyyliisalisyylihappo

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää klopidogreelivetysulfaattia vastaten 75 mg klopidogreelia ja 100 mg asetyyliisalisyylihappoa.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosia. Katso lisätietoa pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kalvopäällysteiset tabletit.

10 kalvopäällysteistä tablettia  
14 kalvopäällysteistä tablettia  
28 kalvopäällysteistä tablettia  
30 kalvopäällysteistä tablettia  
50 kalvopäällysteistä tablettia  
90 kalvopäällysteistä tablettia  
100 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**

Käyt. viim.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle.

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Teva Pharma B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Alankomaat

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/14/942/006-012

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/100 mg

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

**LÄPIPAINOLEVYT**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Clpidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/100 mg kalvopäällysteiset tabletit  
klopidogreeli/asetyylisalisyylihappo

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Teva Pharma B.V.

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUS** tablettipurkeille

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/100 mg kalvopäällysteiset tabletit  
klopidogreeli/asetyyლისისილიჰპო

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää klopidogreelivetysulfaattia vastaten 75 mg klopidogreelia ja 75 mg asetyyლისისილიჰპო.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosia. Katso lisätietoa pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kalvopäällysteiset tabletit.

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**

Käyt. viim.

Käytettävä 30 päivän kuluessa avaamisesta.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**



Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle.

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Teva Pharma B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Alankomaat

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/14/942/013-014

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/100 mg

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**TABLETTIPURKIN ETIKETTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/100 mg kalvopäällysteiset tabletit  
klopidogreeli/asetyyლისალისილიჰაპო

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää klopidogreelivetysulfaattia vastaten 75 mg klopidogreelia ja 100 mg asetyyლისალისილიჰაპო.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosia. Katso lisätietoa pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kalvopäällysteiset tabletit.

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

Käytettävä 30 päivän kuluessa avaamisesta.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle.

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

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/14/942/013-014

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

**B. PAKKAUSSELOSTE**

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

## Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

### Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/75 mg kalvopäällysteiset tabletit klopidogreeli/asetyyliisalisyylihappo

**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, vaikka kokemiasi haittavaikutuksia ei olisikaan mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

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

#### **1. Mitä Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva on ja mihin sitä käytetään**

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

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

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

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva -valmistetta**

**Älä käytä Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva -valmistetta**

- Jos olet allerginen klopidogreelille, asetyyliisalisyylihapolle (ASAlle) tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- Jos olet allerginen muille ns. ei-steroidisille tulehduskipulääkkeille (NSAID-lääkkeille), joita käytetään yleensä lihasten tai nivelten kipu- ja/tai tulehdustilojen hoitoon.
- Jos sinulla esiintyy astmaa, nenän vuotamista (nuhaa) ja nenäpolyyppeja (nenässä esiintyvä kasvannainen).

- Jos sinulla on aktiivinen verenvuoto, kuten mahahaava tai aivoverenvuoto.
- Jos sinulla on vaikea maksasairaus.
- Jos sinulla on vaikea munuaissairaus.
- Jos olet raskaana ja olet viimeisellä raskauskolmanneksella.

### Varoitukset ja varotoimet

Jos jokin alla mainituista tilanteista koskee sinua, mainitse asiasta lääkärillesi ennen Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva -valmisteen käytön aloittamista:

- Jos olet riskialtis verenvuodolle, kuten seuraavissa tapauksissa:
  - sinulla on sairaus, johon voi liittyä sisäisen verenvuodon riski (kuten mahahaava)
  - sinulla on verisairaus, joka altistaa sinut sisäisille verenvuodoille (jonkin kudoksen, sisäelimen tai nivelen sisäinen verenvuoto)
  - olet äskettäin saanut vakavan vamman
  - olet äskettäin ollut leikkauksessa (koskee myös hammasleikkausta)
  - olet menossa leikkaukseen (koskee myös hammasleikkausta) seuraavien seitsemän päivän aikana.
- Jos sinulla on ollut verihyytymä aivovaltimossa (iskeeminen aivohalvaus) viimeksi kuluneiden seitsemän päivän aikana.
- Jos sinulla on munuais- tai maksasairaus.
- Jos sinulla on ollut astma tai allergisia reaktioita esim. olet reagoanut mille tahansa sairautesi hoitoon käytetylle lääkkeelle.
- Jos sinulla on kihti.

### Kun käytät Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva -valmistettä:

- 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 (tromboottinen trombosytopeeninen purppura, TTP), johon liittyy kuumetta ja ihonalaisia mustelmia, jotka voivat ilmaantua pieninä punaisina nuppineulanpiston näköisinä pisteinä, ja johon voi liittyä selittämätöntä voimakasta väsymystä, sekavuutta, ihon tai silmien keltaisuutta (keltaisuus) (ks. kohta 4 ”Mahdolliset haittavaikutukset”).
- Jos saat haavan tai loukkaannut verenvuodon tyrehtyminen voi kestää tavallista pidempään. Tämä liittyy lääkkeesi vaikutustapaan, sillä se estää veren hyytymistä. Jos haava tai vamma on pieni, esim. pieni viiltohaava tai parranajon yhteydessä syntynyt haava, ei yleensä ole syytä huoleen. Jos olet kuitenkin huolissasi verenvuodosta, **ota viipymättä yhteys lääkäriisi** (ks. kohta 4. ”Mahdolliset haittavaikutukset”).
- Lääkäri voi antaa sinulle lähetteen verikokeisiin.

### Lapset ja nuoret

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

### Muut lääkevalmisteet ja Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat joutua käyttämään muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt. Jotkin muut lääkkeet voivat vaikuttaa Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva -valmisteen käyttöön tai päinvastoin.

On erityisen tärkeää, että ilmoitat lääkärillesi, jos käytät

- 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
- omepratsolia, esomepratsolia tai simetidiiniä, lääkkeitä, joilla hoidetaan vatsavaivoja
- metotreksaattia, jota käytetään vaikean nivelsairauden (nivelreuman) tai ihosairauden (psoriaasi) hoitoon
- probenesidia, bentsbromaronia tai sulfiinipyratsonia, jotka ovat kihtilääkkeitä
- flukonatsolia, vorikonatsolia, siprofloksasiinia tai kloramfenikolia, jotka ovat bakteeri- ja sieni-infektiolääkkeitä
- fluoksetiinia, fluvoksamiinia tai moklobemidia, jotka ovat masennuksen hoitoon käytettäviä lääkkeitä
- karbamatsepiinia tai okskarbatsepiinia, jotka ovat tiettyjen epilepsiatyyppien hoitoon käytettäviä lääkkeitä
- tiklopidiinia, joka on toinen antitromboottinen lääkeaine.

Muut klopidogreelihoitot **on lopettava** Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva -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 Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva -valmistetta viimeisen raskauskolmanneksen aikana.

Tämän valmisteen käyttöä ensimmäisen ja toisen raskauskolmanneksen aikana ei suositella.

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

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

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

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva -valmisteen ei pitäisi vaikuttaa ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn.

### **Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva sisältää laktoosia**

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

## **3. Miten Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva -valmistetta käytetään**

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

Suosittelun annos on yksi Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva -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 Clopidogrel/Acetylsalicylic

acid Teva -valmistetta. Jos sinulla on ollut sydänkohtaus, sitä pitäisi määrätä vähintään 4 viikon ajaksi. Joka tapauksessa valmistetta käytetään lääkärin määräämän ajan.

**Jos otat enemmän Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva -valmistetta kuin sinun pitäisi**  
**Ota heti yhteys lääkäriisi tai mene lähimmän sairaalan ensiapupoliklinikalle** verenvuotoriskin vuoksi.

**Jos unohtat ottaa Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva -valmistetta**

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

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

**Jos lopetat Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva -valmisteen käytön**

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

Jos lääkäri on määrännyt sinut keskeyttämään hoidon tilapäisesti, kysy lääkäriltä, milloin sinun pitää aloittaa hoito uudelleen.

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.

**Yleisin Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva -valmisteen käytön yhteydessä havaittu**

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

**Jos sinulla ilmenee pitkittynyttä verenvuotoa Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva -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 haittavaikutuksia ovat:**

**Yleiset haittavaikutukset (esiintyy enintään 1 käyttäjällä 10:stä):**

- ripuli
- vatsakipu



- ruuansulatushäiriöt tai närästys.

#### **Melko harvinaiset hättavaikutukset (esiintyy enintään 1 käyttäjällä 100:sta):**

- päänsärky
- mahahaava
- oksentelu
- pahoinvointi
- ummetus
- ilmavaivat vatsassa ja suolistossa
- ihottumat
- kutina
- heitehuimaus
- kihelmöinnin ja puutumisen tunne.

#### **Harvinaiset hättavaikutukset (esiintyy enintään 1 käyttäjällä 1 000:sta):**

- kiertohuimaus.

#### **Hyvin harvinaiset hättavaikutukset (esiintyy enintään 1 käyttäjällä 10 000:sta):**

- keltaisuus
- polttelun tunne mahassa ja/tai ruokatorvessa
- 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
- pienten verisuonten tulehdus.

#### **Hättavaikutukset, joiden yleisyys on tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin):**

- maha-suolikanavan haavauman puhkeaminen
- korvien soiminen
- kuulon heikkeneminen
- äkilliset hengenvaaralliset allergiset reaktiot
- munuaissairaus
- pieni verensokeripitoisuus
- kihti (tauti, jossa esiintyy virtsahappokiteiden aiheuttamaa nivelkipua ja nivelten turpoamista)
- ruoka-aineallergioiden paheneminen.

Lisäksi lääkärisi voi todeta muutoksia veri- ja virtsakokeissasi.

#### **Hättavaikutuksista ilmoittaminen**

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

lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## 5. Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva -valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle.

Käytettävä 30 päivän kuluessa purkin ensimmäisestä avaamisesta.

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

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

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva sisältää

- Vaikuttavat aineet ovat klopidogreeli ja asetyyliisalisyylihappo.
  - Yksi tabletti sisältää klopidogreelivetysulfaattia vastaten 75 mg klopidogreelia ja 75 mg asetyyliisalisyylihappoa.
- Muut aineet ovat:
  - *Tabletin ydin:* laktoosimonohydraatti, mikrokiteinen selluloosa, hydroksiopropyyliselluloosa 100 cP, krospondoni (tyyppi A), steariinihappo, kroskarmelloosinatrium, hydrattu kasviöljy (tyyppi I) ja natriumlauryylisulfaatti.
  - *Tabletin päällyste:* hypromelloosi, polydekstroosi, titaanidioksidi (E 171), kinoliinikeltainen alumiinilakka (E 104), talkki, maltodekstriini, keskipitkäketjuiset triglyseridit ja keltainen rautaoksidi (E 172).

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/75 mg kalvopäällysteinen tabletti on keltainen, kapselinmuotoinen ja kalvopäällysteinen tabletti. Tabletti on 14,0 mm pitkä ja 6,8 mm leveä.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva -valmistetta on saatavana läpipainopakkauksissa, joissa on 14, 28 ja 30 kalvopäällysteistä tablettia tai tablettipurkeissa, joissa on 30 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### Myyntiluvan haltija ja valmistaja

*Myyntiluvan haltija:*

Teva Pharma B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Alankomaat

*Valmistajat:*

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company  
Pallagi út 13  
4042 Debrecen

Unkari

TEVA UK Ltd  
Brampton Road  
Hampden Park  
Eastbourne  
East Sussex, BN22 9AG  
Iso-Britannia

Teva Pharma B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Alankomaat

Teva Czech Industries s.r.o.  
Ostravska 29, c.p. 305  
74770 Opava-Komarov  
Tsekki

Teva Operations Poland Sp. z.o.o.  
ul. Mogilska 80  
31-546 Krakow  
Puola

Merckle GmbH  
Ludwig-Merckle-Straße 3  
89143 Blaubeuren  
Saksa

Pliva Croatia Ltd  
Prilaz baruna Filipovica 25  
10 000 Zagreb  
Kroatia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

**België/Belgique/Belgien**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

**Lietuva**

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

**България**

Тева Фармасютикълс България ЕООД  
Тел: +359 2 489 95 82

**Luxembourg/Luxemburg**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

**Česká republika**

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  
Tel: +420 251 007 111

**Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt  
Tel.: +36 1 288 64 00

**Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44 98 55 11

**Malta**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +353 51 321740

**Deutschland**

Teva GmbH  
Tel: +49 731 402 08

**Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 800 0228 400

**Eesti**

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech Eesti filiaal  
Tel: +372 661 0801

**Ελλάδα**

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

**España**

Teva Pharma S.L.U.  
Tél: +34 91 387 32 80

**France**

Teva Santé  
Tél: +33 1 55 91 7800

**Hrvatska**

Pliva Hrvatska d.o.o  
Tel: + 385 1 37 20 000

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +353 51 321 740

**Ísland**

ratiopharm Oy  
Sími: +358 20 180 5900

**Italia**

Teva Italia S.r.l.  
Tel: +39 028 917 981

**Κύπρος**

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

**Latvija**

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā  
Tel: +371 67 323 666

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 6677 55 90

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs GmbH  
Tel: +43 1 97007 0

**Polska**

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

**Portugal**

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda  
Tel: +351 21 476 75 50

**România**

Teva Pharmaceuticals S.R.L.  
Tel: +4021 230 6524

**Slovenija**

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

**Slovenska republika**

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

**Suomi/Finland**

ratiopharm Oy  
Puh/Tel: +358 20 180 5900

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42 12 11 00

**United Kingdom**

Teva UK Limited  
Tel: +44 1977 628 500

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {kuukausi VVVV}**

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

## Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

### Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/100 mg kalvopäällysteiset tabletit klopidogreeli/asetyyilisalisyylihappo

**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, vaikka kokemiasi haittavaikutuksia ei olisikaan mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

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

#### **1. Mitä Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva on ja mihin sitä käytetään**

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

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

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

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva -valmistetta**

**Älä käytä Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva -valmistetta**

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

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

### Varoitukset ja varotoimet

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

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva -valmisteen käytön aloittamista:

- Jos olet riskialtis verenvuodolle, kuten seuraavissa tapauksissa:
  - sinulla on sairaus, johon voi liittyä sisäisen verenvuodon riski (kuten mahahaava)
  - sinulla on verisairaus, joka altistaa sinut sisäisille verenvuodoille (jonkin kudoksen, sisäelimen tai nivelen sisäinen verenvuoto)
  - olet äskettäin saanut vakavan vamman
  - olet äskettäin ollut leikkauksessa (koskee myös hammasleikkausta)
  - olet menossa leikkaukseen (koskee myös hammasleikkausta) seuraavien seitsemän päivän aikana.
- Jos sinulla on ollut verihyytymä aivovaltimossa (iskeeminen aivohalvaus) viimeksi kuluneiden seitsemän päivän aikana.
- Jos sinulla on munuais- tai maksasairaus.
- Jos sinulla on ollut astma tai allergisia reaktioita esim. olet reagoanut mille tahansa sairautesi hoitoon käytetyille lääkkeille.
- Jos sinulla on kihti.

### Kun käytät Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva -valmistetta:

- Kerro lääkärillesi,
  - jos sinulle suunnitellaan leikkausta (myös hammasleikkaukset)
  - jos sinulla on maha- tai vatsakipua tai maha- tai suoлиstoverenvuotoa (punaiset tai mustat ulosteet).
- **Kerro lääkärillesi välittömästi** myös, jos sinulle ilmaantuu sairaustila (tromboottinen trombosytopeeninen purppura, TTP), johon liittyy kuumetta ja ihonalaisia mustelmia, jotka voivat ilmaantua pieninä punaisina nuppineulanpiston näköisinä pisteinä, ja johon voi liittyä selittämätöntä voimakasta väsymystä, sekavuutta, ihon tai silmien keltaisuutta (keltaisuus) (ks. kohta 4 ”Mahdolliset haittavaikutukset”).
- Jos saat haavan tai loukkaannut, verenvuodon tyrehtyminen voi kestää tavallista pidempään. Tämä liittyy lääkkeesi vaikutustapaan, sillä se estää veren hyytymistä. 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.

### Lapset ja nuoret

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva -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 Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva

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

Jotkin muut lääkkeet voivat vaikuttaa Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva -valmisteen käyttöön tai päinvastoin.

On erityisen tärkeää, että ilmoitat lääkärillesi, jos käytät

- 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
- omepratsolia, esomepratsolia tai simetidiiniä, lääkkeitä, joilla hoidetaan vatsavaivoja

- metotreksaattia, jota käytetään vaikean nivelsairauden (nivelreuman) tai ihosairauden (psoriaasi) hoitoon
- probenesidia, bentsbromaronia tai sulfiinipyratsonia, jotka ovat kihtilääkkeitä
- flukonatsolia, vorikonatsolia, siprofloksasiinia tai kloramfenikolia, jotka ovat bakteeri- ja sieni-infektiolääkkeitä
- fluoksetiinia, fluvoksamiinia tai moklobemidia, jotka ovat masennuksen hoitoon käytettäviä lääkkeitä
- karbamatsepiinia tai okskarbatsepiinia, jotka ovat tiettyjen epilepsiatyyppien hoitoon käytettäviä lääkkeitä
- tiklopidiinia, joka on toinen antitromboottinen lääkeaine.

Muut klopidogreelihoitot **on lopettava** Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva -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 Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva -valmistetta viimeisen raskauskolmanneksen aikana.

Tämän valmisteen käyttöä ensimmäisen ja toisen raskauskolmanneksen aikana ei suositella.

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

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

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

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva -valmisteen ei pitäisi vaikuttaa ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn.

### **Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva sisältää laktoosia**

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

## **3. Miten Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva -valmistetta käytetään**

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

Suositteltu annos on yksi Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva -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 Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva -valmistetta. Jos sinulla on ollut sydänkohtaus, sitä pitäisi määrätä vähintään 4 viikon ajaksi. Joka tapauksessa valmistetta käytetään lääkärin määräämän ajan.

**Jos otat enemmän Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva -valmistetta kuin sinun pitäisi**  
**Ota heti yhteys lääkäriisi tai mene lähimmän sairaalan ensiapupoliklinikalle** verenvuotoriskin vuoksi.

**Jos unohtat ottaa Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva -valmistetta**

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

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

**Jos lopetat Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva -valmisteen käytön**

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

Jos lääkäri on määrännyt sinut keskeyttämään hoidon tilapäisesti, kysy lääkäriltä, milloin sinun pitää aloittaa hoito uudelleen.

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.

**Yleisin Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva -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, keuhkoissa ja nivelissä on ilmoitettu harvoin.

**Jos sinulla ilmenee pitkittynyttä verenvuotoa Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva -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 haittavaikutuksia ovat:**

**Yleiset haittavaikutukset (esiintyy enintään 1 käyttäjällä 10:stä):**

- ripuli
- vatsakipu
- ruuansulatushäiriöt tai närästys.



### **Melko harvinaiset haettavaikutukset (esiintyy enintään 1 käyttäjällä 100:sta):**

- päänsärky
- mahahaava
- oksentelu
- pahoinvointi
- ummetus
- ilmavaivat vatsassa ja suolistossa
- ihottumat
- kutina
- heitehuimaus
- kihelmöinnin ja puutumisen tunne.

### **Harvinaiset haettavaikutukset (esiintyy enintään 1 käyttäjällä 1 000:sta):**

- kiertohuimaus.

### **Hyvin harvinaiset haettavaikutukset (esiintyy enintään 1 käyttäjällä 10 000:sta):**

- keltaisuus
- polttelun tunne mahassa ja/tai ruokatorvessa
- 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
- pienten verisuonten tulehdus.

### **Haettavaikutukset, joiden yleisyys on tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin):**

- maha-suolikanavan haavauman puhkeaminen
- korvien soiminen
- kuulon heikkeneminen
- äkilliset hengenvaaralliset allergiset reaktiot
- munuaissairaus
- pieni verensokeripitoisuus
- kihti (tauti, jossa esiintyy virtsahappokiteiden aiheuttamaa nivelkipua ja nivelten turpoamista)
- ruoka-aineallergioiden paheneminen.

Lisäksi lääkärisi voi todeta muutoksia veri- ja virtsakokeissasi.

### **Haettavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haettavaikutuksia, kerro niistä lääkäriille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haettavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haettavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haettavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## 5. Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva -valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle.

Käytettävä 30 päivän kuluessa purkin ensimmäisestä avaamisesta.

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

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

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva sisältää

- Vaikuttavat aineet ovat klopidogreeli ja asetyylisalisyylihappo.
  - Yksi tabletti sisältää klopidogreelivetysulfaattia vastaten 75 mg klopidogreelia ja 100 mg asetyylisalisyylihappoa.
- Muut aineet ovat:
  - *Tabletin ydin:* laktoosimonohydraatti, mikrokiteinen selluloosa, hydroksiopropyyliselluloosa 100 cP, krospondoni (tyyppi A), steariinihappo, kroskarmelloosinatrium, hydrattu kasviöljy (tyyppi D) ja natriumlauryylisulfaatti.
  - *Tabletin päällyste:* hypromelloosi, polydekstroosi, titaanidioksidi (E 171), talkki, maltodekstriini, keskipitkäketjuiset triglyseridit, keltainen rautaoksidi (E 172), karmiini (E 120), punainen rautaoksidi (E 172).

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/100 mg kalvopäällysteinen tabletti on vaaleanpunainen tai pinkki, kapselinmuotoinen ja kalvopäällysteinen tabletti. Tabletti on 14,0 mm pitkä ja 6,8 mm leveä.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva -valmistetta on saatavana läpipainopakkausissa, joissa on 10, 14, 28, 30, 50, 90 ja 100 kalvopäällysteistä tablettia tai tablettipurkeissa, joissa on 30 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### Myyntiluvan haltija ja valmistaja

*Myyntiluvan haltija:*

Teva Pharma B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Alankomaat

*Valmistajat:*

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company

Pallagi út 13

4042 Debrecen

Unkari

TEVA UK Ltd  
Brampton Road  
Hampden Park  
Eastbourne  
East Sussex, BN22 9AG  
Iso-Britannia

Teva Pharma B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Alankomaat

Teva Czech Industries s.r.o.  
Ostravska 29, c.p. 305  
74770 Opava-Komarov  
Tsekki

Teva Operations Poland Sp. z.o.o.  
ul. Mogilska 80  
31-546 Krakow  
Puola

Merckle GmbH  
Ludwig-Merckle-Straße 3  
89143 Blaubeuren  
Saksa

Pliva Croatia Ltd  
Prilaz baruna Filipovica 25  
10 000 Zagreb  
Kroatia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

**België/Belgique/Belgien**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

**Lietuva**

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

**България**

Тева Фармасютикълс България ЕООД  
Тел: +359 2 489 95 82

**Luxembourg/Luxemburg**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

**Česká republika**

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  
Tel: +420 251 007 111

**Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt  
Tel.: +36 1 288 64 00

**Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44 98 55 11

**Malta**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +353 51 321740

**Deutschland**

Teva GmbH  
Tel: +49 731 402 08

**Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 800 0228 400

**Eesti**

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech Eesti

**Norge**

Teva Norway AS

filiiaal  
Tel: +372 661 0801

Tlf: +47 6677 55 90

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs GmbH  
Tel: +43 1 97007 0

**España**

Teva Pharma S.L.U.  
Tél: +34 91 387 32 80

**Polska**

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

**France**

Teva Santé  
Tél: +33 1 55 91 7800

**Portugal**

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda  
Tel: +351 21 476 75 50

**Hrvatska**

Pliva Hrvatska d.o.o  
Tel: + 385 1 37 20 000

**România**

Teva Pharmaceuticals S.R.L  
Tel: +4021 230 6524

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +353 51 321 740

**Slovenija**

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

**Ísland**

ratiopharm Oy  
Sími: +358 20 180 5900

**Slovenská republika**

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

**Italia**

Teva Italia S.r.l.  
Tel: +39 028 917 981

**Suomi/Finland**

ratiopharm Oy  
Puh/Tel: +358 20 180 5900

**Κύπρος**

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

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42 12 11 00

**Latvija**

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā  
Tel: +371 67 323 666

**United Kingdom**

Teva UK Limited  
Tel: +44 1977 628 500

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {kuukausi VVVV}**

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