

ILISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

Ravimil on müügiluba lõppenud

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/75 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga tablett sisaldab 75 mg klopidogreeli (vesiniksulfaadina) ja 75 mg atsetüülsalitsüülhapet (ASH).

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 102,6 mg laktoosi (laktoosmonohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Kollased, kapslikujulised õhukese polümeerikattega tabletid. Tablettide pikkus on 14,0 mm ja laius 6,8 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva on näidustatud ateroskleroosiliste juhtumite ennetamiseks täiskasvanud patsientidel, kes juba võtavad nii klopidogreeli kui atsetüülsalitsüülhapet (ASH).

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva on fikseeritud annusega kombinatsioonravim ravi jätkamiseks:

- ST-segmendi elevatsioonita ägeda koronaarsündroomi (ebastabiilne stenokardia või Q-sakita müokardiinfarkt) korral, sealhulgas patsiendid, kellele paigaldatakse veresoonte võrkтору (stent) perkutaanse koronaarse interventsiooni käigus
- ST-segmendi elevatsiooniga ägeda müokardi infarkti korral farmakoteraapiat saavatel patsientidel, kellele on näidustatud trombolüütiline ravi

Täiendav informatsioon vt lõik 5.1.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

- Täiskasvanud ja eakad

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva't tuleb manustada ühekordse ööpäevase annusena 75 mg/75 mg. Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva't kasutatakse pärast ravi alustamist eraldi manustatavate klopidogreeli ja ASH-ga.

- *ST-segmendi elevatsioonita ägeda koronaarsündroomiga patsientidel* (ebastabiilse stenokardia või Q-sakita müokardiinfarkt). Ravi optimaalne kestus on formaalselt kindlaks tegemata. Kliiniliste uuringute andmed toetavad kasutamist kuni 12 kuud ja maksimaalset efekti täheldati 3. kuul (vt lõik 5.1). Klopidogreeli/atsetüülsalitsüülhappe kombinatsiooni kasutamise katkestamisel võib patsiendile olla kasulik jätkata ühe trombotsüütide agregatsioonivastase ravimiga.
- *ST-segmendi elevatsiooniga äge müokardi infarkt*. Ravi peab alustama nii ruttu kui võimalik pärast sümptomite teket ning jätkama vähemalt 4 nädalat. Klopidogreeli ja ASH kombinatsioonravist saadavat kasu üle neljanädalase kasutamise korral ei ole antud näidustusel uuritud (vt lõik 5.1). Klopidogreeli/atsetüülsalitsüülhappe kombinatsiooni kasutamise

katkestamisel võib patsiendile olla kasulik jätkata ühe trombotsüütide agregatsioonivastase ravimiga.

Kui annus jääb vahele:

- ja tavapärasest plaanilisest manustamisajast on möödunud vähem kui 12 tundi, peab patsient võtma annuse otsekohe ja järgmise annuse tavapärasel plaanilisel ajal;
- ja möödunud on üle 12 tunni, peab patsient võtma järgmise annuse tavapärasel plaanilisel ajal ja ei tohi annust kahekordistada.

- **Lapsed**

Klopidogreeli/atsetüülsalitsüülhappe ohutus ja efektiivsus lastel ja alla 18 aasta vanustel noorukitel ei ole tõestatud. Klopidogreeli/atsetüülsalitsüülhappe kombinatsioon ei ole soovitatav selles populatsioonis.

- **Neerukahjustus**

Klopidogreeli/atsetüülsalitsüülhappe kombinatsiooni ei tohi kasutada raske neerukahjustusega patsientidel (vt lõik 4.3). Kerge ja mõõduka neerukahjustusega patsientide ravikogemus on piiratud (vt lõik 4.4). Seetõttu peab nendel patsientidel kasutama klopidogreeli/atsetüülsalitsüülhappe kombinatsiooni ettevaatlikult.

- **Maksakahjustus**

Klopidogreeli/atsetüülsalitsüülhappe kombinatsiooni ei tohi kasutada raske maksakahjustusega patsientidel (vt lõik 4.3). Ravikogemus on piiratud mõõduka maksa haigusega patsientidel, kellel võib olla veritsuskalduvus (vt lõik 4.4). Seetõttu peab nendel patsientidel kasutama klopidogreeli/atsetüülsalitsüülhappe kombinatsiooni ettevaatlikult.

Manustamisviis

Suukaudne.

Manustada võib koos toiduga või ilma.

4.3 Vastunäidustused

Ravimi kummagi toimeaine tõttu on Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva vastunäidustatud järgnevatel juhtudel:

- Ülitundlikkus toimeainete või lõikudes 2 või 6.1 loetletud mistahes abiainetes suhtes.
- Raske maksakahjustus.
- Äge patoloogiline verejooks, nt peptilisest haavandist või koljusisene verejooks.

ASH sisalduse tõttu on selle kasutamine lisaks vastunäidustatud:

- Ülitundlikkuse korral mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVA) vastu ning astmat, riniiti ja ninapolüüpe hõlmava sündroomi korral. Olemasoleva mastotsütoosiga patsientidel, kellel atsetüülsalitsüülhappe kasutamine võib põhjustada raskekujulisi ülitundlikkusreaktsioone (sh vereringe šokk õhetuse, hüpotensiooni, tahhükardia ja oksendamisega).
- Raske neerukahjustuse korral.
- Raseduse kolmandal trimestril (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Verejooks ja hematoloogilised häired

Veritsusohu ja hematoloogiliste kõrvaltoimete riski tõttu tuleb vererakkude arvu määrata ja/või kõiki muid vajalikke analüüse kaaluda otsekohe, kui ravi ajal ilmnevad mingidki veritsusele viitavad kliinilised sümptomid (vt lõik 4.8). Kahte trombotsüütide agregatsiooni pärssivat ainet sisaldava klopidogreeli/atsetüülsalitsüülhappe kombinatsiooni manustamisel tuleb olla ettevaatlik patsientide puhul, kellel võib olla suurem verejooksu oht traumade, operatsioonide või muude patoloogiliste seisundite tõttu, ja patsientide puhul, keda ravitakse teiste MSPVA-dega, k.a Cox-2 inhibiitoritega, hepariiniga, glükoproteiin IIb/IIIa inhibiitoritega, selektiivsete serotoniini tagasihaarde inhibiitoritega (SSRI) või trombolüütikumidega. Kõiki verejooksule viitavaid sümptomeid patsientidel tuleb väga

hoolikalt jälgida, kaasa arvatud varjatud verejooksud, eriti esimeste ravinädalate jooksul ja/või pärast invasiivset kardiaalset protseduuri või kirurgiat. Klopidoogreeli/atsetüülsalitsüülhappe kombinatsiooni samaaegset kasutamist suukaudsete antikoagulantidega ei soovitata, sest see võib suurendada veritsuse intensiivsust (vt lõik 4.5).

Patsiendid peavad teavitama arsti ja hambaarsti sellest, et nad võtavad klopidoogreeli/atsetüülsalitsüülhappe kombinatsiooni, enne mistahes planeeritud kirurgilist vahelesegamist ning enne mistahes uue ravimi võtmist. Plaaniilise kirurgilise ravi planeerimisel tuleb üle vaadata trombotsüütide agregatsioonivastase kaksikravi vajadus ja kaaluda ühe toimeainega ravimi kasutamist. Kui patsiendid peavad ajutiselt katkestama trombotsüütide agregatsioonivastase ravi, tuleb klopidoogreeli/atsetüülsalitsüülhappe kombinatsiooni manustamine lõpetada 7 päeva enne operatsiooni.

Klopidoogreeli/atsetüülsalitsüülhappe kombinatsioon pikendab veritsusaega ja seda tuleb kasutada ettevaatlikult patsientidel, kellel on veritsusele kalduvad kahjustused (eriti seedetrakti- ja silmasisesed).

Patsiente tuleb samuti teavitada, et verejooksu peatumine võtab tavalisest enam aega klopidoogreeli/atsetüülsalitsüülhappe kombinatsiooni võtmise ajal ning vajadusest informeerida arsti mistahes ebatavalisest (koht või kestus) verejooksust.

Trombootiline trombotsütopeeniline purpur (TTP)

Väga harva on teatatud trombootilise trombotsütopeenilise purpuri (TTP) tekkest pärast klopidoogreeli manustamist, mõnikord pärast lühiajalist kasutamist. Seda iseloomustab trombotsütopeenia ja mikroangiopaatiline hemolüütiline aneemia koos neuroloogiliste nähtude, neerufunktsiooni häirete või palavikuga. TTP on potentsiaalselt fataalne seisund, mis vajab kohest ravi, k.a plasmaferees.

Omandatud hemofiilia

Klopidoogreeli kasutamise järgselt on teatatud omandatud hemofiiliast. Aktiiveeritud osalise tromboplastiini aja (ingl *activated Partial Thromboplastin Time - aPTT*) tõendatud pikenemise üksikjuhtudel kas koos veritsemisega või ilma tuleb kaaluda omandatud hemofiiliat. Omandatud hemofiilia kinnitatud diagnoosiga patsientide ravi peavad korraldama ja neid ravima erialaspetsialistid ning ravi klopidoogreeliga tuleb lõpetada.

Hiljutine transitoorne isheemiahoog või insult

Transitoorse isheemiahoog või insuldiga patsientidel, kellel on kõrgenenud risk isheemia taastekkeks, on täheldatud suurte verejooksude esinemissageduse tõusu ASH ja klopidoogreeli kombinatsiooniravi korral. Seetõttu peab mittekliinilises olukorras, kus kombinatsioon on osutunud kasulikuks, alustama ravi ettevaatlikult.

Tsütokroom P4502C19 (CYP2C19)

Farmakogeneetika: puuduliku CYP2C19 metaboliseerimisvõimega patsientidel moodustub klopidoogreeli soovitatava annuse korral vähem klopidoogreeli aktiivset metaboliiti ning toime trombotsüütidele on nõrgem. On olemas diagnostilised proovid patsiendi CYP2C19 genotüübi määramiseks.

Klopidoogreel metaboliseeritakse aktiivseks metaboliidiks osaliselt CYP2C19 vahendusel, mistõttu selle ensüümi aktiivsust pärssivad ravimid eeldatavalt vähendavad klopidoogreeli aktiivse metaboliidi taset. Selle koostoime kliiniline tähtsus ei ole teada. Ettevaatusabinõuna tuleb vältida CYP2C19 tugevalt või mõõdukalt pärssivate ravimite samaaegset kasutamist (vt lõik 4.5 CYP2C19 inhibiitorite nimekiri, vt ka lõik 5.2).

Tienopüridiinide vaheline ristreaktiivsus

Patsientidel tuleb uurida varasemat ülitundlikkust tienopüridiinide (nt klopidoogreel, tiklopidiin, prasugreel) suhtes, kuna on teatatud tienopüridiinide vahelisest ristreaktiivsusest (vt lõik 4.8). Tienopüridiinid võivad tekitada kergeid kuni raskeid allergilisi reaktsioone nagu lööve, angioödeem või hematoloogilisi ristreaktsioone nagu trombotsütopeenia ja neutropeenia. Patsientidel, kellel on varasemalt esinenud allergilisi reaktsioone ja/või hematoloogilisi reaktsioone ühe tienopüridiini suhtes, võib olla suurenenud risk sama või muu reaktsiooni tekkeks teiste tienopüridiinide suhtes.

Patsiente, kellel on varasemalt esinenud ülitundlikkus tienopüridiinide suhtes, on soovitatav hoolikalt jälgida ülitundlikkuse suhtes.

ASH sisalduse tõttu on vajalik ettevaatus:

- varasema astma või allergilise häirega patsientidel, sest neil on suurem risk ülitundlikkusreaktsioonide tekkeks;
- podagra patsientidel, sest ASH väiksed annused suurendavad uraatide kontsentratsiooni;
- alla 18 aasta vanustel lastel on võimalik seos ASH ja Reye' sündroomi tekke vahel. Reye' sündroom on väga harva esinev haigus, mis võib lõppeda surmaga.

Seedetrakt

Klopidogreeli/atsetüülsalitsüülhappe kombinatsiooni tuleb kasutada ettevaatlikult patsientidel, kellel on varasemalt olnud peptiline haavand, gastroduodenaalne verejooks või seedetrakti ülaosa vähesed sümptomid, mille põhjuseks võib olla maohaavand, mis võib viia maoverejooksuni. Võivad tekkida seedetrakti kõrvaltoimed, k.a maovalu, kõrvetised, iiveldus, oksendamine ja gastrointestinaalne verejooks. Seedetrakti ülaosa vähene sümptomaatika, nt düspepsia on sage ja võib ilmneda millal iganes ravi ajal. Arstid peavad säilitama valvsuse seedetrakti haavandi ja verejooksu ilmingute suhtes isegi seedetrakti sümptomite puudumisel. Patsiente tuleb teavitada seedetrakti kõrvaltoimete ilmingutest ja sümptomitest ning sellest, mida teha, kui need tekivad. (Vt lõik 4.8).

Abiained

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, laktaasipuudulikkuse või glükoosi-galaktoosi imendumishäirega patsiendid ei tohi seda ravimit võtta.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Suukaudsed antikoagulandid

Klopidogreeli/atsetüülsalitsüülhappe kombinatsiooni samaaegset kasutamist suukaudsete antikoagulantidega ei soovitata, sest see võib suurendada veritsuse intensiivsust (vt lõik 4.4). Ehkki klopidogreel, manustatuna annuses 75 mg ööpäevas, ei mõjutanud S-varfariini farmakokineetikat või INR-i (*international normalised ratio*) pikaajalist varfariinravi saavatel patsientidel, suurendab klopidogreeli ja varfariini koosmanustamine veritsusohu kummagi ravimi sõltumatu toime tõttu hemostaasile.

Glükoproteiin IIb/IIIa inhibiitorid

Klopidogreeli/atsetüülsalitsüülhappe kombinatsiooni manustamisel tuleb olla ettevaatlik patsientide puhul keda samaaegselt ravitakse glükoproteiin IIb/IIIa inhibiitoritega (vt. lõik 4.4).

Hepariin

Kliinilises uuringus tervete vabatahtlikega ei kaasnenud klopidogreeliga vajadust hepariini annuse muutmiseks ega muutunud hepariini toime koagulatsioonile. Hepariini samaaegne manustamine ei avaldanud mõju klopidogreeli poolt esile kutsutud trombotsüütide agregatsiooni pärssimisele. Võimalik on klopidogreeli/atsetüülsalitsüülhappe kombinatsiooni ja hepariini vaheline farmakodünaamiline koostoime, mis suurendab verejooksu riski. Seetõttu tuleb nende samaaegsel kasutamisel olla ettevaatlik (vt lõik 4.4).

Trombolüütikumid

Klopidogreeli, fibriin-spetsiifiliste või mittespetsiifiliste trombolüütiliste ravimite ja hepariinide samaaegse manustamise ohutust hinnati ägeda müokardiinfarktiga patsientidel. Kliiniliselt oluliste veritsuste esinemissagedus oli sarnane sellele, mida täheldati trombolüütiliste ravimite ja hepariini manustamisel koos ASH-ga (vt lõik 4.8). Klopidogreeli/atsetüülsalitsüülhappe kombinatsiooni ja teiste trombolüütiliste ainete samaaegse manustamise ohutust ei ole vormikohaselt kindlaks tehtud ja sel puhul peab olema ettevaatlik (vt lõik 4.4).

MSPVA-d

Tervetel vabatahtlikel läbi viidud kliinilises uuringus suurendas klopidogreeli ja naprokseeni samaaegne manustamine varjatud verekaotust seedetraktist. Seetõttu ei ole MSPVA-de, k.a Cox-2 inhibiitorite samaaegne kasutamine soovitatav (vt lõik 4.4).

Eksperimentaalsed andmed viitavad, et samaaegse manustamise korral võib ibuprofeen pärssida ASH väikeste annuste toimet trombotsüütide agregatsioonile. Nende andmete piiratus ja ebaselgus *ex vivo* andmete kohaldatavuse kohta kliinilisele olukorrale tähendab siiski, et kindlaid järeldusi ibuprofeeni regulaarse kasutamise kohta ei saa teha ning ibuprofeeni juhusliku kasutuse mõju on tõenäoliselt kliiniliselt mitteoluline (vt lõik 5.1).

SSRI-d

SSRI-d kahjustavad trombotsüütide aktiveerumist ja suurendavad verejooksu tekkeohtu, mistõttu tuleb olla ettevaatlik SSRI ja klopidogreeli samaaegsel manustamisel.

Muu samaaegne ravi klopidogreeliga

Klopidogreel metaboliseeritakse aktiivseks metaboliidiks osaliselt CYP2C19 vahendusel, mistõttu selle ensüümi aktiivsust pärssivad ravimid eeldatavalt vähendavad klopidogreeli aktiivse metaboliidi taset. Selle koostoime kliiniline tähtsus ei ole teada. Ettevaatusabinõuna tuleb vältida CYP2C19 tugevalt või mõõdukalt pärssivate ravimite samaaegset kasutamist (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

CYP2C19 pärssivate ravimite hulka kuuluvad omeprasool ja esomeprasool, flukoksamiin, fluoksatiin, moklobemiid, vorikonasool, flukonasool, tiklopidiin, tsiprofloksatsiin, tsimetidiin, karbamasepiin, okskarbasepiin ja klooramfenikool.

Prootonpumba inhibiitorid (PPI)

Omeprasool, manustatuna annuses 80 mg üks kord ööpäevas klopidogreeliga samal ajal või 12-tunnise vahega, vähendas aktiivse metaboliidi süsteemset saadavust 45% võrra (küllastusannuse korral) ja 40% võrra (säilitusraviannuse korral). Trombotsüütide agregatsiooni pärssimine langes sellega seoses 39% (küllastusannus) ja 21% (säilitusraviannus). Esomeprasoolil on eeldatavalt samasugune koostoime klopidogreeliga.

Jälgimisuuringutes ja kliinilistes uuringutes on saadud vasturääkivaid andmeid selle farmakokineetilise (FK)/farmakodünaamilise (FD) koostoime kliinilise tähtsuse kohta seoses suuremate kardiovaskulaarsete juhtudega. Ettevaatusabinõuna tuleb vältida omeprasooli või esomeprasooli samaaegset kasutamist (vt lõik 4.4).

Pantoprasooli ja lansoprasooliga on täheldatud väiksemat langust aktiivse metaboliidi süsteemses saadavuses.

Samaaegse ravi korral pantoprasooliga annuses 80 mg ööpäevas oli aktiivse metaboliidi kontsentratsioon vereplasmas 20% madalam (küllastusannus) ja 14% madalam (säilitusraviannus). Sellega seoses vähenes trombotsüütide agregatsiooni pärssimine vastavalt 15% ja 11%. Need tulemused näitavad, et klopidogreeli võib manustada koos pantoprasooliga.

Puuduvad tõendid selle kohta, et teised ravimid, mis vähendavad maohappe produktsiooni, nt H2 blokaatorid (välja arvatud tsimetidiin, mis on CYP2C19 inhibiitor) või antatsiidid mõjutaksid klopidogreeli trombotsüütide agregatsioonivastast aktiivsust.

Muud ravimid: Klopidogreeli ja teiste ravimitega on tehtud mitmeid kliinilisi uuringuid võimalike farmakodünaamiliste ja farmakokineetiliste koostoimete avastamiseks. Ühtegi kliiniliselt olulist farmakodünaamilist koostoimet ei täheldatud klopidogreeli samaaegsel manustamisel atenolooli, nifedipiini või mõlema - atenolooli ja nifedipiiniga. Fenobarbitaali ega östrogeenide samaaegne manustamine ei mõjutanud oluliselt klopidogreeli farmakodünaamilist aktiivsust.

Klopidogreeli samaaegne manustamine ei mõjutanud digoksiini ega teofüllini farmakokineetikat. Antatsiidid ei mõjutanud klopidogreeli imendumise ulatust.

CAPRIE uuringu tulemused näitavad, et CYP2C19 vahendusel metaboliseeruvaid fenütoiini ja tolbutamiidi võib ohutult manustada koos klopidogreeliga.

Muu samaaegne ravi ASH-ga

Kirjeldatud on koostoimeid järgnevate ravimitega:

Kusihappe eritumist soodustavad ained (bensbromaroon, probenetsiid, sulfiinpüraasoon)

Vajalik on ettevaatus, sest ASH võib pärssida kusihappe eritumist soodustava aine toimet konkureeriva eliminatsiooni tõttu kusihappega.

Metotreksaat

ASH sisalduse tõttu peab metotreksaadi annuseid üle 20 mg/nädalas kasutama koos klopidogreeli/atsetüülsalitsüülhappe kombinatsiooniga ettevaatlikult, sest see võib pärssida metotreksaadi eemaldamist neerude kaudu, mis võib viia luuüdi toksilisuse tekkeni.

Teised koostoimed ASH-ga

Teatatud on koostoimetest ASH suuremate (põletikuvastaste) annuste ja järgnevate ravimite vahel: angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitorid, atsetasolamiid, antikonyulsandid (fenütoiin ja valprohape), beeta-adrenoblokaatorid, diureetikumid ja suukaudsed suhkurtõve ravimid.

Muud koostoimed klopidogreeli ja ASH-ga

Kliinilistes uuringutes osalenud enam kui 30000 patsiendile manustati klopidogreeli koos ASH-ga säilitusannuses 325 mg või alla selle ning samaaegselt mitmesuguseid teisi ravimeid, k.a diureetikumid, beeta-adrenoblokaatorid, AKE inhibiitorid, kaltsiumikanali blokaatorid, kolesterooli taset langetavad ained, pärgartereid laiendavad ravimid, antidiabeetilised ravimid (k.a insuliin), antiepileptilised ravimid, hormoonasendusravi ja GPIIb/IIIa antagonistid, mis ei põhjustanud kliiniliselt olulisi koostoimeid.

Lisaks ülalkirjeldatud spetsiifilistele koostoimetele ei ole klopidogreeli/atsetüülsalitsüülhappe kombinatsiooni ja mõnede teiste aterotrombootiliste naigustega patsientidele tavapäraselt manustatavate ravimite koostoimeid uuritud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Klopidogreeli/atsetüülsalitsüülhappe kombinatsiooni kasutamise kohta raseduse ajal puuduvad kliinilised andmed. Klopidogreeli/atsetüülsalitsüülhappe kombinatsiooni ei tohi kasutada raseduse esimese kahe trimestri ajal, välja arvatud juhul, kui naise kliiniline seisund nõuab ravi klopidogreel/ASH-ga.

ASH tõttu on klopidogreeli/atsetüülsalitsüülhappe kombinatsioon vastunäidustatud raseduse kolmanda trimestri ajal.

Klopidogreel:

Kuna klopidogreeli kasutamise kohta raseduse ajal puuduvad kliinilised andmed, ei soovitata klopidogreeli ettevaatuse mõttes raseduse ajal kasutada.

Loomuuringutes ei ilmnunud klopidogreeli kasutamisel tõendeid raseduse, embrüonaalse/loote arengu, poegimise ja postnataalse arengu kahjustuste kohta. (vt lõik 5.3).

ASH:

Väikesed annused (kuni 100 mg/ööpäevas):

Kliinilised uuringud viitavad, et sünnitusabis piiratult kasutatavad annused kuni 100 mg/ööpäevas, mis nõuavad erijälgimist, on ohutud.

Annused 100...500 mg/ööpäevas:

Kliiniline kogemus annustega üle 100 mg/ööpäevas kuni 500 mg/ööpäevas on piiratud. Seetõttu kehtivad annustele 500 mg/ööpäevas ja üle selle antud alljärgnevad soovitusel ka sellele annustevahemikule.

Annused 500 mg/ööpäevas ja üle selle:

Prostaglandiinide sünteesi pärssimine võib kahjulikult mõjutada rasedust ja/või embrüo/loote arengut. Epidemioloogiliste uuringute andmed näitavad suurenenud riski raseduse katkemise, südame vääraarengute ja gastroskiisi tekkeks pärast prostaglandiinide sünteesi inhibiitorite kasutamist raseduse varajases staadiumis. Kardiovaskulaarse vääraarengu absoluutne risk suurenes tasemelt alla 1% tasemele ligikaudu 1,5%. Usutavasti tõuseb risk koos annuse ja ravi kestusega. Loomadel on prostaglandiinide sünteesi inhibiitori manustamise tulemuseks reproduktiivtoksilisus (vt lõik 5.3). Kuni amenorröa 24-nda nädalani (raseduse 5. kuu) ei tohi manustada atsetüülsalitsüülhapet, väljaarvatud juhul, kui see on hädavajalik. Atsetüülsalitsüülhappe kasutamisel rasestuda üritavatel naistel või amenorröa 24-nda nädalani (raseduse 5. kuu) peab annus olema võimalikult väike ja ravi kestus võimalikult lühike.

Alates raseduse kuuendast kuust võivad kõik prostaglandiinide sünteesi inhibiitorid põhjustada:

- lootel:
 - kardiopulmonaalset toksilisust (koos *ductus arteriosus*'e enneaegse sulgumise ja pulmonaalse hüpertensiooniga),
 - neerude düsfunktsiooni, mis võib progresseeruda neerupuudulikkuseks koos oligohüdroamnioniga
- emal ja vastsündinul, raseduse lõpus:
 - veritsusaja võimalikku pikenedamist, agregatsioonivastast toimet, mis võib avalduda isegi väga väikeste annuste korral,
 - emaka kontraktsioonide pärssimist, mistõttu sünnitus hilineb või pikeneb.

Imetamine

Ei ole teada, kas klopidogreel eritub inimese rinnapiima. Loomkatsed on näidanud, et klopidogreel eritub rinnapiima. Teadaolevalt eritub ASH inimese rinnapiima. Ravi ajaks klopidogreeli/atsetüülsalitsüülhappe kombinatsiooniga tuleb imetamine katkestada.

Fertiilsus

Fertiilsusandmed klopidogreeli/atsetüülsalitsüülhappe kombinatsiooni kohta puuduvad. Klopidogreel ei kahjustanud fertiilsust loomkatsetes. Ei ole teada, kas ASH kahjustab fertiilsust.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Klopidogreeli/atsetüülsalitsüülhappe kombinatsioon ei oma või omab ebaolulist toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Klopidogreeli ohutust on uuritud enam kui 42000 patsiendil, kes osalesid kliinilistes uuringutes, sealhulgas klopidogreeli ja ASH-ga ravitud 30000 patsienti ning üle 9000 patsiendi, keda raviti 1 aasta või kauem. Alljärgnevalt käsitletakse neljas kliinilises uuringus - CAPRIE (uuring, milles võrreldi klopidogreeli ASH-ga), CURE, CLARITY ja COMMIT uuringutes (uuringud, milles võrreldi klopidogreel + ASH-d ainult ASH-ga) - täheldatud kliiniliselt olulisi kõrvaltoimeid. Kokkuvõtvalt oli CAPRIE uuringus klopidogreel annuses 75 mg/ööpäevas võrreldav ASH-ga annuses 325 mg/ööpäevas, sõltumata vanusest, soost ja rassist. Lisaks kliiniliste uuringute kogemusele on kõrvaltoimetest teatatud spontaanselt.

Veritsus on kõige sagedasem kõrvaltoime nii kliinilistes uuringutes kui ka turuletulekujärgse kogemuse põhjal, mil sellest on teatatud enamasti esimesel ravikuul.

CAPRIE uuringus oli veritsuse üldine esinemissagedus 9,3% nii klopidooreeliga kui ka ASH-ga ravitud patsientidel. Tõsiste juhtude esinemissagedus oli klopidooreeli ja ASH korral sarnane.

CURE uuringu klopidooreel + ASH rühma patsientidel, kes lõpetasid ravi rohkem kui viis päeva enne operatsiooni, ei olnud 7 päeva jooksul pärast koronaaršunteerimist suuri verejookse rohkem. Patsientidel, kes jätkasid ravi viie operatsioonini jäänud päeva jooksul, oli juhtude esinemissagedus klopidooreel + ASH grupis 9,6% ja ainult ASH grupis 6,3%.

CLARITY uuringus suurenes veritsuste üldine esinemissagedus klopidooreel + ASH grupis, võrreldes ainult ASH-d võtnute grupiga. Suurte verejooksude esinemissagedus oli kummaski grupis samaväärne. Sama täheldati lähteomaduste ning fibrinolüütilise või hepariinravi alusel määratletud patsientide alagruppides.

COMMIT uuringus oli mittetserebraalsete ja tserebraalsete suurte verejooksude üldine esinemissagedus madal ning samaväärne mõlemas grupis.

Kõrvaltoimete tabel

Alljärgnevas tabelis on esitatud kõrvaltoimed kliinilistest uuringutest ja kõrvaltoime teadetest klopidooreeli monoterapias, ASH monoterapias* või klopidooreeli ja ASH kombinatsioonravi kohta. Nende esinemissagedus on defineeritud järgmiselt: sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10000$) või teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas organsüsteemi klassis on kõrvaltoimed toodud tõsise vähenemise järjekorras.

Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv, teadmata
Vere ja lümfisüsteemi häired		Trombotsütopeenia, leukopeenia, eosinofiilia	Neutropeenia, sh raske neutropeenia	Trombootiline trombotsütopeeniline purpur (TTP), (vt lõik 4.4), aplastiline aneemia, pantsütopeenia, agranulotsütoos, raske trombotsütopeenia, granulotsütopeenia, aneemia, omandatud A hemofiilia
Immuunsüsteemi häired				Anafülaktiline šokk*, seerumtõbi, anafülaktoidsed reaktsioonid, toiduallergia allergiliste sümptomite süvenemine*, ravimi ristreaktiivne ülitundlikkus tienopüridiinide vahel (nt tiklopidiin, prasugreel) (vt lõik 4.4)*
Ainevahetus- ja toitumishäired				Hüopoglükeemia*, podagra* (vt lõik 4.4)
Psühhiaatrilised häired				Hallutsinatsioonid, segasus
Närvisüsteemi häired		Intrakraniaalne verejooks (mõnel juhul lõppes surmaga), peavalu,		Maitsehäired

Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv, teadmata
		paresteesia, pearinglus		
Silma kahjustused		Veritsus silmast (konjunktivaalne, silma, reetina)		
Kõrva ja labürindi kahjustused			Vertiigo	Kuulmise kadu* või tinnitus*
Vaskulaarsed häired	Hematoom			Tõsine hemorraagia, operatsioonihaava veritsus, vaskuliit, hüpotensioon
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Epistaksis			Veritsus hingamisteedes (hemoptüüs, kopsuverejooks), bronhospasm, interstitsiaalne pneumoniit, mittekardiogeenne kopsuturse korduval kasutamisel ja atsetüülsalitsüülhappest tingitud ülitundlikkusreaktsiooni taustal*, eosinofiilne pneumoonia
Seedetrakti häired	Seedetrakti verejooks, diarröa, kõhuvalu, düspepsia	Maohaavand ja duodenaalhaavand, gastriit, oksendamise, iiveldus, kõhukinnisus, meteorism	Retroperitoneaalne verejooks	Seedetrakti ja retroperitoneaalne verejooks fataalse lõpuga, pankreatiit, mao-kaksteistsõrmiku haavand/perforatsioon*, koliit (sh haavandiline või lümfotsütaarne koliit), seedetrakti ülaosa sümptomid* nt gastralgia (vt lõik 4.4), stomatiit. Seedetrakti ülaosa häired (ösofagiit, söögitoru haavandid, mulgustumine, erosiivne gastriit, erosiivne duodeniit, mao-kaksteistsõrmiku haavand/perforatsioon)*; seedetrakti alaosa häired (peensoole [tühi- ja niudesool] ja jämesoole [jämesool ja pärasool] haavandid, koliit ja soole

Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv, teadmata
				mulgustumine)*, seedetrakti ülaosa sümptomid* nt gastralgia (vt lõik 4.4); need ASH'st tingitud seedetrakti reaktsioonid võivad olla seotud verejooksuga või mitte ning võivad esineda atsetüülsalitsüülhappemistahes annusega ja hoiatavate sümptomitega patsientidel või ilma või varasemate seedetrakti tõsiste juhtudega või ilma*, koliit (sh haavandiline või lümfotsütaarne koliit)
Maksa ja sapiteede häired				Äge maksapuudulikkus, maksakahjustus, peamiselt hepatotsellulaarne*, hepatiit, maksaensüümide taseme tõus*, normist erinevad maksafunktsiooni näitajad
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Verevalumid	Lööve, sügelemine, naha veritsemine (purpura)		Bulloosne dermatiit (toksiline epidermise nekrolüüs, Stevensi-Johnsoni sündroom, multiformne erüteem), angioödem, ravimist tingitud ülitundlikkussündroom, ravimist tingitud lööve koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (ingl DRESS), eritematoosne või ekfoliatiivne lööve, urtikaaria, ekseem, lame lihhen
Lihaskoe, sidekoe ja luu kahjustused				Lihaskoe veritsus (hemartroos), artriit, artralgia, müalgia
Neerude ja kuseteede häired		Hematuuria		Äge neerukahjustus (eriti olemasoleva neerukahjustusega, südame decompensatsiooniga,

Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv, teadmata
				nefriitilise sündroomiga patsientidel või samaaegse ravi korral diureetikumidega)*, glomerulonefriit, kreatiniini tõus veres
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Süstekohta veritsus			Palavik
Uuringud		Veritsusaja pikenemine, neutrofiilide arvu langus, trombotsüütide arvu langus		

* Kirjanduses avaldatud teave ASH kohta, esinemissagedus „teadmata“.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Klopidogreeli/atsetüülsalitsüülhappe kombinatsiooniga üleannustamise kohta puuduvad andmed.

Klopidogreel: Üleannustamine klopidogreeli manustamisel võib viia veritsusaja pikenemisele ja järgnevale veritsustüsistustele. Veritsuse täheldamisel tuleb kaaluda asjakohast ravi. Klopidogreeli farmakoloogilise toime antidooti ei tunta. Kui on tarvilik pikenenud veritsusaja kohene korrigeerimine, võib trombotsüütide infusioon avaldada klopidogreelile vastupidist toimet.

ASH: Mõõduka intoksikatsiooniga on seotud järgnevad sümptomid: pearinglus, peavalu, tinnitus, segasus ja seedetrakti sümptomid (iiveldus, oksendamine ja maovalu).

Raske intoksikatsiooni korral tekivad happe-leelistasakaalu tõsised häired. Algne hüperventilatsioon põhjustab respiratoorse alkaloosi. Supressiivse mõju tulemusel hingamiskeskusele tekib järgnevalt respiratoorne atsidoos. Metaboolset atsidoosi põhjustavad ka salitsülaadid. Et lapsi, imikuid ja väikelapsi näha sageli alles intoksikatsiooni hilisstaadiumis, on nad tavaliselt juba jõudnud atsidoosi faasi.

Tekkida võivad ka järgnevad sümptomid: hüpertermia ja higistamine, dehüdratsioon, rahutus, krampid, hallutsinatsioonid ja hüpoglükeemia. Närvisüsteemi pidurdamine võib viia koomani, kardiovaskulaarse kollapsi ja hingamise seiskumiseni. Atsetüülsalitsüülhappe surmav annus on 25...30 g. Salitsülaadi kontsentratsioon vereplasmas üle 300 mg/l (1,67 mmol/l) viitab intoksikatsioonile.

Mittekardiogeenne kopsuturse võib esineda atsetüülsalitsüülhappe ägeda ja korduva üleannustamise korral (vt lõik 4.8).

Toksilise annuse sissevõtmisel on vajalik hospitaliseerimine. Mõõduka intoksikatsiooni korral võib esile kutsuda oksendamist; ebaõnnestumise korral on näidustatud maoloputus. Seejärel manustatakse aktiivsütt (absorbent) ja naatriumsulfaati (laksatiiv). Näidustatud on uriini leelistamine (250 mmol

naatriumbikarbonaati 3 tunni vältel) jälgides uriini pH-d. Tõsise intoksikatsiooni eelistatud ravimeetodiks on hemodialüüs. Teisi intoksikatsiooninähte ravitakse sümptomaatiliselt.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorid, v.a hepariin, ATC-kood: B01AC30.

Toimemehhanism

Klopidogreel on eelravim, mille üks metaboliit on trombotsüütide agregatsiooni inhibiitor. Klopidogreel peab metaboliseeruma CYP450 ensüümide vahendusel, et moodustuks aktiivne metaboliit, mis pärsib trombotsüütide agregatsiooni. Klopidogreeli aktiivne metaboliit pärsib valikuliselt adenosiidifosfaadi (ADP) seondumist selle P2Y₁₂ retseptoriga trombotsüütidele koos järgneva ADP-vahendatud glükoproteiin GPIIb/IIIa kompleksi aktivatsiooniga, pärsides sel teel trombotsüütide agregatsiooni. Tingituna pöördumatust seondumisest on mõjutatud trombotsüüdid kahjustatud oma elutsükli lõpuni (ligikaudu 7...10 päeva) ja trombotsüütide normaalne funktsioon taastub kiirusega, mis vastab trombotsüütide taastekkele. Pärsitakse ka teiste agonistide poolt esile kutsutud trombotsüütide agregatsiooni, blokeerides trombotsüütide aktivatsiooni võimendamist vabanenud ADP poolt.

Kuna aktiivne metaboliit moodustub CYP450 ensüümide vahendusel, millest mõned on polümorfseid või pärsitakse teiste ravimite poolt, ei pärsita trombotsüütide agregatsiooni kõigil patsientidel piisavalt.

Farmakodünaamilised toimed

Klopidogreeli korduv manustamine annuses 75 mg ööpäevas kutsus esile ADP-vahendatud trombotsüütide agregatsiooni olulise pärssimise esimesest päevast alates; toime suurenes progresseeruvalt ja jõudis tasakaalufaasi 3. ja 7. päeva vahel. Tasakaalufaasis oli annusega 75 mg ööpäevas täheldatud keskmine pärssimise ulatus vahemikus 40% kuni 60%. Trombotsüütide agregatsiooni ja veritsusaja normaalsed väärtused taastusid üldiselt 5 päeva jooksul peale ravi katkestamist.

Atsetüülsalitsüülhape pärsib trombotsüütide agregatsiooni prostaglandiin-tsüklooksügenaasi pöördumatu pärssimise teel, takistades seeläbi tromboksaan A₂ moodustumist, mis on trombotsüütide agregatsiooni ja vasokonstriktiooni indutseerija. See toime kestab trombotsüüdi elutsükli vältel.

Eksperimentaalsed andmed viitavad, et samaaegselt manustatud ibuprofeen võib pärssida madalaannuselise atsetüülsalitsüülhappe mõju trombotsüütide agregatsioonile. Ühes uuringus täheldati ASH vähenenud mõju tromboksaani moodustumisele ning trombotsüütide agregatsioonile pärast ibuprofeeni ühekordset manustamist annuses 400 mg ajavahemikus kuni 8 tundi enne või 30 minutit pärast kolmeselt vabaneva atsetüülsalitsüülhappe annust 81 mg. Nende andmete piiratus ja ebaselgus *ex vivo* andmete kohaldatavuse kohta kliinilisele olukorrale tähendab siiski, et kindlaid järeldusi ibuprofeeni regulaarse kasutamise kohta ei saa teha ning ibuprofeeni juhusliku kasutuse mõju on tõenäoliselt kliiniliselt mitteoluline.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Klopidogreel + ASH ohutust ja efektiivsust on hinnatud kolmes topeltpimeetodil teostatud uuringus, milles osales üle 61900 patsiendi: CURE, CLARITY ja COMMIT uuringud, milles võrreldi klopidogreel + ASH-d ainult ASH-ga, mõlemad kombineeritult muu standardraviga.

CURE uuringusse kaasati 12562 ST-segmendi elevatsioonita ägeda koronaarsündroomiga patsienti (ebastabiilne stenokardia või Q-sakita müokardiinfarkt), kellel viimase valuhoo algusest rindkeres või isheemiale viitavate sümptomite tekkest oli möödunud kuni 24 tundi. Nõutav oli, et patsientidel olid uuele isheemiale viitavad EKG muutused või kardiaalsete ensüümide aktiivsuse tõus või troponiin I või T väärtuse tõus vähemalt kaks korda üle normväärtuse. Patsiendid randomiseeriti saama ravi

klopidogreeliga (300 mg küllastusannusena, millele järgnes 75 mg/ööpäevas, N=6259) pluss ASH (75...325 mg üks kord ööpäevas) või ainult ASH-ga (N=6303, 75...325 mg üks kord ööpäevas) lisaks standardravile. Patsiente raviti kuni üks aasta. CURE uuringus said 823 (6,6%) patsienti samaaegselt raviks ka GPIIb/IIIa retseptorite antagonistide. Hepariini manustati rohkem kui 90% patsientidest ning kaasuv ravi hepariiniga ei mõjutanud märkimisväärselt veritsuste suhtarvu klopidogreel + ASH ja ainult ASH vahel.

Esmase tulemusnäitajani (surm kardiovaskulaarsel (KV) põhjusel, müokardiinfarkt (MI) või insult) jõudnud patsientide arv oli klopidogreel + ASH rühmas 582 (9,3%) ja ASH rühmas 719 (11,4%), mis tähendab suhtelise riski vähenemist (RRR) 20% (95% CI 10...28%; p=0,00009) klopidogreel + ASH rühmas [suhtelise riski vähenemine oli konservatiivset ravi saanud patsientidel 17%, patsientidel, kellel teostati perkutaanne transluminaalne koronaarangioplastika (PTCA) koos stendiga või ilma, 29% ja koronaararteri šunteerimise (CABG) korral 10%]. Uued kardiovaskulaarsed haigusjuhtumid (esmane tulemusnäitaja) hoiti ära suhtelise riski vähenemisega 22% (CI:8,6; 33,4) uuringu ajavahemikus 0...1. kuu, 32% (CI: 12,8; 46,4) 1...3. kuu, 4% (CI:-26,9; 26,7) 3...6. kuu, 6% (CI:-35,5; 34,3) 6...9. kuu ja 14% (CI: -31,6; 44,2) 9...12. kuu. Seega üle 3 kuu kestnud ravi korral klopidogreel + ASH grupis saavutatud kasu enam ei suurenenud, kuid verejooksu risk püsis (vt lõik 4.4).

Klopidogreeli kasutamine CURE uuringus oli seotud trombolüütilise ravi vajaduse langusega (RRR=43,3%; CI:24,3%; 57,5%) ja GPIIb/IIIa inhibiitorite vajaduse langusega (RRR=18,2%; CI: 6,5%; 28,3%).

Esmase liittulemusnäitajaga (surm KV põhjusel, MI, insult või refraktaarne isheemia) patsientide arv oli klopidogreel + ASH rühmas 1035 (16,5%) ja ASH rühmas 1187 (18,8%), mis tähendab suhtelise riski vähenemist 14% (95% CI 6...21%; p=0,0005) klopidogreel + ASH rühmas. See kasu seisnes peamiselt MI esinemissageduse statistiliselt olulises vähenemises [287 (4,6%) klopidogreel + ASH rühmas ja 363 (5,8%) ASH rühmas]. Mõju rehospitalseerimise sagedusele ebastabiilse stenokardia tõttu ei täheldatud.

Erinevate näitajatega (nt ebastabiilne stenokardia, või Q-sakita MI, madal või kõrge riskitase, diabeet, revaskularisatsioonivajadus, vanus, sugu jne) patsiendirühmade tulemused olid kooskõlas esmase analüüsi tulemustega. Eriti näitasid *post-hoc* analüüsi andmed 2172 patsiendi kohta (17% CURE kogupopulatsioonist), kellele paigaldati võrkjõu (stent) (stent-CURE), et klopidogreeli võrdluses platseeboga saavutati oluline RRR 26,2% klopidogreeli kasuks esmase liittulemusnäitaja osas (surm KV põhjusel, MI, insult) ning oluline RRR 23,9% teise esmase liittulemusnäitaja osas (surm KV põhjusel, MI, insult või refraktaarne isheemia). Veelgi enam, klopidogreeli ohutusprofiil selle alarühmi patsientidel ei toonud esile ühtki erilist probleemi. Seega on selle alarühma tulemused kooskõlas uuringu üldiste tulemustega.

ST-segmendi elevatsiooniga ägeda MI-ga patsientidel uuriti klopidogreeli efektiivsust ja ohutust 2 randomiseeritud, platseebokontrolliga, topeltpimemeetodil teostatud uuringus: CLARITY ja COMMIT.

CLARITY uuringus osales 3491 patsienti, kellel ST-segmendi elevatsiooniga MI algusest oli möödunud kuni 12 tundi ning planeeriti trombolüütilist ravi. Patsientidele manustati klopidogreeli (300 mg küllastusannus, seejärel 75 mg/ööpäevas, n=1752) pluss ASH-d või ainult ASH-d (n=1739), (küllastusannus 150...325 mg, seejärel 75...162 mg/ööpäevas), fibrinolüütilist ravimit ja vajadusel hepariini. Patsiente jälgiti 30 päeva. Esmane kombineeritud tulemusnäitaja oli infarktiga seotud arterisulgus angiogrammis enne haiglast väljakirjutamist, surm või korduv MI enne koronaarangiograafiat. Patsientidel, kellel ei teostatud koronaarangiograafiat, oli esmane tulemusnäitaja surm või korduv müokardi infarkt 8 päeva jooksul või enne haiglast väljakirjutamist. Patsiendipopulatsioonis oli 19,7% naisi ja 29,2% ≥65-aastaseid. Kokku 99,7% patsientidest sai fibrinolüütikume (fibriinspetsiifilisi 68,7% ja mittespetsiifilisi 31,1%), 89,5% hepariini, 78,7% beeta-adrenoblokaatoreid, 54,7% AKE inhibiitoreid ja 63% statiine.

Viisteist protsenti (15,0%) patsientidest klopidogreel + ASH rühmas ja 21,7% ainult ASH-ga ravi saanute rühmas jõudis esmase tulemusnäitajani, mis tähendab absoluutse riski vähenemist 6,7% ja

sündmuse tekke tõenäosuse vähenemist 36% klopidooreli kasuks (95% CI: 24, 47%; $p < 0,001$), peamiselt infarktiga seotud arterisulguste arvu vähenemise tõttu. Kasu täheldati kõigis eelnevalt määratletud alagruppides, sh ea, soo, infarkti lokaliseerimise ja fibrinolüütilise ravimi või hepariini tüübi alusel.

2x2-faktorilise ülesehitusega COMMIT uuringus osales 45852 patsienti, kellel MI kahtlusele viitavate sümptomite algusest oli möödunud kuni 24 tundi ja EKG-s olid seda toetavad muutused (st ST elevatsioon, ST depressioon või His'i kimbu vasaku sääre blokaad). Patsientidele manustati klopidooreli (75 mg/ööpäevas, $n=22961$) pluss ASH-d (162 mg/ööpäevas) või ainult ASH-d (162 mg/ööpäevas, $n=22891$) 28 päeva jooksul või kuni haiglast väljakirjutamiseni. Esmased liitulemusnäitajad olid surm mistahes põhjusel ja esmane kordusinfarkt, insult või surm. Populatsioonis oli naisi 27,8%, ≥ 60 -aastaseid 58,4% (≥ 70 -aastaseid 26%) ja fibrinolüütikume manustati 54,5% patsientidest.

Klopidooreel + ASH vähendas märkimisväärselt mistahes põhjusel surma suhtelist riski 7% ($p=0,029$) ja reinfarktist, insuldist ja surmast koosneva kombineeritud tulemusnäitaja suhtelist riski 9% ($p=0,002$), mis tähendab absoluutse riski vähenemist vastavalt 0,5% ja 0,9%. Kasu täheldati juba 24 tunni jooksul, sõltumata east, soost ja fibrinolüütikumide manustamisest või mitte.

Lapsed

Euroopa Raviamet ei kohusta esitama klopidooreli/atsetüülsalitsüülhappe kombinatsiooniga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta koronaarteroskleroosi ravis (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Klopidooreel:

Imendumine

Ühekordsel ja korduval manustamisel annuses 75 mg ööpäevas imendub klopidooreel kiiresti. Muutumatu kujul klopidooreli keskmine maksimaalne kontsentratsioon vereplasmas (ligikaudu 2,2...2,5 ng/ml pärast ühekordset annust 75 mg) saavutati ligikaudu 45 minutit pärast manustamist. Imendumine on vähemalt 50%, lähtudes klopidooreli metaboliitide eritumisest uriiniga.

Jaotumine

Klopidooreel ja peamine tsirkuleeriv (inaktiivne) metaboliit seonduvad *in vitro* pöörduvalt inimese vereplasma valkudega (vastavalt 98% ja 94%). Seundumine *in vitro* on mitte-küllastuv laias kontsentratsioonivahemikus.

Biotransformatsioon

Klopidooreel metaboliseerub ulatuslikult maksas. Klopidooreel metaboliseerub *in vitro* ja *in vivo* kaht metaboolset rada mööda: ühes on vahendajaks esteraasid ja see viib hüdroolüüsi kaudu inaktiivse karboksüülhappe derivaadi tekkeni (85% tsirkuleerivatest metaboliitidest) ning teist vahendavad mitmed P450 tsütokroomid. Klopidooreel metaboliseerub esmalt 2-okso-klopidooreel-vahemetaboliidiks. 2-okso-klopidooreel-vahemetaboliidi järgnev metabolism viib aktiivse metaboliidi moodustumiseni, milleks on klopidooreli tioolderivaat. *In vitro* on selle metaboolse raja vahendajateks CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 ja CYP2B6. *In vitro* isoleeritud aktiivne tioolmetaboliit seondub kiiresti ja pöörduvalt trombotsüütidel olevate retseptoritega, pärssides niimoodi trombotsüütide agregatsiooni.

Aktiivse metaboliidi C_{max} on pärast 300 mg küllastusannuse ühekordset manustamist 2 korda kõrgem kui pärast 75 mg säilitusannuse korduvat manustamist 4 päeva vältel. C_{max} saavutatakse ligikaudu 30...60 minutit pärast manustamist.

Eritumine

Klopidooreli 14C-ga märgistatud annuse suukaudsel manustamisel inimesele eritus ligikaudu 50% uriiniga ja ligikaudu 46% väljaheitega 120 tunni jooksul pärast manustamist. Pärast ühekordset manustamist suu kaudu annuses 75 mg on klopidooreli poolväärtusaeg ligikaudu 6 tundi. Peamise

tsirkuleeriva (inaktiivse) metaboliidi eliminatsiooni poolväärtusaeg pärast ühekordset annust ja korduval manustamisel oli 8 tundi.

Farmakogeneetika

CYP2C19 osaleb nii aktiivse metaboliidi kui ka 2-okso-vahemetaboliidi moodustumises.

Klopidogreeli aktiivse metaboliidi farmakokineetika ja trombotsüütide agregatsiooni vastane efekt varieeruvad *ex vivo* mõõdetud trombotsüütide agregatsiooni alusel CYP2C19 genotüübist sõltuvalt.

CYP2C19*1 alleel vastab täielikult toimivale metabolismile, kuid CYP2C19*2 ja CYP2C19*3 alleelid on mittefunktsionaalsed. Enamikul valgenahalistest (85%) ja asiaatidest (99%) on puudulik metabolism seotud CYP2C19*2 ja CYP2C19*3 alleelidega. Vähenenud metabolismiga seotud muud alleelid on CYP2C19*4, *5, *6, *7 ja *8. Puuduliku metabolismiga patsiendil on kaks eelnevalt määratletud mittefunktsioneerivat alleeli. CYP2C19 puuduliku metaboliseerimisvõimega genotüüpide publitseeritud esinemissagedused on 2% valgenahalistel, 4% mustanahalistel ja 14% asiaatidel. On olemas diagnostilised analüüsid patsiendi CYP2C19 genotüübi määramiseks.

Ravimi ristvahetusega uuringus hinnati 40 tervel uuritava (10 igast neljast CYP2C19 metabolismigrupist – ülikiire, ulatuslik, vahepealne ja puudulik) farmakokineetikat ja trombotsüütide ravivastust pärast klopidogreeli manustamist annuses 300 mg ja seejärel 75 mg üks kord ööpäevas ning 600 mg ja seejärel 150 mg ööpäevas, kumbki kokku 5 päeva kuni püsi-asakaalu saavutamiseni. Ülikiire, ulatusliku ja vahepealse metabolismi korral ei olnud aktiivse metaboliidi süsteemses saadavuses ja keskmises trombotsüütide agregatsiooni pärssimises (IPA) olulisi erinevusi. Puuduliku metabolismiga isikutel langes aktiivse metaboliidi süsteemne saadavus 63%...71%, võrreldes ulatusliku metabolismiga isikutega. Pärast manustamist annuses 300 mg/75 mg langes trombotsüütide ravivastus puuduliku metabolismiga isikutel keskmise IPA (5 µm ADP) alusel 24% (24 tundi) ja 37% (5. päev), võrreldes IPA-ga ulatusliku metabolismiga isikutel 39% (24 tundi) ja 58% (5. päev) ning vahepealse metabolismiga isikutel 37% (24 tundi) ja 60% (5. päev). Pärast manustamist annuses 600 mg/150 mg oli puuduliku metabolismiga isikutel aktiivse metaboliidi süsteemne saadavus suurem kui pärast manustamist annuses 300 mg/75 mg. Lisaks oli IPA 32% (24 tundi) ja 61% (5. päev), mis oli kõrgem kui pärast manustamist annuses 300 mg/75 mg puuduliku metabolismiga isikutele ja samaväärne teiste CYP2C19 metabolismitüüpidega pärast manustamist annuses 300 mg/75 mg. Asjakohane annustamisskeem selle patsiendipopulatsiooni jaoks ei ole kliinilise tulemusnäitajaga uuringutes kindlaks tehtud.

Kooskõlas ülaltoodud tulemustega näitas 6 uuringu metaanalüüs 335 klopidogreeliga ravitud patsiendi kohta, et püsi-asakaalu korral oli aktiivse metaboliidi süsteemne saadavus vahepealse metabolismiga isikutel 28% ja puuduliku metabolismiga isikutel 72% madalam ning trombotsüütide agregatsiooni pärssimine (5 µm ADP) langenud IPA väärtuste erinedes vastavalt 5,9% ja 21,4%, võrreldes ulatusliku metabolismiga isikutega.

CYP2C19 genotüübi mõju kliinilistele tulemusnäitajatele ei ole hinnatud prospektiivsetes randomiseeritud kontrollitud uuringutes. Teostatud on siiski mitmeid retrospektiivseid analüüse, et hinnata selle mõju klopidogreeliga ravitavatele patsientidele, kelle kohta on olemas genotüüpiseerimisandmed: CURE (n=2721), CHARISMA (n=2428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1477) ja ACTIVE-A (n=601), ning avaldatud mitmeid kohordiuuringuid.

TRITON-TIMI 38 uuringus ja 3 kohordiuuringus (Collet, Sibbing, Giusti) oli kombineeritud patsiendigrupis, mis koosnes vahepealse või puuduliku metabolismiga isikutest, kõrgem südameveresoonkonna haigusjuhtude (surm, müokardi infarkt, insult) ja stenditromboosi esinemissagedus kui ulatusliku metabolismiga isikutel.

CHARISMA uuringus ja ühes kohordiuuringus (Simon) täheldati haigusjuhtude esinemissageduse tõusu ainult puuduliku metabolismiga isikutel, võrreldes ulatusliku metabolismiga isikutega.

CURE, CLARITY, ACTIVE-A uuringutes ja ühes kohordiuuringus (Trenk) ei täheldatud haigusjuhtude esinemissageduse tõusu metabolismitüübi alusel.

Ükski nimetatud analüüsides ei olnud piisavalt suur, et tuvastada olulist erinevust tulemusnäitajates puuduliku metabolismi korral.

Eripopulatsioonid

Klopidogreeli aktiivse metaboliidi farmakokineetika nendes eripopulatsioonides ei ole teada.

Neerukahjustus

Klopidogreeli korduval manustamisel annuses 75 mg ööpäevas oli tõsise neeruhaigusega (kreatiniini kliirens 5...15 ml/min) isikutel ADP-indutseeritud trombotsüütide agregatsioon madalam (25%) kui tervetel isikutel, kuid veritsusaja pikenemine oli samaväärne tervete isikutega, kellele manustati klopidogreeli 75 mg ööpäevas. Lisaks oli kliiniline taluvus hea kõigil patsientidel.

Maksakahjustus

Pärast klopidogreeli manustamist annuses 75 mg ööpäevas 10 päeva jooksul tõsise maksakahjustusega patsientidele oli ADP-indutseeritud trombotsüütide agregatsiooni pärssimine sarnane tervetel isikutel täheldatuga. Ka keskmine veritsusaja pikenemine oli kahes rühmas sarnane.

Rass

CYP2C19 alleelide levimus, mille tulemuseks on CYP2C19 vahepealne või puudulik metabolism, varieerub sõltuvalt rassist/etnilisest päritolust (vt farmakogeneetika). Kirjanduses on saadaval piiratud andmed asiaatide populatsiooni kohta, et hinnata CYP genotüpiseerimise mõju kliinilistele tulemustele.

Atsetüülsalitsüülhape (ASH):

Imendumine

Pärast imendumist hüdroolüüsib klopidogreeli/atsetüülsalitsüülhappe kombinatsioonis sisalduv ASH salitsüülhappeks; atsetüülsalitsüülhappe maksimaalne kontsentratsioon vereplasmas saavutatakse 1 tunni jooksul pärast manustamist ja ASH tase vereplasmas ei ole määratav 1,5...3 tundi pärast manustamist.

Jaotumine

ASH seondub vereplasma valkudega halvasti ja selle jaotusruumala on väike (10 l). Selle metaboliit salitsüülhappe seondub suurel määral vereplasma valkudega, kuigi seondumine on kontsentratsioonist sõltuv (mittelineaarne). Madalad kontsentratsioonid (<100 mikrogrammi/ml) on ligikaudu 90% salitsüülhapest seotud albuminiga. Salitsüülhappe jaotub laialdaselt kõikidesse kudedesse ja kehavedelikesse, k.a kesknärvisüsteem, rinnapiim ja lootekoed.

Biotransformatsioon ja eritumine

Klopidogreeli/atsetüülsalitsüülhappe kombinatsioonis sisalduv ASH hüdroolüüsitakse vereplasmas kiiresti salitsüülhappeks poolväärtusajaga 0,3...0,4 tundi ASH annuste kohta 75...100 mg. Salitsüülhappe konjugeeritakse esmaselt maksas salitsüülkusiinohappeks, fenoolglükuroniidiks, atsüülglükuroniidiks ja mitmeks väiksemaks metaboliidiks. Klopidogreeli/atsetüülsalitsüülhappe kombinatsioonis sisalduva salitsüülhappe poolväärtusaeg vereplasmas on ligikaudu 2 tundi. Salitsüülhappe ainevahetus on küllastuv ja kõrgete kontsentratsioonide korral seerumis organismi kogu kliirens väheneb maksa piiratud võime tõttu moodustada salitsüülhappet ja fenoolglükuroniidid. Toksilise annuse (10...20 g) korral võib poolväärtusaeg vereplasmas pikeneda üle 20 tunni. ASH suurte annuste korral on salitsüülhappe eritumine null-kineetikaga (st eritumise kiirus on ühtlane vereplasma kontsentratsiooni suhtes) koos poolväärtusajaga 6 tundi või enam. Muutumatu toimeaine eritumine neerude kaudu sõltub uriini pH-st. Uriini pH tõustes üle 6,5 suureneb vaba salitsüülhappe eritumine neerude kaudu tasemelt <5% tasemele >80%. Terapeutiliste annuste korral on uriinis leitud ligikaudu 10% salitsüülhappet, 75% salitsüülkusiinohappet, 10% fenool- ja 5% atsüülglükuroniidisalitsüülhappet.

Mõlema aine farmakokineetiliste ja metaboolsete omaduste põhjal ei ole kliiniliselt märkimisväärsed farmakokineetilised koostoimed tõenäosed.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Klopidogreel: Loomkatsetes rottide ja paavianitega täheldati kõige sagedamini muutusi maksas. Muutused ilmnesid selliste annuste kasutamisel, mis on vähemalt 25 korda suuremad kui inimestel kasutatav kliiniline annus 75 mg/ööpäevas ja tulenesid metabolismis osalevate maksaensüümide mõjutamisest. Inimestel ei ole klopidogreeli terapeutiliste annuste manustamisel täheldatud mõju metabolismis osalevate maksaensüümide aktiivsusele.

Väga suurte annuste kasutamisel täheldati rottidel ja paavianitel seedetrakti häireid (gastriit, maoerosioonid ja/või oksendamine).

Klopidogreeli manustamisel hiirtele 78 nädala ja rottidele 104 nädala jooksul annustes kuni 77 mg/kg ööpäevas (mis on vähemalt 25 korda suurem kui inimeste kliiniline annus 75 mg päevas) ei leitud tõendeid kantserogeensuse kohta.

Klopidogreeli on uuritud paljudes *in vitro* ja *in vivo* genotoksilisuse uuringutes, genotoksilist toimet ei ole täheldatud.

Klopidogreelil puudus mõju isas- ja emasrottide fertiilsusele ning see ei olnud teratogeenne ei rottidele ega ka küülikutele. Manustatuna lakteerivatele rottidele põhjustas klopidogreel järglaste arengu kerge pidurdumise. Spetsiifilised farmakokineetilised uuringud radioaktiivselt märgistatud klopidogreeliga on näidanud, et esialgne ühend või tema metaboliidid erituvad piima. Seetõttu ei saa välistada otsesest (kerge toksilisus) või kaudset (maitse halvenemine) toimet.

Atsetüülalitsüülhape: Ühekordse manustamise uuringud on näidanud suukaudselt manustatava ASH vähest toksilisust. Korduvtoksilisuse uuringud näitasid, et rotid taluvad hästi annuseid kuni 200 mg/kg/ööpäevas; koerad on tundlikumad, mis on tõenäoliselt tingitud koerlaste kõrgest tundlikkusest MSPVA-ultserogeense toime suhtes. ASH-ga ei ole ilmnenud murettekitavat genotoksilisust või klastogeensust. Ehkki ASH kar sinogeensust ei ole formaalselt uuritud, on näidatud, et see ei soodusta kasvajaid.

Reproduktsioonitoksilisuse andmed näitavad ASH teratogeensust mitmetel laboriloomadel.

Loomadel on näidatud, et prostaglandiinide sünteesi inhibiitori manustamise tulemuseks on tiinuse katkemine pre- ja postimplantatsiooniperioodil ning embrüo-fetaalne suremus. Lisaks on loomadel, kellele manustati prostaglandiinide sünteesi inhibiitoreid organogeneesi perioodil, täheldatud mitmesuguste, k.a kardiovaskulaarsete vääringute esinemissageduse tõusu.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Laktoosmonohüdraat
Mikrokristalliline tselluloos
Hüdroksüpropüültselluloos 100 cP
Krospovidoon (tüüp A)
Steariinhape
Kroskarmelloosnaatrium
Hüdrogeniseeritud taimeõli
Naatriumlaaurüülsulfaat

Tableti kate:

Hüpromelloos 15 cP
Polüdekstroos
Titaandioksiid (E171)

Kinoliinkollane alumiiniumlakk (E104)
Talk
Maltodekstriin
Keskmise ahelaga triglütseriidid
Kollane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

18 kuud.

Pärast pudeli esmast avamist: 30 päeva.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiinium + kuivatusaine – alumiiniumblistrid. Pakendisuurused 14, 28 ja 30 õhukese polümeerikattega tabletti.

Valged HDPE pudelid ja rohelised polüpropüleenist (PP) lastekindlad kuivatusainega korgid.

Pakendisuurus 30 õhukese polümeerikattega tabletti.

Valged HDPE mitmekihilised pudelid ja rohelised polüpropüleenist (PP) lastekindlad kuivatusainega korgid. Pakendisuurus 30 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/942/001-005

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: {PP/KK/AAAA}

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

{KK/AAAA}

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>

Ravimil on müügiluba lõppenud

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga tablett sisaldab 75 mg klopidogreeli (vesiniksulfaadina) ja 100 mg atsetüülsalitsüülhapet (ASH).

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 117,8 mg laktoosi (laktoosmonohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Heleroosad kuni roosad, kapslikujulised õhukese polümeerikattega tabletid. Tablettide pikkus on 14,0 mm ja laius 6,8 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva on näidustatud ateroskleroosiliste juhtumite ennetamiseks täiskasvanud patsientidel, kes juba võtavad nii klopidogreeli kui atsetüülsalitsüülhapet (ASH).

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva on fikseeritud annusega kombinatsioonravim ravi jätkamiseks:

- ST-segmendi elevatsioonita ägeda koronaarsündroomi (ebastabiilne stenokardia või Q-sakita müokardiinfarkt) korral, sealhulgas patsiendid, kellele paigaldatakse veresoonte võrkтору (stent) perkutaanse koronaarse interventsiooni käigus
- ST-segmendi elevatsiooniga ägeda müokardi infarkti korral farmakoteraapiat saavatel patsientidel, kellele on näidustatud trombolüütiline ravi

Täiendav informatsioon vt lõik 5.1.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

- Täiskasvanud ja eakad

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva't tuleb manustada ühekordse ööpäevase annusena 75 mg/100 mg.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva't kasutatakse pärast ravi alustamist eraldi manustatavate klopidogreeli ja ASH-ga.

- *ST-segmendi elevatsioonita ägeda koronaarsündroomiga patsientidel* (ebastabiilse stenokardia või Q-sakita müokardiinfarkt). Ravi optimaalne kestus on formaalselt kindlaks tegemata. Kliiniliste uuringute andmed toetavad kasutamist kuni 12 kuud ja maksimaalset efekti täheldati 3. kuul (vt lõik 5.1). Klopidogreeli/atsetüülsalitsüülhappe kombinatsiooni kasutamise katkestamisel võib patsiendile olla kasulik jätkata ühe trombotsüütide agregatsioonivastase ravimiga.
- *ST-segmendi elevatsiooniga äge müokardi infarkt*. Ravi peab alustama nii ruttu kui võimalik pärast sümptomite teket ning jätkama vähemalt 4 nädalat. Klopidogreeli ja ASH kombinatsioonravist saadavat kasu üle neljanädalase kasutamise korral ei ole antud näidustusel

uuritud (vt lõik 5.1). Klopidooreeli/atsetüülsalitsüülhappe kombinatsiooni kasutamise katkestamisel võib patsiendile olla kasulik jätkata ühe trombotsüütide agregatsioonivastase ravimiga.

Kui annus jääb vahele:

- ja tavapärasest plaanilisest manustamisajast on möödunud vähem kui 12 tundi, peab patsient võtma annuse otsekohe ja järgmise annuse tavapärasel plaanilisel ajal;
- ja möödunud on üle 12 tunni, peab patsient võtma järgmise annuse tavapärasel plaanilisel ajal ja ei tohi annust kahekordistada.

- **Lapsed**

Klopidooreeli/atsetüülsalitsüülhappe ohutus ja efektiivsus lastel ja alla 18 aasta vanustel noorukitel ei ole tõestatud. Klopidooreeli/atsetüülsalitsüülhappe kombinatsioon ei ole soovitatav selles populatsioonis.

- **Neerukahjustus**

Klopidooreeli/atsetüülsalitsüülhappe kombinatsiooni ei tohi kasutada raske neerukahjustusega patsientidel (vt lõik 4.3). Kerge ja mõõduka neerukahjustusega patsientide ravikogemus on piiratud (vt lõik 4.4). Seetõttu peab nendel patsientidel kasutama klopidooreeli/atsetüülsalitsüülhappe kombinatsiooni ettevaatlikult.

- **Maksakahjustus**

Klopidooreeli/atsetüülsalitsüülhappe kombinatsiooni ei tohi kasutada raske maksakahjustusega patsientidel (vt lõik 4.3). Ravikogemus on piiratud mõõduka maksahaigusega patsientidel, kellel võib olla veritsuskalduvus (vt lõik 4.4). Seetõttu peab nendel patsientidel kasutama klopidooreeli/atsetüülsalitsüülhappe kombinatsiooni ettevaatlikult.

Manustamisviis

Suukaudne.

Manustada võib koos toiduga või ilma.

4.3 Vastunäidustused

Ravimi kummagi toimeaine tõttu on Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva vastunäidustatud järgnevatel juhtudel:

- Ülitundlikkus toimeainete või lõikudes 2 või 6.1 loetletud mistahes abiainetes suhtes.
- Raske maksakahjustus.
- Äge patoloogiline verejooks, nt peptilisest haavandist või koljusisene verejooks.

ASH sisalduse tõttu on selle kasutamine lisaks vastunäidustatud:

- Ülitundlikkuse korral mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVA) vastu ning astmat, rinniiti ja ninapolüüpe hõlmava sündroomi korral. Olemasoleva mastotsütoosiga patsientidel, kellel atsetüülsalitsüülhappe kasutamine võib põhjustada raskekujulisi ülitundlikkusreaktsioone (sh vereringe šokk õhetuse, hüpotensiooni, tahhükardia ja oksendamisega).
- Raske neerukahjustuse korral.
- Raseduse kolmandal trimestril (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Verejooks ja hematoloogilised häired

Veritsusohu ja hematoloogiliste kõrvaltoimete riski tõttu tuleb vererakkude arvu määrata ja/või kõiki muid vajalikke analüüse kaaluda otsekohe, kui ravi ajal ilmnevad mingidki veritsusele viitavad kliinilised sümptomid (vt lõik 4.8). Kahte trombotsüütide agregatsiooni pärssivat ainet sisaldava klopidooreeli/atsetüülsalitsüülhappe kombinatsiooni manustamisel tuleb olla ettevaatlik patsientide puhul, kellel võib olla suurem verejooksu oht traumade, operatsioonide või muude patoloogiliste seisundite tõttu, ja patsientide puhul, keda ravitakse teiste MSPVA-dega, k.a Cox-2 inhibiitoritega, hepariiniga, glükoproteiin IIb/IIIa inhibiitoritega, selektiivsete serotoniini tagasihaarde inhibiitoritega

(SSRI) või trombolüütikumidega. Kõiki verejooksule viitavaid sümptomeid patsientidel tuleb väga hoolikalt jälgida, kaasa arvatud varjatud verejooksud, eriti esimeste ravinädalate jooksul ja/või pärast invasiivset kardiaalset protseduuri või kirurgiat. Klopidoogreeli/atsetüülsalitsüülhappe kombinatsiooni samaaegset kasutamist suukaudsete antikoagulantidega ei soovitata, sest see võib suurendada veritsuse intensiivsust (vt lõik 4.5).

Patsiendid peavad teavitama arsti ja hambaarsti sellest, et nad võtavad klopidoogreeli/atsetüülsalitsüülhappe kombinatsiooni, enne mistahes planeeritud kirurgilist vahelesegamist ning enne mistahes uue ravimi võtmist. Plaani kirurgilise ravi planeerimisel tuleb üle vaadata trombotsüütide agregatsioonivastase kaksikravi vajadus ja kaaluda ühe toimeainega ravimi kasutamist. Kui patsiendid peavad ajutiselt katkestama trombotsüütide agregatsioonivastase ravi, tuleb klopidoogreeli/atsetüülsalitsüülhappe kombinatsiooni manustamine lõpetada 7 päeva enne operatsiooni.

Klopidoogreeli/atsetüülsalitsüülhappe kombinatsioon pikendab veritsusaega ja seda tuleb kasutada ettevaatlikult patsientidel, kellel on veritsusele kalduvad kahjustused (eriti seedetrakti- ja silmasisesed).

Patsiente tuleb samuti teavitada, et verejooksu peatumine võtab tavalisest enam aega klopidoogreeli/atsetüülsalitsüülhappe kombinatsiooni võtmise ajal ning vajadusest informeerida arsti mistahes ebatavalisest (koht või kestus) verejooksust.

Trombootiline trombotsütopeeniline purpur (TTP)

Väga harva on teatatud trombootilise trombotsütopeenilise purpuri (TTP) tekkest pärast klopidoogreeli manustamist, mõnikord pärast lühiajalist kasutamist. Seda iseloomustab trombotsütopeenia ja mikroangiopaatiline hemolüütiline aneemia koos neuroloogiliste nähtude, neerufunktsiooni häirete või palavikuga. TTP on potentsiaalselt fataalne seisund, mis vajab kohest ravi, k.a plasmaferees.

Omandatud hemofiilia

Klopidoogreeli kasutamise järgselt on teatatud omandatud hemofiiliast. Aktiiveeritud osalise tromboplastiini aja (ingl *activated Partial Thromboplastin Time* - aPTT) tõendatud pikenemise üksikjuhtudel kas koos veritsemisega või ilma tuleb kaaluda omandatud hemofiiliat. Omandatud hemofiilia kinnitatud diagnoosiga patsientide ravi peavad korraldama ja neid ravima erialaspetsialistid ning ravi klopidoogreeliga tuleb lõpetada.

Hiljutine transitoorne isheemiahoog või insult

Transitoorse isheemiahoog või insuldiga patsientidel, kellel on kõrgenenud risk isheemia taastekkeks, on täheldatud suurte verejooksude esinemissageduse tõusu ASH ja klopidoogreeli kombinatsiooniravi korral. Seetõttu peab mittekliinilises olukorras, kus kombinatsioon on osutunud kasulikuks, alustama ravi ettevaatlikult.

Tsütokroom P4502C19 (CYP2C19)

Farmakogenetika: puuduliku CYP2C19 metaboliseerimisvõimega patsientidel moodustub klopidoogreeli soovitatava annuse korral vähem klopidoogreeli aktiivset metaboliiti ning toime trombotsüütidele on nõrgem. On olemas diagnostilised proovid patsiendi CYP2C19 genotüübi määramiseks.

Klopidoogreel metaboliseeritakse aktiivseks metaboliidiks osaliselt CYP2C19 vahendusel, mistõttu selle ensüümi aktiivsust pärssivad ravimid eeldatavalt vähendavad klopidoogreeli aktiivse metaboliidi taset. Selle koostoime kliiniline tähtsus ei ole teada. Ettevaatusabinõuna tuleb vältida CYP2C19 tugevalt või mõõdukalt pärssivate ravimite samaaegset kasutamist (vt lõik 4.5 CYP2C19 inhibiitorite nimekiri, vt ka lõik 5.2).

Tienopüridiinide vaheline ristreaktiivsus

Patsientidel tuleb uurida varasemat ülitundlikkust tienopüridiinide (nt klopidoogreel, tiklopidiin, prasugreel) suhtes, kuna on teatatud tienopüridiinide vahelisest ristreaktiivsusest (vt lõik 4.8). Tienopüridiinid võivad tekitada kergeid kuni raskeid allergilisi reaktsioone nagu lööve, angioödeem või hematoloogilisi ristreaktsioone nagu trombotsütopeenia ja neutropeenia. Patsientidel, kellel on varasemalt esinenud allergilisi reaktsioone ja/või hematoloogilisi reaktsioone ühe tienopüridiini

suhtes, võib olla suurenenud risk sama või muu reaktsiooni tekkeks teiste tienopüridiinide suhtes. Patsiente, kellel on varasemalt esinenud ülitundlikkus tienopüridiinide suhtes, on soovitatav hoolikalt jälgida ülitundlikkuse suhtes.

ASH sisalduse tõttu on vajalik ettevaatus:

- varasema astma või allergilise häirega patsientidel, sest neil on suurem risk ülitundlikkusreaktsioonide tekkeks;
- podagra patsientidel, sest ASH väiksed annused suurendavad uraatide kontsentratsiooni;
- alla 18 aasta vanustel lastel on võimalik seos ASH ja Reye' sündroomi tekke vahel. Reye' sündroom on väga harva esinev haigus, mis võib lõppeda surmaga.

Seedetrakt

Klopidogreeli/atsetüülsalitsüülhappe kombinatsiooni tuleb kasutada ettevaatlikult patsientidel, kellel on varasemalt olnud peptiline haavand, gastroduodenaalne verejooks või seedetrakti ülaosa vähesed sümptomid, mille põhjuseks võib olla maohaavand, mis võib viia maoverejooksuni. Võivad tekkida seedetrakti kõrvaltoimed, k.a maovalu, kõrvetised, iiveldus, oksendamine ja gastrointestinaalne verejooks. Seedetrakti ülaosa vähene sümptomaatika, nt düspepsia on sage ja võib ilmneda millal iganes ravi ajal. Arstid peavad säilitama valvsuse seedetrakti haavandi ja verejooksu ilmingute suhtes isegi seedetrakti sümptomite puudumisel. Patsiente tuleb teavitada seedetrakti kõrvaltoimete ilmingutest ja sümptomitest ning sellest, mida teha, kui need tekivad. (Vt lõik 4.8).

Abiained

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, laktaasipuudulikkuse või glükoosi-galaktoosi imendumishäirega patsiendid ei tohi seda ravimit võtta.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Suukaudsed antikoagulandid

Klopidogreeli/atsetüülsalitsüülhappe kombinatsiooni samaaegset kasutamist suukaudsete antikoagulantidega ei soovitata, sest see võib suurendada veritsuse intensiivsust (vt lõik 4.4). Ehkki klopidogreel, manustatuna annuses 75 mg ööpäevas, ei mõjutanud S-varfariini farmakokineetikat või INR-i (*international normalised ratio*) pikaajalist varfariinravi saavatel patsientidel, suurendab klopidogreeli ja varfariini koosmanustamine veritsusohu kummagi ravimi sõltumatu toime tõttu hemostaasile.

Glükoproteiin IIb/IIIa inhibiitorid

Klopidogreeli/atsetüülsalitsüülhappe kombinatsiooni manustamisel tuleb olla ettevaatlik patsientide puhul keda samaaegselt ravitakse glükoproteiin IIb/IIIa inhibiitoritega (vt. lõik 4.4).

Hepariin

Kliinilises uuringus tervete vabatahtlikega ei kaasnud klopidogreeliga vajadust hepariini annuse muutmiseks ega muutunud hepariini toime koagulatsioonile. Heparini samaaegne manustamine ei avaldanud mõju klopidogreeli poolt esile kutsutud trombotsüütide agregatsiooni pärssimisele. Võimalik on klopidogreeli/atsetüülsalitsüülhappe kombinatsiooni ja hepariini vaheline farmakodünaamiline koostoime, mis suurendab verejooksu riski. Seetõttu tuleb nende samaaegsel kasutamisel olla ettevaatlik (vt lõik 4.4).

Trombolüütikumid

Klopidogreeli, fibriin-spetsiifiliste või mittespetsiifiliste trombolüütiliste ravimite ja hepariinide samaaegse manustamise ohutust hinnati ägeda müokardiinfarktiga patsientidel. Kliiniliselt oluliste veritsuste esinemissagedus oli sarnane sellele, mida täheldati trombolüütiliste ravimite ja hepariini manustamisel koos ASH-ga (vt lõik 4.8). Klopidogreeli/atsetüülsalitsüülhappe kombinatsiooni ja teiste trombolüütiliste ainete samaaegse manustamise ohutust ei ole vormikohaselt kindlaks tehtud ja sel puhul peab olema ettevaatlik (vt lõik 4.4).

MSPVA-d

Tervetel vabatahtlikel läbi viidud kliinilises uuringus suurendas klopidogreeli ja naprokseeni samaaegne manustamine varjatud verekaotust seedetraktist. Seetõttu ei ole MSPVA-de, k.a Cox-2 inhibiitorite samaaegne kasutamine soovitatav (vt lõik 4.4).

Eksperimentaalsed andmed viitavad, et samaaegse manustamise korral võib ibuprofeen pärssida ASH väikeste annuste toimet trombotsüütide agregatsioonile. Nende andmete piiratus ja ebaselgus *ex vivo* andmete kohaldatavuse kohta kliinilisele olukorrale tähendab siiski, et kindlaid järeldusi ibuprofeeni regulaarse kasutamise kohta ei saa teha ning ibuprofeeni juhusliku kasutuse mõju on tõenäoliselt kliiniliselt mitteoluline (vt lõik 5.1).

SSRI-d

SSRI-d kahjustavad trombotsüütide aktiveerumist ja suurendavad verejooksu tekkeohtu, mistõttu tuleb olla ettevaatlik SSRI ja klopidogreeli samaaegsel manustamisel.

Muu samaaegne ravi klopidogreeliga

Klopidogreel metaboliseeritakse aktiivseks metaboliidiks osaliselt CYP2C19 vahendusel, mistõttu selle ensüümi aktiivsust pärssivad ravimid eeldatavalt vähendavad klopidogreeli aktiivse metaboliidi taset. Selle koostoime kliiniline tähtsus ei ole teada. Ettevaatusabinõuna tuleb vältida CYP2C19 tugevalt või mõõdukalt pärssivate ravimite samaaegset kasutamist (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

CYP2C19 pärssivate ravimite hulka kuuluvad omeprasool ja esomeprasool, flukoksamiin, fluoksatiin, moklobemiid, vorikonasool, flukonasool, tiklopidiin, tsiprofloksatsiin, tsimetidiin, karbamasepiin, okskarbasepiin ja klooramfenikool.

Prootonpumba inhibiitorid (PPI)

Omeprasool, manustatuna annuses 80 mg üks kord ööpäevas klopidogreeliga samal ajal või 12-tunnise vahega, vähendas aktiivse metaboliidi süsteemset saadavust 45% võrra (küllastusannuse korral) ja 40% võrra (säilitusraviannuse korral). Trombotsüütide agregatsiooni pärssimine langes sellega seoses 39% (küllastusannus) ja 21% (säilitusraviannus). Esomeprasoolil on eeldatavalt samasugune koostoime klopidogreeliga.

Jälgimisuuringutes ja kliinilistes uuringutes on saadud vasturääkivaid andmeid selle farmakokineetilise (FK)/farmakodünaamilise (FD) koostoime kliinilise tähtsuse kohta seoses suuremate kardiovaskulaarsete juhtudega. Ettevaatusabinõuna tuleb vältida omeprasooli või esomeprasooli samaaegset kasutamist (vt lõik 4.4).

Pantoprasooli ja lansoprasooliga on täheldatud väiksemat langust aktiivse metaboliidi süsteemses saadavuses.

Samaaegse ravi korral pantoprasooliga annuses 80 mg ööpäevas oli aktiivse metaboliidi kontsentratsioon vereplasmas 20% madalam (küllastusannus) ja 14% madalam (säilitusraviannus). Sellega seoses vähenes trombotsüütide agregatsiooni pärssimine vastavalt 15% ja 11%. Need tulemused näitavad, et klopidogreeli võib manustada koos pantoprasooliga.

Puuduvad tõendid selle kohta, et teised ravimid, mis vähendavad maohappe produktsiooni, nt H2 blokaatorid (välja arvatud tsimetidiin, mis on CYP2C19 inhibiitor) või antatsiidid mõjutaksid klopidogreeli trombotsüütide agregatsioonivastast aktiivsust.

Muud ravimid: Klopidogreeli ja teiste ravimitega on tehtud mitmeid kliinilisi uuringuid võimalike farmakodünaamiliste ja farmakokineetiliste koostoimete avastamiseks. Ühtegi kliiniliselt olulist farmakodünaamilist koostoimet ei täheldatud klopidogreeli samaaegsel manustamisel atenolooli, nifedipiini või mõlema - atenolooli ja nifedipiiniga. Fenobarbitaali ega östrogeenide samaaegne manustamine ei mõjutanud oluliselt klopidogreeli farmakodünaamilist aktiivsust.

Klopidogreeli samaaegne manustamine ei mõjutanud digoksiini ega teofüllini farmakokineetikat. Antatsiidid ei mõjutanud klopidogreeli imendumise ulatust.

CAPRIE uuringu tulemused näitavad, et CYP2C19 vahendusel metaboliseeruvaid fenütoiini ja tolbutamiidi võib ohutult manustada koos klopidogreeliga.

Muu samaaegne ravi ASH-ga

Kirjeldatud on koostoimeid järgnevate ravimitega:

Kusihappe eritumist soodustavad ained (bensbromaroon, probenetsiid, sulfiinpüraasoon)

Vajalik on ettevaatus, sest ASH võib pärssida kusihappe eritumist soodustava aine toimet konkureeriva eliminatsiooni tõttu kusihappega.

Metotreksaat

ASH sisalduse tõttu peab metotreksaadi annuseid üle 20 mg/nädalas kasutama koos klopidogreeli/atsetüülsalitsüülhappe kombinatsiooniga ettevaatlikult, sest see võib pärssida metotreksaadi eemaldamist neerude kaudu, mis võib viia luuüdi toksilisuse tekkeni.

Teised koostoimed ASH-ga

Teatatud on koostoimetest ASH suuremate (põletikuvastaste) annuste ja järgnevate ravimite vahel: angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitorid, atsetasolamiid, antikonyulsandid (fenütoiin ja valprohape), beeta-adrenoblokaatorid, diureetikumid ja suukaudsed suhkurtõve ravimid.

Muud koostoimed klopidogreeli ja ASH-ga

Kliinilistes uuringutes osalenud enam kui 30000 patsiendile manustati klopidogreeli koos ASH-ga säilitusannuses 325 mg või alla selle ning samaaegselt mitmesuguseid teisi ravimeid, k.a diureetikumid, beeta-adrenoblokaatorid, AKE inhibiitorid, kaltsiumikanali blokaatorid, kolesterooli taset langetavad ained, pärgartereid laiendavad ravimid, antidiabeetilised ravimid (k.a insuliin), antiepileptilised ravimid, hormoonasendusravi ja GPIIb/IIIa antagonistid, mis ei põhjustanud kliiniliselt olulisi koostoimeid.

Lisaks ülalkirjeldatud spetsiifilistele koostoimetele ei ole klopidogreeli/atsetüülsalitsüülhappe kombinatsiooni ja mõnede teiste aterotrombootiliste naigustega patsientidele tavapäraselt manustatavate ravimite koostoimeid uuritud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Klopidogreeli/atsetüülsalitsüülhappe kombinatsiooni kasutamise kohta raseduse ajal puuduvad kliinilised andmed. Klopidogreeli/atsetüülsalitsüülhappe kombinatsiooni ei tohi kasutada raseduse esimese kahe trimestri ajal, välja arvatud juhul, kui naise kliiniline seisund nõuab ravi klopidogreel/ASH-ga.

ASH tõttu on klopidogreeli/atsetüülsalitsüülhappe kombinatsioon vastunäidustatud raseduse kolmanda trimestri ajal.

Klopidogreel:

Kuna klopidogreeli kasutamise kohta raseduse ajal puuduvad kliinilised andmed, ei soovitata klopidogreeli ettevaatuse mõttes raseduse ajal kasutada.

Loomuuringutes ei ilmnunud klopidogreeli kasutamisel tõendeid raseduse, embrüonaalse/loote arengu, poegimise ja postnataalse arengu kahjustuste kohta. (vt lõik 5.3).

ASH:

Väikesed annused (kuni 100 mg/ööpäevas):

Kliinilised uuringud viitavad, et sünnitusabis piiratult kasutatavad annused kuni 100 mg/ööpäevas, mis nõuavad erijälgimist, on ohutud.

Annused 100...500 mg/ööpäevas:

Kliiniline kogemus annustega üle 100 mg/ööpäevas kuni 500 mg/ööpäevas on piiratud. Seetõttu kehtivad annustele 500 mg/ööpäevas ja üle selle antud alljärgnevad soovitusel ka sellele annustevahemikule.

Annused 500 mg/ööpäevas ja üle selle:

Prostaglandiinide sünteesi pärssimine võib kahjulikult mõjutada rasedust ja/või embrüo/loote arengut. Epidemioloogiliste uuringute andmed näitavad suurenenud riski raseduse katkemise, südame väärarengute ja gastroskiisi tekkeks pärast prostaglandiinide sünteesi inhibiitorite kasutamist raseduse varajases staadiumis. Kardiovaskulaarse väärarengu absoluutne risk suurenes tasemelt alla 1% tasemele ligikaudu 1,5%. Usutavasti tõuseb risk koos annuse ja ravi kestusega. Loomadel on prostaglandiinide sünteesi inhibiitori manustamise tulemuseks reproduktiivtoksilisus (vt lõik 5.3). Kuni amenorröa 24-nda nädalani (raseduse 5. kuu) ei tohi manustada atsetüülsalitsüülhapet, väljaarvatud juhul, kui see on hädavajalik. Atsetüülsalitsüülhappe kasutamisel rasestuda üritavatel naistel või amenorröa 24-nda nädalani (raseduse 5. kuu) peab annus olema võimalikult väike ja ravi kestus võimalikult lühike.

Alates raseduse kuuendast kuust võivad kõik prostaglandiinide sünteesi inhibiitorid põhjustada:

- lootel:
 - kardiopulmonaalset toksilisust (koos *ductus arteriosus*'e enneaegse sulgumise ja pulmonaalse hüpertensiooniga),
 - neerude düsfunktsiooni, mis võib progresseeruda neerupuudulikkuseks koos oligohüdramnioniga
- emal ja vastsündinul, raseduse lõpus:
 - veritsusaja võimalikku pikenedamist, agregatsioonivastast toimet, mis võib avalduda isegi väga väikeste annuste korral,
 - emaka kontraktsioonide pärssimist, mistõttu sünnitus hilineb või pikeneb.

Imetamine

Ei ole teada, kas klopidogreel eritub inimese rinnapiima. Loomkatsed on näidanud, et klopidogreel eritub rinnapiima. Teadaolevalt eritub ASH inimese rinnapiima. Ravi ajaks klopidogreeli/atsetüülsalitsüülhappe kombinatsiooniga tuleb imetamine katkestada.

Fertiilsus

Fertiilsusandmed klopidogreeli/atsetüülsalitsüülhappe kombinatsiooni kohta puuduvad. Klopidogreel ei kahjustanud fertiilsust loomkatsetes. Ei ole teada, kas ASH kahjustab fertiilsust.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Klopidogreeli/atsetüülsalitsüülhappe kombinatsioon ei oma või omab ebaolulist toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Klopidogreeli ohutust on uuritud enam kui 42000 patsiendil, kes osalesid kliinilistes uuringutes, sealhulgas klopidogreeli ja ASH-ga ravitud 30000 patsienti ning üle 9000 patsiendi, keda raviti 1 aasta või kauem. Alljärgnevalt käsitletakse neljas kliinilises uuringus - CAPRIE (uuring, milles võrreldi klopidogreeli ASH-ga), CURE, CLARITY ja COMMIT uuringutes (uuringud, milles võrreldi klopidogreel + ASH-d ainult ASH-ga) - täheldatud kliiniliselt olulisi kõrvaltoimeid. Kokkuvõtvalt oli CAPRIE uuringus klopidogreel annuses 75 mg/ööpäevas võrreldav ASH-ga annuses 325 mg/ööpäevas, sõltumata vanusest, soost ja rassist. Lisaks kliiniliste uuringute kogemusele on kõrvaltoimetest teatatud spontaanselt.

Veritsus on kõige sagedasem kõrvaltoime nii kliinilistes uuringutes kui ka turuletulekujärgse kogemuse põhjal, mil sellest on teatatud enamasti esimesel ravikuul.

CAPRIE uuringus oli veritsuse üldine esinemissagedus 9,3% nii klopidogreeliga kui ka ASH-ga ravitud patsientidel. Tõsiste juhtude esinemissagedus oli klopidogreeli ja ASH korral sarnane.

CURE uuringu klopidogreel + ASH rühma patsientidel, kes lõpetasid ravi rohkem kui viis päeva enne operatsiooni, ei olnud 7 päeva jooksul pärast koronaaršunteerimist suuri verejookse rohkem. Patsientidel, kes jätkasid ravi viie operatsioonini jäänud päeva jooksul, oli juhtude esinemissagedus klopidogreel + ASH grupis 9,6% ja ainult ASH grupis 6,3%.

CLARITY uuringus suurenes veritsuste üldine esinemissagedus klopidogreel + ASH grupis, võrreldes ainult ASH-d võtnute grupiga. Suurte verejooksude esinemissagedus oli kummaski grupis samaväärne. Sama täheldati lähteomaduste ning fibrinolüütilise või hepariinravi alusel määratletud patsientide alagruppides.

COMMIT uuringus oli mittetserebraalsete ja tserebraalsete suurte verejooksude üldine esinemissagedus madal ning samaväärne mõlemas grupis.

Kõrvaltoimete tabel

Alljärgnevas tabelis on esitatud kõrvaltoimed kliinilistest uuringutest ja kõrvaltoime teatistest klopidogreeli monoterapia, ASH monoterapia* või klopidogreeli ja ASH kombinatsioonravi kohta. Nende esinemissagedus on defineeritud järgmiselt: sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10000$) või teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas organsüsteemi klassis on kõrvaltoimed toodud tõsise vähenemise järjekorras.

Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv, teadmata
Vere ja lümfisüsteemi häired		Trombotsütopeenia, leukopeenia, eosinofiilia	Neutropeenia, sh raske neutropeenia	Trombootiline trombotsütopeeniline purpur (TTP), (vt lõik 4.4), aplastiline aneemia, pantsütopeenia, agranulotsütoos, raske trombotsütopeenia, granulotsütopeenia, aneemia, omandatud A hemofiilia
Immuunsüsteemi häired				Anafülaktiline šokk*, seerumtõbi, anafülaktoidsed reaktsioonid, toiduallergia allergiliste sümptomite süvenemine*, ravimi ristreaktiivne ülitundlikkus tienopüridiinide vahel (nt tiklopidiin, prasugreel) (vt lõik 4.4)*
Ainevahetus- ja toitumishäired				Hüopoglükeemia*, podagra* (vt lõik 4.4)
Psühhiaatrilised häired				Hallutsinatsioonid, segasus
Närvisüsteemi häired		Intrakraniaalne verejooks (mõnel juhul lõppes surmaga), peavalu,		Maitsehäired

Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv, teadmata
		paresteesia, peeringlus		
Silma kahjustused		Veritsus silmast (konjunktivaalne, silma, reetina)		
Kõrva ja labürindi kahjustused			Vertiigo	Kuulmise kadu* või tinnitus*
Vaskulaarsed häired	Hematoom			Tõsine hemorraagia, operatsioonihaava veritsus, vaskuliit, hüpotensioon
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Epistaksis			Veritsus hingamisteedes (hemoptüüs, kopsuverejooks), bronhospasm, interstitsiaalne pneumoniit, mittekardiogeenne kopsuturse korduval kasutamisel ja atsetüülsalitsüülhappest tingitud ülitundlikkusreaktsiooni taustal*, eosinofiilne pneumoonia
Seedetrakti häired	Seedetrakti verejooks, diarröa, kõhuvalu, düspepsia	Maohaavand ja duodenaalhaavand, gastriit, oksendamise, iiveldus, kõhukinnisus, meteorism	Retroperitoneaalne verejooks	Seedetrakti ja retroperitoneaalne verejooks fataalse lõpuga, pankreatiit, mao-kaksteistsõrmiku haavand/perforatsioon*, koliit (sh haavandiline või lümfotsütaarne koliit), seedetrakti ülaosa sümptomid* nt gastralgia (vt lõik 4.4), stomatiit. Seedetrakti ülaosa häired (ösofagiit, söögitoru haavandid, mulgustumine, erosiivne gastriit, erosiivne duodeniit, mao-kaksteistsõrmiku haavand/perforatsioon)*; seedetrakti alaosa häired (peensoole [tühi- ja niudesool] ja jämesoole [jämesool ja pärasool] haavandid, koliit ja soole

Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv, teadmata
				mulgustumine)*, seedetrakti ülaosa sümptomid* nt gastralgia (vt lõik 4.4); need ASH'st tingitud seedetrakti reaktsioonid võivad olla seotud verejooksuga või mitte ning võivad esineda atsetüülsalitsüülhappemistahes annusega ja hoiatavate sümptomitega patsientidel või ilma või varasemate seedetrakti tõsiste juhtudega või ilma*, koliit (sh haavandiline või lümfotsütaarne koliit)
Maksa ja sapiteede häired				Äge maksapuudulikkus, maksakahjustus, peamiselt hepatotsellulaarne*, hepatiit, maksaensüümide taseme tõus*, normist erinevad maksafunktsiooni näitajad
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Verevalumid	Lööve, sügelemine, naha veritsemine (purpura)		Bulloosne dermatiit (toksiline epidermise nekrolüüs, Stevensi-Johnsoni sündroom, multiformne erüteem), angioödem, ravimist tingitud ülitundlikkussündroom, ravimist tingitud lööve koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (ingl DRESS), eritematoosne või ekfoliatiivne lööve, urtikaaria, ekseem, lame lihhen
Lihaskoe, sidekoe ja luu kahjustused				Lihaskoe veritsus (hemartroos), artriit, artralgia, müalgia
Neerude ja kuseteede häired		Hematuuria		Äge neerukahjustus (eriti olemasoleva neerukahjustusega, südame decompensatsiooniga,

Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv, teadmata
				nefriitilise sündroomiga patsientidel või samaaegse ravi korral diureetikumidega)*, glomerulonefriit, kreatiniini tõus veres
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Süstekohta veritsus			Palavik
Uuringud		Veritsusaja pikenemine, neutrofiilide arvu langus, trombotsüütide arvu langus		

* Kirjanduses avaldatud teave ASH kohta, esinemissagedus „teadmata“.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Klopidogreeli/atsetüülsalitsüülhappe kombinatsiooniga üleannustamise kohta puuduvad andmed.

Klopidogreel: Üleannustamine klopidogreeli manustamisel võib viia veritsusaja pikenemisele ja järgnevatele veritsustüsistustele. Veritsuse täheldamisel tuleb kaaluda asjakohast ravi. Klopidogreeli farmakoloogilise toime antidooti ei tunta. Kui on tarvilik pikenenud veritsusaja kohene korrigeerimine, võib trombotsüütide infusioon avaldada klopidogreelile vastupidist toimet.

ASH: Mõõduka intoksikatsiooniga on seotud järgnevad sümptomid: pearinglus, peavalu, tinnitus, segasus ja seedetrakti sümptomid (iiveldus, oksendamine ja maovalu).

Raske intoksikatsiooni korral tekivad happe-leelistasakaalu tõsised häired. Algne hüperventilatsioon põhjustab respiratoorse alkaloosi. Supressiivse mõju tulemusel hingamiskeskusele tekib järgnevalt respiratoorne atsidoos. Metaboolset atsidoosi põhjustavad ka salitsülaadid. Et lapsi, imikuid ja väikelapsi näha sageli alles intoksikatsiooni hilisstaadiumis, on nad tavaliselt juba jõudnud atsidoosi faasi.

Tekkida võivad ka järgnevad sümptomid: hüpertermia ja higistamine, dehüdratsioon, rahutus, krampid, hallutsinatsioonid ja hüpoglükeemia. Närvisüsteemi pidurdamine võib viia koomani, kardiovaskulaarse kollapsi ja hingamise seiskumiseni. Atsetüülsalitsüülhappe surmav annus on 25...30 g. Salitsülaadi kontsentratsioon vereplasmas üle 300 mg/l (1,67 mmol/l) viitab intoksikatsioonile.

Mittekardiogeenne kopsuturse võib esineda atsetüülsalitsüülhappe ägeda ja korduva üleannustamise korral (vt lõik 4.8).

Toksilise annuse sissevõtmisel on vajalik hospitaliseerimine. Mõõduka intoksikatsiooni korral võib esile kutsuda oksendamist; ebaõnnestumise korral on näidustatud maoloputus. Seejärel manustatakse aktiivsütt (absorbent) ja naatriumsulfaati (laksatiiv). Näidustatud on uriini leelistamine (250 mmol

naatriumbikarbonaati 3 tunni vältel) jälgides uriini pH-d. Tõsise intoksikatsiooni eelistatud ravimeetodiks on hemodialüüs. Teisi intoksikatsiooninähte ravitakse sümptomaatiliselt.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorid, v.a hepariin, ATC-kood: B01AC30.

Toimemehhanism

Klopidogreel on eelravim, mille üks metaboliit on trombotsüütide agregatsiooni inhibiitor. Klopidogreel peab metaboliseerima CYP450 ensüümide vahendusel, et moodustuks aktiivne metaboliit, mis pärsib trombotsüütide agregatsiooni. Klopidogreeli aktiivne metaboliit pärsib valikuliselt adenosiidifosfaadi (ADP) seondumist selle P2Y₁₂ retseptoriga trombotsüütidele koos järgneva ADP-vahendatud glükoproteiin GPIIb/IIIa kompleksi aktivatsiooniga, pärsides sel teel trombotsüütide agregatsiooni. Tingituna pöördumatust seondumisest on mõjutatud trombotsüüdid kahjustatud oma elutsükli lõpuni (ligikaudu 7...10 päeva) ja trombotsüütide normaalne funktsioon taastub kiirusega, mis vastab trombotsüütide taastekkele. Pärsitakse ka teiste agonistide poolt esile kutsutud trombotsüütide agregatsiooni, blokeerides trombotsüütide aktivatsiooni võimendamist vabanenud ADP poolt.

Kuna aktiivne metaboliit moodustub CYP450 ensüümide vahendusel, millest mõned on polümorfseid või pärsitakse teiste ravimite poolt, ei pärsita trombotsüütide agregatsiooni kõigil patsientidel piisavalt.

Farmakodünaamilised toimed

Klopidogreeli korduv manustamine annuses 75 mg ööpäevas kutsus esile ADP-vahendatud trombotsüütide agregatsiooni olulise pärssimise esimesest päevast alates; toime suurenes progresseeruvalt ja jõudis tasakaalufaasi 3. ja 7. päeva vahel. Tasakaalufaasis oli annusega 75 mg ööpäevas täheldatud keskmine pärssimise ulatus vahemikus 40% kuni 60%. Trombotsüütide agregatsiooni ja veritsusaja normaalsed väärtused taastusid üldiselt 5 päeva jooksul peale ravi katkestamist.

Atsetüülsalitsüülhape pärsib trombotsüütide agregatsiooni prostaglandiin-tsüklooksügenaasi pöördumatu pärssimise teel, takistades seeläbi tromboksaan A₂ moodustumist, mis on trombotsüütide agregatsiooni ja vasokonstriktiooni indutseerija. See toime kestab trombotsüüdi elutsükli vältel.

Eksperimentaalsed andmed viitavad, et samaaegselt manustatud ibuprofeen võib pärssida madalaannuselise atsetüülsalitsüülhappe mõju trombotsüütide agregatsioonile. Ühes uuringus täheldati ASH vähenenud mõju tromboksaani moodustumisele ning trombotsüütide agregatsioonile pärast ibuprofeeni ühekordset manustamist annuses 400 mg ajavahemikus kuni 8 tundi enne või 30 minutit pärast kolmeselt vabaneva atsetüülsalitsüülhappe annust 81 mg. Nende andmete piiratus ja ebaselgus *ex vivo* andmete kohaldatavuse kohta kliinilisele olukorrale tähendab siiski, et kindlaid järeldusi ibuprofeeni regulaarse kasutamise kohta ei saa teha ning ibuprofeeni juhusliku kasutuse mõju on tõenäoliselt kliiniliselt mitteoluline.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Klopidogreel + ASH ohutust ja efektiivsust on hinnatud kolmes topeltpimemeetodil teostatud uuringus, milles osales üle 61900 patsiendi: CURE, CLARITY ja COMMIT uuringud, milles võrreldi klopidogreel + ASH-d ainult ASH-ga, mõlemad kombineeritult muu standardraviga.

CURE uuringusse kaasati 12562 ST-segmendi elevatsioonita ägeda koronaarsündroomiga patsienti (ebastabiilne stenokardia või Q-sakita müokardiinfarkt), kellel viimase valuhoo algusest rindkeres või isheemiale viitavate sümptomite tekkest oli möödunud kuni 24 tundi. Nõutav oli, et patsientidel olid uuele isheemiale viitavad EKG muutused või kardiaalsete ensüümide aktiivsuse tõus või troponiin I või T väärtuse tõus vähemalt kaks korda üle normväärtuse. Patsiendid randomiseeriti saama ravi

klopidogreeliga (300 mg küllastusannusena, millele järgnes 75 mg/ööpäevas, N=6259) pluss ASH (75...325 mg üks kord ööpäevas) või ainult ASH-ga (N=6303, 75...325 mg üks kord ööpäevas) lisaks standardravile. Patsiente raviti kuni üks aasta. CURE uuringus said 823 (6,6%) patsienti samaaegselt raviks ka GPIIb/IIIa retseptorite antagonistide. Hepariine manustati rohkem kui 90% patsientidest ning kaasuv ravi hepariiniga ei mõjutanud märkimisväärselt veritsuste suhtarvu klopidogreel + ASH ja ainult ASH vahel.

Esmase tulemusnäitajani (surm kardiovaskulaarsel (KV) põhjusel, müokardiinfarkt (MI) või insult) jõudnud patsientide arv oli klopidogreel + ASH rühmas 582 (9,3%) ja ASH rühmas 719 (11,4%), mis tähendab suhtelise riski vähenemist (RRR) 20% (95% CI 10...28%; $p=0,00009$) klopidogreel + ASH rühmas [suhtelise riski vähenemine oli konservatiivset ravi saanud patsientidel 17%, patsientidel, kellel teostati perkutaanne transluminaalne koronaarangioplastika (PTCA) koos stendiga või ilma, 29% ja koronaararteri šunteerimise (CABG) korral 10%]. Uued kardiovaskulaarsed haigusjuhtumid (esmane tulemusnäitaja) hoiti ära suhtelise riski vähenemisega 22% (CI:8,6; 33,4) uuringu ajavahemikus 0...1. kuu, 32% (CI: 12,8; 46,4) 1...3. kuu, 4% (CI:-26,9; 26,7) 3...6. kuu, 6% (CI:-35,5; 34,3) 6...9. kuu ja 14% (CI: -31,6; 44,2) 9...12. kuu. Seega üle 3 kuu kestnud ravi korral klopidogreel + ASH grupis saavutatud kasu enam ei suurenenud, kuid verejooksu risk püsis (vt lõik 4.4).

Klopidogreeli kasutamine CURE uuringus oli seotud trombolüütilise ravi vajaduse langusega (RRR=43,3%; CI:24,3%; 57,5%) ja GPIIb/IIIa inhibiitorite vajaduse langusega (RRR=18,2%; CI: 6,5%; 28,3%).

Esmase liittulemusnäitajaga (surm KV põhjusel, MI, insult või refraktaarne isheemia) patsientide arv oli klopidogreel + ASH rühmas 1035 (16,5%) ja ASH rühmas 1187 (18,8%), mis tähendab suhtelise riski vähenemist 14% (95% CI 6...21%; $p=0,0005$) klopidogreel + ASH rühmas. See kasu seisnes peamiselt MI esinemissageduse statistiliselt olulises vähenemises [287 (4,6%) klopidogreel + ASH rühmas ja 363 (5,8%) ASH rühmas]. Mõju rehospitalseerimise sagedusele ebastabiilse stenokardia tõttu ei täheldatud.

Erinevate näitajatega (nt ebastabiilne stenokardia, või Q-sakita MI, madal või kõrge riskitase, diabeet, revaskularisatsioonivajadus, vanus, sugu jne) patsiendirühmade tulemused olid kooskõlas esmase analüüsi tulemustega. Eriti näitasid *post-hoc* analüüsi andmed 2172 patsiendi kohta (17% CURE kogupopulatsioonist), kellele paigaldati võrkjõu (stent) (stent-CURE), et klopidogreeli võrdluses platseeboga saavutati oluline RRR 26,2% klopidogreeli kasuks esmase liittulemusnäitaja osas (surm KV põhjusel, MI, insult) ning oluline RRR 23,9% teise esmase liittulemusnäitaja osas (surm KV põhjusel, MI, insult või refraktaarne isheemia). Veelgi enam, klopidogreeli ohutusprofiil selle alarühmi patsientidel ei toonud esile ühtegi erilist probleemi. Seega on selle alarühma tulemused kooskõlas uuringu üldiste tulemustega.

ST-segmendi elevatsiooniga ägeda MI-ga patsientidel uuriti klopidogreeli efektiivsust ja ohutust 2 randomiseeritud, platseebokontrolliga, topeltpimemeetodil teostatud uuringus: CLARITY ja COMMIT.

CLARITY uuringus osales 3491 patsienti, kellel ST-segmendi elevatsiooniga MI algusest oli möödunud kuni 12 tundi ning planeeriti trombolüütilist ravi. Patsientidele manustati klopidogreeli (300 mg küllastusannus, seejärel 75 mg/ööpäevas, $n=1752$) pluss ASH-d või ainult ASH-d ($n=1739$), (küllastusannus 150...325 mg, seejärel 75...162 mg/ööpäevas), fibrinolüütilist ravimit ja vajadusel hepariini. Patsiente jälgiti 30 päeva. Esmane kombineeritud tulemusnäitaja oli infarktiga seotud arterisulgus angiogrammis enne haiglast väljakirjutamist, surm või korduv MI enne koronaarangiograafiat. Patsientidel, kellel ei teostatud koronaarangiograafiat, oli esmane tulemusnäitaja surm või korduv müokardi infarkt 8 päeva jooksul või enne haiglast väljakirjutamist. Patsiendipopulatsioonis oli 19,7% naisi ja 29,2% ≥ 65 -aastaseid. Kokku 99,7% patsientidest sai fibrinolüütikume (fibriinspetsiifilisi 68,7% ja mittespetsiifilisi 31,1%), 89,5% hepariini, 78,7% beeta-adrenoblokaatoreid, 54,7% AKE inhibiitoreid ja 63% statiine.

Viisteist protsenti (15,0%) patsientidest klopidogreel + ASH rühmas ja 21,7% ainult ASH-ga ravi saanute rühmas jõudis esmase tulemusnäitajani, mis tähendab absoluutse riski vähenemist 6,7% ja

sündmuse tekke tõenäosuse vähenemist 36% klopidooreli kasuks (95% CI: 24, 47%; $p < 0,001$), peamiselt infarktiga seotud arterisulguste arvu vähenemise tõttu. Kasu täheldati kõigis eelnevalt määratletud alagruppides, sh ea, soo, infarkti lokaliseerimise ja fibrinolüütilise ravimi või hepariini tüübi alusel.

2x2-faktorilise ülesehitusega COMMIT uuringus osales 45852 patsienti, kellel MI kahtlusele viitavate sümptomite algusest oli möödunud kuni 24 tundi ja EKG-s olid seda toetavad muutused (st ST elevatsioon, ST depressioon või His'i kimbu vasaku sääre blokaad). Patsientidele manustati klopidooreli (75 mg/ööpäevas, $n=22961$) pluss ASH-d (162 mg/ööpäevas) või ainult ASH-d (162 mg/ööpäevas, $n=22891$) 28 päeva jooksul või kuni haiglast väljakirjutamiseni. Esmased liitumisenäitajad olid surm mistahes põhjusel ja esmane kordusinfarkt, insult või surm. Populatsioonis oli naised 27,8%, ≥ 60 -aastaseid 58,4% (≥ 70 -aastaseid 26%) ja fibrinolüütikumide manustati 54,5% patsientidest.

Klopidooreel + ASH vähendas märkimisväärselt mistahes põhjusel surma suhtelist riski 7% ($p=0,029$) ja reinfarktist, insuldist ja surmast koosneva kombineeritud tulemusnäitaja suhtelist riski 9% ($p=0,002$), mis tähendab absoluutse riski vähenemist vastavalt 0,5% ja 0,9%. Kasu täheldati juba 24 tunni jooksul, sõltumata east, soost ja fibrinolüütikumide manustamisest või mitte.

Lapsed

Euroopa Raviamet ei kohusta esitama klopidooreli/atsetüülsalitsüülhappe kombinatsiooniga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta koronaarteroskleroosi ravis (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Klopidooreel:

Imendumine

Ühekordsel ja korduval manustamisel annuses 75 mg ööpäevas imendub klopidooreel kiiresti. Muutumatul kujul klopidooreli keskmine maksimaalne kontsentratsioon vereplasmas (ligikaudu 2,2...2,5 ng/ml pärast ühekordset annust 75 mg) saavutati ligikaudu 45 minutit pärast manustamist. Imendumine on vähemalt 50%, lähtudes klopidooreli metaboliitide eritumisest uriiniga.

Jaotumine

Klopidooreel ja peamine tsirkuleeriv (inaktiivne) metaboliit seonduvad *in vitro* pöörduvalt inimese vereplasma valkudega (vastavalt 98% ja 94%). Seundumine *in vitro* on mitte-küllastuv laias kontsentratsioonivahemikus.

Biotransformatsioon

Klopidooreel metaboliseerub ulatuslikult maksas. Klopidooreel metaboliseerub *in vitro* ja *in vivo* kaht metaboolset rada mööda: ühes on vahendajaks esteraasid ja see viib hüdroolüüsi kaudu inaktiivse karboksüülhappe derivaadi tekkeni (85% tsirkuleerivatest metaboliitidest) ning teist vahendavad mitmed P450 tsütokroomid. Klopidooreel metaboliseerub esmalt 2-okso-klopidooreel-vahemetaboliidiks. 2-okso-klopidooreel-vahemetaboliidi järgnev metabolism viib aktiivse metaboliidi moodustumiseni, milleks on klopidooreli tioolderivaat. *In vitro* on selle metaboolse raja vahendajateks CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 ja CYP2B6. *In vitro* isoleeritud aktiivne tioolmetaboliit seondub kiiresti ja pöörduvalt trombotsüütidel olevate retseptoritega, pärssides niimoodi trombotsüütide agregatsiooni.

Aktiivse metaboliidi C_{max} on pärast 300 mg küllastusannuse ühekordset manustamist 2 korda kõrgem kui pärast 75 mg säilitusannuse korduvat manustamist 4 päeva vältel. C_{max} saavutatakse ligikaudu 30...60 minutit pärast manustamist.

Eritumine

Klopidooreli 14C-ga märgistatud annuse suukaudsel manustamisel inimesele eritus ligikaudu 50% uriiniga ja ligikaudu 46% väljaheitega 120 tunni jooksul pärast manustamist. Pärast ühekordset manustamist suu kaudu annuses 75 mg on klopidooreli poolväärtusaeg ligikaudu 6 tundi. Peamise

tsirkuleeriva (inaktiivse) metaboliidi eliminatsiooni poolväärtusaeg pärast ühekordset annust ja korduval manustamisel oli 8 tundi.

Farmakogeneetika

CYP2C19 osaleb nii aktiivse metaboliidi kui ka 2-okso-vahemetaboliidi moodustumises.

Klopidogreeli aktiivse metaboliidi farmakokineetika ja trombotsüütide agregatsiooni vastane efekt varieeruvad *ex vivo* mõõdetud trombotsüütide agregatsiooni alusel CYP2C19 genotüübist sõltuvalt.

CYP2C19*1 alleel vastab täielikult toimivale metabolismile, kuid CYP2C19*2 ja CYP2C19*3 alleelid on mittefunktsionaalsed. Enamikul valgenahalistest (85%) ja asiaatidest (99%) on puudulik metabolism seotud CYP2C19*2 ja CYP2C19*3 alleelidega. Vähenenud metabolismiga seotud muud alleelid on CYP2C19*4, *5, *6, *7 ja *8. Puuduliku metabolismiga patsiendil on kaks eelnevalt määratletud mittefunktsioneerivat alleeli. CYP2C19 puuduliku metaboliseerimisvõimega genotüüpide publitseeritud esinemissagedused on 2% valgenahalistel, 4% mustanahalistel ja 14% asiaatidel. On olemas diagnostilised analüüsid patsiendi CYP2C19 genotüübi määramiseks.

Ravimi ristvahetusega uuringus hinnati 40 tervel uuritava (10 igast neljast CYP2C19 metabolismigrupist – ülikiire, ulatuslik, vahepealne ja puudulik) farmakokineetikat ja trombotsüütide ravivastust pärast klopidogreeli manustamist annuses 300 mg ja seejärel 75 mg üks kord ööpäevas ning 600 mg ja seejärel 150 mg ööpäevas, kumbki kokku 5 päeva kuni püsi-asakaalu saavutamiseni. Ülikiire, ulatusliku ja vahepealse metabolismi korral ei olnud aktiivse metaboliidi süsteemses saadavuses ja keskmises trombotsüütide agregatsiooni pärssimises (IPA) olulisi erinevusi. Puuduliku metabolismiga isikutel langes aktiivse metaboliidi süsteemne saadavus 63%...71%, võrreldes ulatusliku metabolismiga isikutega. Pärast manustamist annuses 300 mg/75 mg langes trombotsüütide ravivastus puuduliku metabolismiga isikutel keskmise IPA (5 µm ADP) alusel 24% (24 tundi) ja 37% (5. päev), võrreldes IPA-ga ulatusliku metabolismiga isikutel 39% (24 tundi) ja 58% (5. päev) ning vahepealse metabolismiga isikutel 37% (24 tundi) ja 60% (5. päev). Pärast manustamist annuses 600 mg/150 mg oli puuduliku metabolismiga isikutel aktiivse metaboliidi süsteemne saadavus suurem kui pärast manustamist annuses 300 mg/75 mg. Lisaks oli IPA 32% (24 tundi) ja 61% (5. päev), mis oli kõrgem kui pärast manustamist annuses 300 mg/75 mg puuduliku metabolismiga isikutele ja samaväärne teiste CYP2C19 metabolismitüüpidega pärast manustamist annuses 300 mg/75 mg. Asjakohane annustamisskeem selle patsiendipopulatsiooni jaoks ei ole kliinilise tulemusnäitajaga uuringutes kindlaks tehtud.

Kooskõlas ülaltoodud tulemustega näitas 6 uuringu metaanalüüs 335 klopidogreeliga ravitud patsiendi kohta, et püsi-asakaalu korral oli aktiivse metaboliidi süsteemne saadavus vahepealse metabolismiga isikutel 28% ja puuduliku metabolismiga isikutel 72% madalam ning trombotsüütide agregatsiooni pärssimine (5 µm ADP) langenud IPA väärtuste erinedes vastavalt 5,9% ja 21,4%, võrreldes ulatusliku metabolismiga isikutega.

CYP2C19 genotüübi mõju kliinilistele tulemusnäitajatele ei ole hinnatud prospektiivsetes randomiseeritud kontrollitud uuringutes. Teostatud on siiski mitmeid retrospektiivseid analüüse, et hinnata selle mõju klopidogreeliga ravitavatele patsientidele, kelle kohta on olemas genotüüpiseerimisandmed: CURE (n=2721), CHARISMA (n=2428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1477) ja ACTIVE-A (n=601), ning avaldatud mitmeid kohordiuuringuid.

TRITON-TIMI 38 uuringus ja 3 kohordiuuringus (Collet, Sibbing, Giusti) oli kombineeritud patsiendigrupis, mis koosnes vahepealse või puuduliku metabolismiga isikutest, kõrgem südame-veresoonkonna haigusjuhtude (surm, müokardi infarkt, insult) ja stenditromboosi esinemissagedus kui ulatusliku metabolismiga isikutel.

CHARISMA uuringus ja ühes kohordiuuringus (Simon) täheldati haigusjuhtude esinemissageduse tõusu ainult puuduliku metabolismiga isikutel, võrreldes ulatusliku metabolismiga isikutega.

CURE, CLARITY, ACTIVE-A uuringutes ja ühes kohordiuuringus (Trenk) ei täheldatud haigusjuhtude esinemissageduse tõusu metabolismitüübi alusel.

Ükski nimetatud analüüsides ei olnud piisavalt suur, et tuvastada olulist erinevust tulemusnäitajates puuduliku metabolismi korral.

Eripopulatsioonid

Klopidogreeli aktiivse metaboliidi farmakokineetika nendes eripopulatsioonides ei ole teada.

Neerukahjustus

Klopidogreeli korduval manustamisel annuses 75 mg ööpäevas oli tõsise neeruhaigusega (kreatiniini kliirens 5...15 ml/min) isikutel ADP-indutseeritud trombotsüütide agregatsioon madalam (25%) kui tervetel isikutel, kuid veritsusaja pikenemine oli samaväärne tervete isikutega, kellele manustati klopidogreeli 75 mg ööpäevas. Lisaks oli kliiniline taluvus hea kõigil patsientidel.

Maksakahjustus

Pärast klopidogreeli manustamist annuses 75 mg ööpäevas 10 päeva jooksul tõsise maksakahjustusega patsientidele oli ADP-indutseeritud trombotsüütide agregatsiooni pärssimine sarnane tervetel isikutel täheldatuga. Ka keskmine veritsusaja pikenemine oli kahes rühmas sarnane.

Rass

CYP2C19 alleelide levimus, mille tulemuseks on CYP2C19 vahepealne või puudulik metabolism, varieerub sõltuvalt rassist/etnilisest päritolust (vt farmakogeneetika). Kirjanduses on saadaval piiratud andmed asiaatide populatsiooni kohta, et hinnata CYP genotüpiseerimise mõju kliinilistele tulemustele.

Atsetüülsalitsüülhape (ASH):

Imendumine

Pärast imendumist hüdrolüüsib klopidogreeli/atsetüülsalitsüülhappe kombinatsioonis sisalduv ASH salitsüülhappeks; atsetüülsalitsüülhappe maksimaalne kontsentratsioon vereplasmas saavutatakse 1 tunni jooksul pärast manustamist ja ASH tase vereplasmas ei ole määratav 1,5...3 tundi pärast manustamist.

Jaotumine

ASH seondub vereplasma valkudega halvasti ja selle jaotusruumala on väike (10 l). Selle metaboliit salitsüülhape seondub suurel määral vereplasma valkudega, kuigi seondumine on kontsentratsioonist sõltuv (mittelineaarne). Madalas kontsentratsioonis (<100 mikrogrammi/ml) on ligikaudu 90% salitsüülhapest seotud albuminiga. Salitsüülhape jaotub laialdaselt kõikidesse kudedesse ja kehavedelikesse, k.a kesknärvisüsteem, rinnapiim ja lootekoed.

Biotransformatsioon ja eritumine

Klopidogreeli/atsetüülsalitsüülhappe kombinatsioonis sisalduv ASH hüdrolüüsitakse vereplasmas kiiresti salitsüülhappeks poolväärtusajaga 0,3...0,4 tundi ASH annuste kohta 75...100 mg. Salitsüülhape konjugeeritakse esmaselt maksas salitsüülkusiinohappeks, fenoolglükuroniidiks, atsüülglükuroniidiks ja mitmeks väiksemaks metaboliidiks. Klopidogreeli/atsetüülsalitsüülhappe kombinatsioonis sisalduva salitsüülhappe poolväärtusaeg vereplasmas on ligikaudu 2 tundi. Salitsüülhappe ainevahetus on küllastuv ja kõrgete kontsentratsioonide korral seerumis organismi kogu kliirens väheneb maksa piiratud võime tõttu moodustada salitsüülhappet ja fenoolglükuroniiidi. Toksilise annuse (10...20 g) korral võib poolväärtusaeg vereplasmas pikeneda üle 20 tunni. ASH suurte annuste korral on salitsüülhappe eritumine null-kineetikaga (st eritumise kiirus on ühtlane vereplasma kontsentratsiooni suhtes) koos poolväärtusajaga 6 tundi või enam. Muutumatu toimeaine eritumine neerude kaudu sõltub uriini pH-st. Uriini pH tõustes üle 6,5 suureneb vaba salitsüülhappe eritumine neerude kaudu tasemelt <5% tasemele >80%. Terapeutiliste annuste korral on uriinis leitud ligikaudu 10% salitsüülhappet, 75% salitsüülkusiinohappet, 10% fenool- ja 5% atsüülglükuroniidisalitsüülhappet.

Mõlema aine farmakokineetiliste ja metaboolsete omaduste põhjal ei ole kliiniliselt märkimisväärsed farmakokineetilised koostoimed tõenäosed.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Klopidogreel: Loomkatsetes rottide ja paavianitega täheldati kõige sagedamini muutusi maksas. Muutused ilmnesid selliste annuste kasutamisel, mis on vähemalt 25 korda suuremad kui inimestel kasutatav kliiniline annus 75 mg/ööpäevas ja tulenesid metabolismis osalevate maksaensüümide mõjutamisest. Inimestel ei ole klopidogreeli terapeutiliste annuste manustamisel täheldatud mõju metabolismis osalevate maksaensüümide aktiivsusele.

Väga suurte annuste kasutamisel täheldati rottidel ja paavianitel seedetrakti häireid (gastriit, maoerosioonid ja/või oksendamine).

Klopidogreeli manustamisel hiirtele 78 nädala ja rottidele 104 nädala jooksul annustes kuni 77 mg/kg ööpäevas (mis on vähemalt 25 korda suurem kui inimeste kliiniline annus 75 mg päevas) ei leitud tõendeid kantserogeensuse kohta.

Klopidogreeli on uuritud paljudes *in vitro* ja *in vivo* genotoksilisuse uuringutes, genotoksilist toimet ei ole täheldatud.

Klopidogreelil puudus mõju isas- ja emasrottide fertiilsusele ning see ei olnud teratogeenne ei rottidele ega ka küülikutele. Manustatuna lakteerivatele rottidele põhjustas klopidogreel järglaste arengu kerge pidurdumise. Spetsiifilised farmakokineetilised uuringud radioaktiivselt märgistatud klopidogreeliga on näidanud, et esialgne ühend või tema metaboliidid erituvad piima. Seetõttu ei saa välistada otsest (kerge toksilisus) või kaudset (maitse halvenemine) toimet.

Atsetüülalitsüülhape: Ühekordse manustamise uuringud on näidanud suukaudselt manustatava ASH vähest toksilisust. Korduvtoksilisuse uuringud näitasid, et rotid taluvad hästi annuseid kuni 200 mg/kg/ööpäevas; koerad on tundlikumad, mis on tõenäoliselt tingitud koerlaste kõrgest tundlikkusest MSPVA ultserogeense toime suhtes. ASH-ga ei ole ilmnenud murettekitavat genotoksilisust või klastogeensust. Ehkki ASH kar sinogeensust ei ole formaalselt uuritud, on näidatud, et see ei soodusta kasvajaid.

Reproduktsioonitoksilisuse andmed näitavad ASH teratogeensust mitmetel laboriloomadel.

Loomadel on näidatud, et prostaglandiinide sünteesi inhibiitori manustamise tulemuseks on tiinuse katkemine pre- ja postimplantatsiooniperioodil ning embrüo-fetaalne suremus. Lisaks on loomadel, kellele manustati prostaglandiinide sünteesi inhibiitoreid organogeneesi perioodil, täheldatud mitmesuguste, k.a kardiovaskulaarsete vääringute esinemissageduse tõusu.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Laktoosmonohüdraat
Mikrokristalliline tselluloos
Hüdroksüpropüülselluloos 100 cP
Krospovidoon (tüüp A)
Steariinhape
Kroskarmelloosnaatrium
Hüdrogeniseeritud taimeõli
Naatriumlaaurüülsulfaat

Tableti kate:

Hüpromelloos 15 cP
Polüdekstroos
Titaandioksiid (E171)

Talk
Maltodekstriin
Keskmise ahelaga triglütseriidid
Kollane raudoksiid (E172)
Karmin (E120)
Punane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

18 kuud.

Pärast pudeli esmast avamist: 30 päeva.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiinium + kuivatusaine – alumiiniumblistrid. Pakendisuurused 10, 14, 28, 30, 50, 90 ja 100 õhukese polümeerikattega tabletti.

Valged HDPE pudelid ja rohelised polüpropüleenist (PP) lastekindlad kuivatusainega korgid.

Pakendisuurus 30 õhukese polümeerikattega tabletti.

Valged HDPE mitmekihilised pudelid ja rohelised polüpropüleenist (PP) lastekindlad kuivatusainega korgid. Pakendisuurus 30 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/942/006-014

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: {PP/KK/AAAA}

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

{KK/AAAA}

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>

Ravimil on müügiluba lõppenud

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED
- D. RAVIMIPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

Pliva Croatia Ltd
Prilaz baruna Filipovica 25
10 000 Zagreb
Horvaatia

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

TEVA UK Limited
BRAMPTON ROAD
HAMPDEN PARK
EASTBOURNE,
EAST SUSSEX, BN22 9AG,
Ühendkuningriik

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

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

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi perioodilisi ohutusaruandeid kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punktis 7 sätestatud ja Euroopa ravimite veebiportaalis avaldatud liidu

kontrollpäevade loetelu (EURD loetelu) nõuetega.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Kui perioodilise ohutusaruande esitamine ja riskijuhtimiskava ajakohastamise kuupäevad kattuvad, võib need esitada samal ajal.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

A. PAKENDI MÄRGISTUS

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP blistritele

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/75 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Clopidogrelum/Acidum acetylsalicylicum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 75 mg klopidogreeli (vesiniksulfaadina) ja 75 mg atsetüülsalitsüülhapet.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisainformatsiooni vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

14 õhukese polümeerikattega tabletti

28 õhukese polümeerikattega tabletti

30 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.
Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA ADDRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/942/001-003

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/75 mg

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/75 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Clopidogrelum/Acidum acetylsalicylicum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Teva Pharma B.V.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP pudelitele

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/75 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Clopidogrelum/Acidum acetylsalicylicum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 75 mg klopidogreeli (vesiniksulfaadina) ja 75 mg atsetüülsalitsüülhapet.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisainformatsiooni vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

30 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

Pärast pudeli esmast avamist kasutage 30 päeva jooksul.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA ADDRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/942/004-005

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/75 mg

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDELI SILT****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/75 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Clopidogrelum/Acidum acetylsalicylicum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 75 mg klopidogreeli (vesiniksulfaadina) ja 75 mg atsetüülsalitsüülhapet.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisainformatsiooni vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

30 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÖLBLIKKUSAEG**

Kölblik kuni:

Pärast pudeli esmast avamist kasutage 30 päeva jooksul.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME-MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/942/004-005

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP blistritele

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Clopidogrelum/Acidum acetylsalicylicum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 75 mg klopidogreeli (vesiniksulfaadina) ja 100 mg atsetüülsalitsüülhapet.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisainformatsiooni vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

10 õhukese polümeerikattega tabletti
14 õhukese polümeerikattega tabletti
28 õhukese polümeerikattega tabletti
30 õhukese polümeerikattega tabletti
50 õhukese polümeerikattega tabletti
90 õhukese polümeerikattega tabletti
100 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.
Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/942/006-012

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/100 mg

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Clopidogrelum/Acidum acetylsalicylicum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Teva Pharma B.V.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP pudelitele

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Clopidogrelum/Acidum acetylsalicylicum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 75 mg klopidogreeli (vesiniksulfaadina) ja 100 mg atsetüülsalitsüülhapet.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisainformatsiooni vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

30 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

Pärast pudeli esmast avamist kasutage 30 päeva jooksul.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA ADDRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/942/013-014

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/100 mg

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDELI SILT****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Clopidogrelum/Acidum acetylsalicylicum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 75 mg klopidogreeli (vesiniksulfaadina) ja 100 mg atsetüülsalitsüülhapet.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisainformatsiooni vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

30 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÖLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

Pärast pudeli esmast avamist kasutage 30 päeva jooksul.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.
Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/942/013-014

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

B. PAKENDI INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/75 mg õhukese polümeerikattega tabletid Klopidogreel/atsetüülsalitsüülhape

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva võtmist
3. Kuidas Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva ja milleks seda kasutatakse

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva sisaldab klopidogreeli ja atsetüülsalitsüülhapet (ASH) ning kuulub trombotsüütide agregatsiooni pärssivate ravimite rühma. Trombotsüüdid on väga väikesed vere vormelemendid, mis vere hüübimise käigus kokku kleepuvad. Vältides sellist kokkukleepumist teatud veresoontes (nimetatakse arteriteks), vähendavad antiagregandid verehüüvete moodustumise võimalust (seda protsessi nimetatakse aterotromboosiks).

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva't võtavad täiskasvanud, et ära hoida verehüüvete (trombide) teket arterites, mis võib viia aterotrombooliste juhtumite tekkeni (nt insult, südameatakk või surm).

Teile on määratud Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva kahe üksikravimi, klopidogreeli ja ASH asemel, aitamaks ära hoida verehüübeid, sest teil on olnud tõsine valu rindkeres, mida nimetatakse „ebastabiilseks stenokardiaks“ või südameatakk (müokardiinfarkt). Sellise seisundi raviks võidakse paigaldada umbunud või kitsenenud arterisse võrkтору taastamiseks vajalik verevool.

2. Mida on vaja teada enne Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva võtmist

Ärge võtke Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva't:

- Kui olete klopidogreeli, atsetüülsalitsüülhappe (ASH) või selle ravimi mistahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- Kui olete allergiline teiste ravimite suhtes, mida kutsutakse mittesteroidseteks põletikuvastasteks aineteks ning kasutatakse lihaste või liigeste põletikuliste seisundite ja/või valulikkuse raviks.
- Kui teil esineb tervisehäire, mis võib olla kombinatsioon astmast, eritusest ninast (nohu) ja polüüpidest (teatud tüüpi moodustised ninaõõnes.)
- Kui teil esineb tervisehäire, millega kaasneb verejooks, näiteks maohaavand või ajusisene verejooks.
- Kui te põete rasket maksahaigust.
- Kui te põete rasket neeruhaigust.
- Kui teie rasedus on viimases trimestris.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Kui teil esineb mõni allpool nimetatud seisund, peate sellest enne Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva võtmist oma arstile rääkima:

- kui teil on verejooksu oht seoses alljärgnevaga:
 - tervisehäire, millega kaasneb sisemise verejooksu oht (nt maohaavand);
 - verehaigus, millega kaasneb kalduvus sisemistele verejooksudele (veritsus ükskõik millistes teie keha kudedes, organites või liigestes);
 - hiljutine raske vigastus;
 - hiljuti tehtud kirurgiline operatsioon (ka hambaoperatsioon);
 - teil on plaanis kirurgiline operatsioon (sh hambaoperatsioon) lähema seitsme päeva jooksul.
- kui teil on olnud ajuarteris tromb (isheemiline insult) viimase seitsme päeva jooksul;
- kui te põete neeru- või maksahaigust;
- kui teil on astma või on olnud allergilisi reaktsioone, sh allergia teie raviks kasutatud mis tahes ravimi suhtes;
- kui teil on podagra.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva võtmise ajal:

- peate teavitama oma arsti,
 - kui teil on plaanis kirurgiline operatsioon (sh hambaoperatsioon);
 - kui teil on mao- või kõhuvalu või mao- või sooleverejooks (punane või must väljaheide);
- te peate **koheste teavitama oma arsti**, kui teil tekib seisund (tuntud kui trombootiline trombotsütopeeniline purpur ehk TTP), millega kaasneb palavik ja nahaalused verevalumid, mis võivad olla punased täppverevalumid, koos seletamatu äärmise väsimusega või ilma, segasus, naha või silma limaskestade kollasus (kollatõbi) (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“).
- kui te lõikate endale sisse või vigastate ennast, võib verituse seiskumiseks kuluda tavalisest rohkem aega. See on seotud ravimi toimega, sest see ennetab veretrombide teket. Väikeste sisselõigete või vigastuste korral, nt sisselõikamisel, habemeajamisel, ei ole tavaliselt muretsemiseks põhjust. Kui te siiski olete mures veritsemise pärast, **võtke koheste ühendust oma arstiga** (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“).
- teie arst võib määrata vereanalüüse.

Lapsed ja noorukid

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva ei ole ette nähtud kasutamiseks lastel ja alla 18-aastastel noorukitel. Eksisteerib võimalik seos atsetüülsalitsüülhappe (ASH) ja Reye' sündroomi tekke vahel, kui ASH-d sisaldavat ravimit antakse lastele või noorukitele viirusinfektsiooni raviks. Reye' sündroom on väga harva esinev haigus ning võib lõppeda surmaga.

Muud ravimid ja Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

Mõned teised ravimid võivad mõjutada Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva toimet ja vastupidi.

Te peate rääkima oma arstile, eriti kui võtate:

- suukaudseid antikoagulantere – vere hüübimist pärssivaid ravimeid,
- ASH-d või teisi mittesteroidseid põletikuvastaseid ravimeid, mida tavaliselt kasutatakse lihaste ja/või liigeste valulike ja/või põletikuliste haiguste korral,
- hepariini või teisi süstitavaid ravimeid, mis vähendavad vere hüübimist,
- omeprasooli, esomeprasooli või tsimetidiini – ravimid, millega ravitakse maoärritust,
- metotreksaati, ravimit, mida kasutatakse raskete liigeshaiguste (reumatoidartriit) või nahahaiguste (psoriaas) raviks,
- probenetsiidi, bensbromarooni või sulfiinprasooni - ravimid, mida kasutatakse podagra raviks,

- flukonasooli, vorikonasooli, tsiprofloksatsiini või klooramfenikooli - ravimid, mida kasutatakse bakteriaalsete ja seeninfektsioonide raviks,
- fluoksetiini, fluvoksamiini või moklobemiidi, ravimeid, mida kasutatakse depressiooni raviks,
- karbamasepiini või okskarbasepiini - ravimid, mida kasutatakse teatud tüüpi epilepsia raviks,
- tiklopidiini, teine trombotsüütide agregatsiooni vastane aine.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva võtmise ajal **ei tohi** te võtta teisi klopidogreeli sisaldavaid ravimeid.

ASH juhupärane kasutamine (vähem kui 1000 mg mistahes 24-tunnise perioodi jooksul) ei tohiks üldiselt probleeme tekitada, kuid teistel asjaoludel pikemaajalise kasutamise korral peab oma arsti või apteekriga nõu pidama.

Rasedus ja imetamine

Ärge võtke Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva't raseduse kolmandal trimestril. On soovitatav seda ravimit mitte võtta raseduse esimesel ja teisel trimestril.

Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasesstuda, pidage enne Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva võtmist nõu oma arsti või apteekriga. Kui jääte rasedaks Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva kasutamise ajal, **konsulteerige viivitamatult oma arstiga**, sest Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva võtmine raseduse ajal ei ole soovitatav.

Selle ravimi kasutamise ajal **ei tohi** te imetada.

Kui te imetate või plaanite imetada, konsulteerige oma arstiga enne selle ravimi võtmist.

Enne mistahes ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva ei peaks avaldama mõju teie autojuhtimise või masinate käsitsemise võimele.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva sisaldab laktoosi

Kui teie arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi võtmist konsulteerima oma arstiga.

3. Kuidas Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva't võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu arsti või apteekriga.

Soovitatav annus on üks tablett Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva't päevas, võetuna suu kaudu klaasitäie veega, koos toiduga või ilma.

Te peate võtma oma ravimit iga päev samal kellaajal.

Sõltuvalt teie seisundist määrab teie arst aja kestuse, mille vältel te peate võtma Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva't. Kui teil on olnud südameatakk, määratakse ravi vähemalt neljaks nädalaks. Igal juhul peate te ravimit võtma senikaua, kuni arst seda teile määrab.

Kui te võtate Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva't rohkem kui ette nähtud

Võtke otsekohe ühendust oma arstiga või minge lähima haigla erakorralise vastuvõtu osakonda kõrgenenud veritsusohu tõttu.

Kui te unustate Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva't võtta

Kui te unustate Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva annuse võtmata, kuid see meenub teile 12 tunni jooksul pärast tavapärasest ravimi võtmise aega, võtke tablett kohe sisse ning järgmine annus võtke tavapärasel ajal.

Kui unustate tableti võtmata rohkem kui 12 tunni jooksul, võtke lihtsalt järgmine annus tavapärasel ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui tablett ununes eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva võtmise

Ärge lõpetage ravi, kui arst ei ole seda palunud teha. Enne ravi lõpetamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui teie arst on ajutiselt peatanud ravimi võtmise, küsige arstilt, millal ravi uuesti alustada.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Võtke otsekohe ühendust oma arstiga, kui teil on:

- palavik, infektsioonhaiguse nähud või ekstreemne väsimus. Need võivad olla põhjustatud teatud vereliblede arvu vähenemisest.
- maksahäirete tunnused, nt naha ja/või silma limaskestade kollakaks muutumine (kollatõbi) koos veritsemisega, mis väljendub nahaaluste täppverevalumitena ja/või segasusega või ilma (vt lõik 2 „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).
- suu limaskesta turse või nahahäired, nt lööve ja sügelemine, villid nahal. Need võivad olla allergilise reaktsiooni nähud.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimeks on veritsus.

Verejooks võib avalduda maos või sooles, verevalumitena, hematoomina (ebatavaline verejooks või nahaalune verevalum), ninaverijooksuna, verena urimis. Vähestel juhtudel on teatatud ka verejooksudest silmades, koljusiseselt, kopsudes või liigestes.

Kui teil tekib kauakestev veritsus ravi ajal Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva'ga

Kui te vigastate ennast, võib veritsuse lõppemiseni kuluda rohkem aega kui tavaliselt. See on tingitud selle ravimi toimest, mis takistab verehüüvete teket. Väiksemate löikehaavade ja vigastuste korral, nt sisselõige, habemeajamine, ei ole see tavaliselt probleemiks. Kui tekkinud veritsus teeb teile muret, **võtke otsekohe oma arstiga ühendust** (vt lõik 2 „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).

Teised kõrvaltoimed on järgmised:

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 inimesel 10-st):

- kõhulahtisus
- kõhuvalu
- seedehäired või kõrvetised.

Aeg-aalt esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 inimesel 100-st):

- peavalu
- maohaavand
- oksendamine
- iiveldus
- kõhukinnisus
- liigne gaaside teke maos või sooltes
- lööve
- sügelus
- pearinglus
- torkimistunne ja tundetud.

Harva esinev kõrvaltoime (võib tekkida kuni 1 inimesel 1000-st):

- peapööritus.

Väga harva esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 inimesel 10000-st):

- kollatõbi
- kõrvetised maos ja/või söögitorus
- tugev kõhuvalu koos seljavaluga või ilma
- palavik
- hingamisraskused, mõnikord koos kõhaga
- üldised allergilised reaktsioonid (nt üldine kuumatunne koos ootamatu üldise ebamugavustundega kuni minestamiseni)
- suu limaskesta turse
- villid nahal
- nahaallergia
- suu limaskesta haavandid (stomatiit)
- vererõhu langus
- segasus
- hallutsinatsioonid
- liigesevalu
- lihasvalu
- toidu maitse muutus
- väikeste veresoonte põletik.

Teadmata esinemissagedusega kõrvaltoimed (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- haavandi mulgustumine
- helin kõrvus
- kuulmise kadu
- äkilised eluohtlikud allergilised reaktsioonid
- neeruhaigus
- madal veresuhkur
- podagra (valulike, turses liigestega seisund, mida põhjustavad kusihappe kristallid)
- toiduallergia süvenemine.

Lisaks võib teie arst täheldada muutusi teie vere- või uriiniproovis.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil, pudelil ja blistril pärast „Kõlblik kuni:“ või „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 25°C. Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

Pärast pudeli esmast avamist kasutage 30 päeva jooksul.

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate nähtavaid rikkumise märke.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva sisaldab

- Toimeained on on klopidogreel ja atsetüülsalitsüülhape.
- Iga tablett sisaldab 75 mg klopidogreeli (vesiniksulfaadina) ja 75 mg atsetüülsalitsüülhapet.
- Teised koostisosad on:
 - Tableti sisu: laktoosmonohüdraat, mikrokristalliline tselluloos, hüdroksüpropüülselluloos 100 cP, krospovidoon (tüüp A), steariinhape, kroskarmelloosnaatrium, hüdrogeniseeritud taimeõli ja naatriumlaaurüülsulfaat.
 - Tableti kate: hüpromelloos 15 cP, polüdekstroos, titaandioksiid (E171), kinoliinkollane alumiiniumlakk (E104), talk, maltodekstriin, keskmise ahelaga triglütseriidid, kollane raudoksiid (E172).

Kuidas Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva välja näeb ja pakendi sisu

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/75 mg õhukese polümeerikattega tabletid on kollased, kapslikujulised õhukese polümeerikattega tabletid. Tablettide pikkus on 14,0 mm ja laius 6,8 mm.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva on saadaval blistritena pakendites, mis sisaldavad 14, 28 ja 30 õhukese polümeerikattega tabletti või pudelites, mis sisaldavad 30 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja ja tootja

Müügiloa hoidja:
Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

Tootjad:
TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
4042 Debrecen
Ungari

TEVA UK Ltd
Brampton Road
Hampden Park
Eastbourne
East Sussex, BN22 9AG
Ühendkuningriik

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

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

Teva Operations Poland Sp. z.o.o.
ul. Mogilska 80

31-546 Krakow
Poola

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Saksamaa

Pliva Croatia Ltd
Prilaz baruna Filipovica 25
10 000 Zagreb
Horvaatia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Teva GmbH
Tel: +49 731 402 08

Eesti

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

Ελλάδα

Teva Ελλάς Α.Ε.
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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Nederland

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

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

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

Slovenija

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

Slovenská 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

Infoleht on viimati uuendatud KK/AAAA.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/100 mg õhukese polümeerikattega tabletid Klopidogreel/atsetüülsalitsüülhape

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva võtmist
3. Kuidas Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva ja milleks seda kasutatakse

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva sisaldab klopidogreeli ja atsetüülsalitsüülhapet (ASH) ning kuulub trombotsüütide agregatsiooni pärssivate ravimite rühma. Trombotsüüdid on väga väikesed vere vormelemendid, mis vere hüübimise käigus kokku kleepuvad. Vältides sellist kokkukleepumist teatud veresoontes (nimetatakse arteriteks), vähendavad antiagregandid verehüüvete moodustumise võimalust (seda protsessi nimetatakse aterotromboosiks).

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva't võtavad täiskasvanud, et ära hoida verehüüvete (trombide) teket arterites, mis võib viia aterotrombooliliste juhtumite tekkeni (nt insult, südameatakk või surm).

Teile on määratud Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva kahe üksikravimi, klopidogreeli ja ASH asemel, aitamaks ära hoida verehüübeid, sest teil on olnud tõsine valu rindkeres, mida nimetatakse „ebastabiilseks stenokardiaks” või südameatakk (müokardiinfarkt). Sellise seisundi raviks võidakse paigaldada umbunud või kitsenenud arterisse võrkтору taastamiseks vajalik verevool.

2. Mida on vaja teada enne Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva võtmist

Ärge võtke Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva't:

- Kui olete klopidogreeli, atsetüülsalitsüülhappe (ASH) või selle ravimi mistahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- Kui olete allergiline teiste ravimite suhtes, mida kutsutakse mittesteroidseteks põletikuvastasteks aineteks ning kasutatakse lihaste või liigeste põletikuliste seisundite ja/või valulikkuse raviks.
- Kui teil esineb tervisehäire, mis võib olla kombinatsioon astmast, eritusest ninast (nohu) ja polüüpidest (teatud tüüpi moodustised ninaõõnes.)
- Kui teil esineb tervisehäire, millega kaasneb verejooks, näiteks maohaavand või ajusisene verejooks.
- Kui te põete rasket maksahaigust.
- Kui te põete rasket neeruhaigust.
- Kui teie rasedus on viimases trimestris.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Kui teil esineb mõni allpool nimetatud seisund, peate sellest enne Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva võtmist oma arstile rääkima:

- kui teil on verejooksu oht seoses alljärgneva:
 - tervisehäire, millega kaasneb sisemise verejooksu oht (nt maohaavand);
 - verehaigus, millega kaasneb kalduvus sisemistele verejooksudele (veritsus ükskõik millistes teie keha kudedes, organites või liigestes);
 - hiljutine raske vigastus;
 - hiljuti tehtud kirurgiline operatsioon (ka hambaoperatsioon);
 - teil on plaanis kirurgiline operatsioon (sh hambaoperatsioon) lähema seitsme päeva jooksul.
- kui teil on olnud ajuarteris tromb (isheemiline insult) viimase seitsme päeva jooksul;
- kui te põete neeru- või maksahaigust;
- kui teil on astma või on olnud allergilisi reaktsioone, sh allergia teie raviks kasutatud mis tahes ravimi suhtes;
- kui teil on podagra.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva võtmise ajal:

- peate teavitama oma arsti,
 - kui teil on plaanis kirurgiline operatsioon (sh hambaoperatsioon);
 - kui teil on mao- või kõhuvalu või mao- või sooleverejooks (punane või must väljaheide);
- te peate **koheselt teavitama oma arsti**, kui teil tekib seisund (tuntud kui trombootiline trombotsütopeeniline purpur ehk TTP), millega kaasneb palavik ja nahaalused verevalumid, mis võivad olla punased täppverevalumid, koos seletamatu äärmise väsimusega või ilma, segasus, naha või silma limaskestade kollasus (kollatõbi) (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“).
- kui te lõikate endale sisse või vigastate ennast, võib verituse seiskumiseks kuluda tavalisest rohkem aega. See on seotud ravimi toimega, sest see ennetab veretrombide teket. Väikeste sisselõigete või vigastuste korral, nt sisselõikamisel, habemeajamisel, ei ole tavaliselt muretsemiseks põhjust. Kui te siiski olete mures veritsemise pärast, **võtke koheselt ühendust oma arstiga** (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“).
- teie arst võib määrata vereanalüüse.

Lapsed ja noorukid

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva ei ole ette nähtud kasutamiseks lastel ja alla 18-aastastel noorukitel. Eksisteerib võimalik seos atsetüülsalitsüülhappe (ASH) ja Reye' sündroomi tekke vahel, kui ASH-d sisaldavat ravimit antakse lastele või noorukitele viirusinfektsiooni raviks. Reye' sündroom on väga harva esinev haigus ning võib lõppeda surmaga.

Muud ravimid ja Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

Mõned teised ravimid võivad mõjutada Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva toimet ja vastupidi.

Te peate rääkima oma arstile, eriti kui võtate:

- suukaudseid antikoagulante – vere hüübimist pärssivaid ravimeid,
- ASH-d või teisi mittesteroidseid põletikuvastaseid ravimeid, mida tavaliselt kasutatakse lihaste ja/või liigeste valulike ja/või põletikuliste haiguste korral,
- hepariini või teisi süstitavaid ravimeid, mis vähendavad vere hüübimist,
- omeprasooli, esomeprasooli või tsimetidiini – ravimid, millega ravitakse maoärritust,
- metotreksaati, ravimit, mida kasutatakse raskete liigeshaiguste (reumatoidartriit) või nahahaiguste (psoriaas) raviks,
- probenetsiidi, bensbromarooni või sulfiinprasooni - ravimid, mida kasutatakse podagra raviks,

- flukonasooli, vorikonasooli, tsiprofloksatsiini või klooramfenikooli - ravimid, mida kasutatakse bakteriaalsete ja seeninfektsioonide raviks,
- fluoksetiini, fluvoksamiini või moklobemiidi, ravimeid, mida kasutatakse depressiooni raviks,
- karbamasepiini või okskarbasepiini - ravimid, mida kasutatakse teatud tüüpi epilepsia raviks,
- tiklopidiini, teine trombotsüütide agregatsiooni vastane aine.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva võtmise ajal **ei tohi** te võtta teisi klopidogreeli sisaldavaid ravimeid.

ASH juhupärane kasutamine (vähem kui 1000 mg mistahes 24-tunnise perioodi jooksul) ei tohiks üldiselt probleeme tekitada, kuid teistel asjaoludel pikemaajalise kasutamise korral peab oma arsti või apteekriga nõu pidama.

Rasedus ja imetamine

Ärge võtke Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva't raseduse kolmandal trimestril. On soovitatav seda ravimit mitte võtta raseduse esimesel ja teisel trimestril.

Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasesstuda, pidage enne Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva võtmist nõu oma arsti või apteekriga. Kui jääte rasedaks Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva kasutamise ajal, **konsulteerige viivitamatult oma arstiga**, sest Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva võtmine raseduse ajal ei ole soovitatav.

Selle ravimi kasutamise ajal **ei tohi** te imetada.

Kui te imetate või plaanite imetada, konsulteerige oma arstiga enne selle ravimi võtmist.

Enne mistahes ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva ei peaks avaldama mõju teie autojuhtimise või masinate käsitsemise võimele.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva sisaldab laktoosi

Kui teie arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi võtmist konsulteerima oma arstiga.

3. Kuidas Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva't võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu arsti või apteekriga.

Soovitatav annus on üks tablett Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva't päevas, võetuna suu kaudu klaasitäie veega, koos toiduga või ilma.

Te peate võtma oma ravimit iga päev samal kellaajal.

Sõltuvalt teie seisundist määrab teie arst aja kestuse, mille vältel te peate võtma Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva't. Kui teil on olnud südameatakk, määratakse ravi vähemalt neljaks nädalaks. Igal juhul peate te ravimit võtma senikaua, kuni arst seda teile määrab.

Kui te võtate Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva't rohkem kui ette nähtud

Võtke otsekohe ühendust oma arstiga või minge lähima haigla erakorralise vastuvõtu osakonda kõrgenenud veritsusohu tõttu.

Kui te unustate Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva't võtta

Kui te unustate Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva annuse võtmata, kuid see meenub teile 12 tunni jooksul pärast tavapärasest ravimi võtmise aega, võtke tablett kohe sisse ning järgmine annus võtke tavapärasel ajal.

Kui unustate tableti võtmata rohkem kui 12 tunni jooksul, võtke lihtsalt järgmine annus tavapärasel ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui tablett ununes eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva võtmise

Ärge lõpetage ravi, kui arst ei ole seda palunud teha. Enne ravi lõpetamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui teie arst on ajutiselt peatanud ravimi võtmise, küsige arstilt, millal ravi uuesti alustada.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Võtke otsekohe ühendust oma arstiga, kui teil on:

- palavik, infektsioonhaiguse nähud või ekstreemne väsimus. Need võivad olla põhjustatud teatud vereliblede arvu vähenemisest.
- maksahäirete tunnused, nt naha ja/või silma limaskestade kollakaks muutumine (kollatõbi) koos veritsemisega, mis väljendub nahaaluste täppverevalumitena ja/või segasusega või ilma (vt lõik 2 „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).
- suu limaskesta turse või nahahäired, nt lööve ja sügelemine, villid nahal. Need võivad olla allergilise reaktsiooni nähud.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimeks on veritsus.

Verejooks võib avalduda maos või sooles, verevalumitena, hematoomina (ebatavaline verejooks või nahaalune verevalum), ninaverijooksuna, verena urimis. Vähestel juhtudel on teatatud ka verejooksudest silmades, koljusiseselt, kopsudes või liigestes.

Kui teil tekib kauakestev veritsus ravi ajal Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva'ga

Kui te vigastate ennast, võib veritsuse lõppemiseni kuluda rohkem aega kui tavaliselt. See on tingitud selle ravimi toimest, mis takistab verehüüvete teket. Väiksemate löikehaavade ja vigastuste korral, nt sisselõige, habemeajamine, ei ole see tavaliselt probleemiks. Kui tekkinud veritsus teeb teile muret, **võtke otsekohe oma arstiga ühendust** (vt lõik 2 „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).

Teised kõrvaltoimed on järgmised:

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 inimesel 10-st):

- kõhulahtisus
- kõhuvalu
- seedehäired või kõrvetised.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 inimesel 100-st):

- peavalu
- maohaavand
- oksendamine
- iiveldus
- kõhukinnisus
- liigne gaaside teke maos või sooltes
- lööve
- sügelus
- pearinglus
- torkimistunne ja tundetud.

Harva esinev kõrvaltoime (võib tekkida kuni 1 inimesel 1000-st):

- peapööritus.

Väga harva esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 inimesel 10000-st):

- kollatõbi
- kõrvetised maos ja/või söögitorus
- tugev kõhuvalu koos seljavaluga või ilma
- palavik
- hingamisraskused, mõnikord koos kõhaga
- üldised allergilised reaktsioonid (nt üldine kuumatunne koos ootamatu üldise ebamugavustundega kuni minestamiseni)
- suu limaskesta turse
- villid nahal
- nahaallergia
- suu limaskesta haavandid (stomatiit)
- vererõhu langus
- segasus
- hallutsinatsioonid
- liigesevalu
- lihasvalu
- toidu maitse muutus
- väikeste veresoonte põletik.

Teadmata esinemissagedusega kõrvaltoimed (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- haavandi mulgustumine
- helin kõrvus
- kuulmise kadu
- äkilised eluohtlikud allergilised reaktsioonid
- neeruhaigus
- madal veresuhkur
- podagra (valulike, turses liigestega seisund, mida põhjustavad kusihappe kristallid)
- toiduallergia süvenemine.

Lisaks võib teie arst täheldada muutusi teie vere- või uriiniproovis.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil, pudelil ja blistril pärast „Kõlblik kuni:“ või „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 25°C. Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

Pärast pudeli esmast avamist kasutage 30 päeva jooksul.

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate nähtavaid rikkumise märke.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva sisaldab

- Toimeained on on klopidogreel ja atsetüülsalitsüülhape.
- Iga tablett sisaldab 75 mg klopidogreeli (vesiniksulfaadina) ja 100 mg atsetüülsalitsüülhapet.
- Teised koostisosad on:
 - Tableti sisu: laktoosmonohüdraat, mikrokristalliline tselluloos, hüdroksüpropüülselluloos 100 cP, krospovidoon (tüüp A), steariinhape, kroskarmelloosnaatrium, hüdrogeniseeritud taimeõli ja naatriumlaurüülsulfaat.
 - Tableti kate: hüpromelloos 15 cP, polüdekstroos, titaandioksiid (E171), talk, maltodekstriin, keskmise ahelaga triglütseriidid, kollane raudoksiid (E172), karmiin (E120), punane raudoksiid (E172).

Kuidas Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva välja näeb ja pakendi sisu

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/100 mg õhukese polümeerikattega tabletid on helesoodsad kuni roosad, kapslikujulised õhukese polümeerikattega tabletid. Tablettide pikkus on 14,0 mm ja laius 6,8 mm.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva on saadaval blistritena pakendites, mis sisaldavad 10, 14, 28, 30, 50, 90 ja 100 õhukese polümeerikattega tabletti või pudelites, mis sisaldavad 30 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja ja tootja

Müügiloa hoidja:
Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

Tootjad:
TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
4042 Debrecen
Ungari

TEVA UK Ltd
Brampton Road
Hampden Park
Eastbourne
East Sussex, BN22 9AG
Ühendkuningriik

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

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

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

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Saksamaa

Pliva Croatia Ltd
Prilaz baruna Filipovica 25
10 000 Zagreb
Horvaatia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

Norge

Teva Norway AS
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

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská 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

Infoleht on viimati uuendatud KK/AAAA.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.