

**LISA I**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

Ravimil on müügiluba lõppenud

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Clopidogrel 1A Pharma 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 75 mg klopidogreeli (besilaadina).

Abiained: iga tablett sisaldab 3,80 mg hüdrogeenitud kastoorõli.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett

Valged kuni valkjad marmorjad ümmargused ja kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Klopidogreel on näidustatud täiskasvanutel aterotrombootiliste nähtude vältimiseks:

- müokardiinfarkti (tekkinud mõni päev kuni 35 päeva tagasi), isheemilise insuldi (tekkinud 7 päeva kuni 6 kuud tagasi) või perifeersetes arterites kindlakstehtud haiguse korral.
- ägeda koronaarsündroomiga patsientidel:
  - ST segmendi elevatsioonita ägeda koronaarsündroomiga patsientidel (ebastabiilne stenokardia või Q-sakita müokardiinfarkt) kombinatsioonis atsetüülsalitsüülhappega (ASH), sealhulgas patsiendid, kellele paigaldatakse veresoonte võrkтору (koronaarstent) perkutaanse koronaarse interventsiooni käigus.
  - ST segmendi elevatsiooniga ägeda müokardi infarkti korral kombinatsioonis ASH-ga farmakoterapiat saavatel patsientidel, kellele on näidustatud trombolüütiline ravi

Lisainformatsiooni vt lõik 5.1.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

- Täiskasvanud ja vanurid  
Klopidogreeli tuleb manustada ühekordse ööpäevase 75 mg annusena koos toiduga või ilma.

Ägeda koronaarsündroomiga patsiendid:

- ST segmendi elevatsioonita ägeda koronaarsündroomiga patsientidel (ebastabiilse stenokardia või Q-sakita müokardiinfarkt): alustatakse ravi klopidogreeliga ühekordse löökannusega 300 mg, seejärel jätkatakse 75 mg-ga üks kord päevas (koos atsetüülsalitsüülhappega (ASH) 75...325 mg päevas). Kuna ASH suuremad annused suurendavad verejooksu riski, ei soovitata suuremaid ASH annuseid kui 100 mg. Ravi optimaalne kestus ei ole teada. Kliiniliste uuringute tulemuste põhjal võiks soovitada kuni 12 kuud kestvat ravi ja maksimaalset efekti täheldati 3. kuul (vt lõik 5.1).
- ST segmendi elevatsiooniga ägeda müokardi infarkti korral peab klopidogreeli manustama 75 mg üks kord päevas, alustades 300 mg küllastusannusega kombinatsioonis ASH-ga koos trombolüütiliste ravimitega või ilma. Üle 75 aasta vanustel patsientidel peab alustama ravi klopidogreeliga ilma küllastusannuseta. Kombinatsioonravi peab alustama nii ruttu kui võimalik pärast sümptomite teket ning jätkama vähemalt 4 nädalat. Klopidogreeli ja ASH

- Farmakogeneetika  
CYP2C19 puudulikkude metaboliseerimisvõimet seostatakse väiksema ravivastusega klopidoogreelile. Optimaalne annustamine nn puudulike metaboliseerijate jaoks vajab veel täpsustamist (vt lõik 5.2).
- Pediaatrilised patsiendid  
Lastel ja noorukitel puuduvad andmed klopidoogreeli ohutuse ja efektiivsuse kohta.
- Neerukahjustus  
Neerukahjustusega patsientidel on kasutamise kogemus piiratud (vt lõik 4.4).
- Maksakahjustus  
Mõõduka maksakahjustusega patsientidel, kellel võib olla verejooksu diatees (vt lõik 4.4), on kasutamise kogemus piiratud.

### 4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise abiainetega suhtes.
- Raske maksakahjustus.
- Äge verejooks, nt peptilisest haavandist või koljusisene verejooks.

### 4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

#### *Veritsemine ja hematoloogilised häired*

Veritsusohu ja hematoloogiliste kõrvaltoimete riski tõttu tuleb vererakkude arvu määrata ja/või kõiki muid vajalikke analüüse teha otsekohe, kui ravi ajal ilmnevad mingidki veritsusele viitavad kliinilised sümptomid (vt lõik 4.8). Sarnaselt teiste trombotsüütide agregatsiooni pärssivate ainetega tuleb klopidoogreeli manustamisel olla ettevaatlik patsientide puhul, kellel on traumade, operatsioonide või muude patoloogiliste seisundite tõttu verejooksu oht tõusnud ja patsientide puhul, keda ravitakse ASH, hepariini, glükoproteiin IIb/IIIa inhibiitorite või mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite (MSPVA), sealhulgas Cox-2 inhibiitoritega. Kõiki verejooksule viitavaid sümptomeid patsientidel tuleb väga hoolikalt jälgida, kaasa arvatud varjatud verejooksud, eriti ravi esimeste nädalate jooksul ja/või pärast invasiivset kardiaalset protseduuri või kirurgiat. Klopidoogreeli samaaegset kasutamist suukaudsete antikoagulantidega ei soovitata, kuna see võib suurendada veritsuse intensiivsust (vt lõik 4.5).

Kui patsiendile kavatsetakse teha plaaniline operatsioon ja trombotsüütide agregatsiooni vastane toime ei ole ajutiselt soovitud, tuleks klopidoogreeli manustamine lõpetada 7 päeva enne operatsiooni. Patsiendid peavad informeerima arste ja hambaarste klopidoogreeli kasutamisest enne iga kirurgilist protseduuri, samuti enne iga uue ravimi kasutamist. Klopidoogreel pikendab veritsusaega, seda tuleb kasutada ettevaatlikult patsientide puhul, kellel esinevad veritsusele kalduvad kahjustused (eriti seedetrakti- ja silmasisesed).

Patsiente tuleb informeerida sellest, et klopidoogreelravi ajal (kombinatsioonis ASH-ga või ilma) võib verejooksu peatumine võtta kauem aega kui tavaliselt ning et nad peavad kõigest ebatavalistest (lokalisatsioon või kestvus) veritsustest arstile teatama.

#### *Trombootiline trombotsütopeeniline purpur (TTP)*

Väga harvadel juhtudel on klopidoogreeli manustamise järgselt teatatud trombootilise trombotsütopeenilise purpuri (TTP) esinemist, mõnikord isegi 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. plasmafereesi.

### *Hiljutine isheemiline insult*

Kuna puuduvad vastavad andmed, ei soovitata klopidooreeli kasutamist ägeda isheemilise insuldi esimese 7 päeva jooksul.

### *Tsütokroom P450 2C19 (CYP2C19)*

Farmakogeneetika: kirjanduse andmetel on geneetiliselt alanenud CYP2C19 funktsiooniga patsientidel klopidooreeli aktiivse metaboliidi süsteemne saadavus madalam ja trombotsüütide vastus vähenenud ning pärast müokardi infarkti on kardiovaskulaarsete haigusjuhtude sagedus üldiselt kõrgem kui CYP2C19 normaalse funktsiooniga patsientidel (vt lõik 5.2).

Klopidooreel metaboliseerub aktiivseks metaboliidiks osaliselt CYP2C19 vahendusel, mistõttu selle ensüümi aktiivsust pärssivad ravimid vähendavad oodatavasti klopidooreeli aktiivse metaboliidi taset. Selle koostoime kliiniline tähtsus ei ole teada. Ettevaatusabinõuna tuleb vältida CYP2C19 inhibeerivate ravimite samaaegset kasutamist (vt lõik 4.5 CYP2C19 inhibeerijate nimekiri, vt ka lõik 5.2).

### *Neerukahjustus*

Klopidooreeli kasutamise kogemus neerukahjustusega patsientidel on piiratud. Seetõttu tuleb taoliste patsientide puhul klopidooreeli kasutada ettevaatlikult (vt lõik 4.2).

### *Maksakahjustus*

Kogemused on piiratud patsientidega, kellel esineb mõõdukas maksahaigus ja kellel võib esineda veritsusdiates. Sellistel juhtudel tuleb klopidooreeli kasutada väga ettevaatlikult (vt lõik 4.2).

### *Abiained*

Clopidogrel 1A Pharma sisaldab hüdrokeenitud kastooreeli, mis võib tekitada maoärritusnähte ja kõhulahtisust.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

*Suukaudsed antikoagulandid:* klopidooreeli samaaegset kasutamist suukaudsete antikoagulantidega ei soovitata, kuna see võib suurendada veritsuse intensiivsust (vt lõik 4.4).

*Glükoproteiin IIb/IIIa inhibiitorid:* klopidooreeli manustamisel tuleb olla ettevaatlik patsientide puhul, keda samaaegselt ravitakse glükoproteiin IIb/IIIa inhibiitoritega (vt. lõik 4.4).

*Atsetüülsalitsüülhape (ASH):* ASH ei muutnud klopidooreeli toimet pärssida ADP poolt esile kutsutud trombotsüütide agregatsioonile, küll aga võimendas klopidooreel ASH toimet kollageeni poolt esile kutsutud trombotsüütide agregatsioonile. Siiski, 500 mg ASH samaaegne manustamine kaks korda päevas ühe päeva jooksul ei tugevdanud klopidooreeli poolt esile kutsutud veritsusaja pikenemist. Klopidooreeli ja atsetüülsalitsüülhappe vaheline farmakodünaamiline interaktsioon, mis suurendab verejooksu riski, on võimalik. Seetõttu tuleb nende samaaegsel kasutamisel olla ettevaatlik (vt lõik 4.4). ASH ja klopidooreeli on siiski samaaegselt kasutatud kuni ühe aasta jooksul (vt lõik 5.1).

*Hepariin:* tervetel vabatahtlikel läbi viidud kliinilises uuringus ei nõudnud klopidooreeli manustamine hepariini annuse muutmist ega muutnud hepariini toimet koagulatsioonile. Hepariini samaaegne manustamine ei avaldanud mõju klopidooreeli poolt esile kutsutud trombotsüütide agregatsioonile pärssimisele. Võimalik on klopidooreeli ja hepariini vaheline farmakodünaamiline koostoime, mis suurendab verejooksu riski. Seetõttu tuleb nende samaaegsel kasutamisel olla ettevaatlik (vt lõik 4.4).

*Trombolüütikumid:* klopidooreeli, fibriin-spetsiifiliste või mittespetsiifiliste trombolüütiliste ravimite ja hepariini 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 4.4).

*MSPVA*: tervetel vabatahtlikel läbi viidud kliinilises uuringus suurendas klopidooreeli ja naprokseeni samaaegne manustamine varjatud verekaotust seedetraktist. Kuid kuna puuduvad koostoime uuringud teiste MSVPA-dega, on hetkel ebaselge, kas suurenenud seedetrakti verejooksu oht kaasneb kõigi MSVPA-dega. Järelikult tuleb klopidooreeli koos MSVPA preparaatidega, sealhulgas Cox-2 inhibiitoritega, manustada ettevaatusega (vt lõik 4.4).

*Muu kaasuv ravi:*

Klopidooreel metaboliseerub aktiivseks metaboliidiks osaliselt CYP2C19 vahendusel, mistõttu selle ensüümi aktiivsust pärssivad ravimid vähendavad oodatavasti klopidooreeli aktiivse metaboliidi taset. Selle koostoime kliiniline tähtsus ei ole teada. Ettevaatusabinõuna tuleb vältida CYP2C19 inhibeervate ravimite samaaegset kasutamist (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

CYP2C19 inhibeervate ravimite hulka kuuluvad omeprasool ja esomeprasool, fluvoksamiin, fluoksetiin, moklobemiid, vorikonasool, flukonasool, tiklopidiin, tsiprofloksatsiin, tsimetidiin, karbamasepiin, okskarbasepiin ja klooramfenikool.

Prootonpumba inhibiitorid (PPI): Ristvahetusega kliinilises uuringus manustati 5 päeva jooksul klopidooreeli (300 mg küllastusannus, seejärel 75 mg/päevas) eraldi ja koos omeprasooliga (klopidooreeliga samaaegselt 80 mg/). Klopidooreeli ja omeprasooli koosmanustamisel vähenes klopidooreeli aktiivse metaboliidi mõju 45% (1. päev) ja 40% (5. päev) võrra. Klopidooreeli ja omeprasooli koosmanustamisel vähenes trombotsüütide agregatsiooni inhibeermine 5 µM ADP-ga keskmiselt 39% (24 tundi) ja 21% (5. päev). Teises uuringus ilmnis, et klopidooreeli ja omeprasooli manustamine 12-tunnise vahega ei hoidnud ära koostoime teket, mis tõenäoliselt on tingitud omeprasooli inhibeervast toimest CYP2C19-le. Esomeprasoolil on oodata sama koostoimet klopidooreeliga.

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

Puuduvad tõendid teiste maohapet vähendavate ravimite nt H2 blokaatorite (välja arvatud tsimetidiin, mis on CYP2C19 inhibiitor) või antatsiidide koostoime kohta klopidooreeli trombotsüütide agregatsiooni vastase toimega.

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

Klopidooreeli samaaegne manustamine ei mõjutanud digoksiini ega teofüllini farmakokineetikat. Antatsiidid ei mõjutanud klopidooreeli imendumise ulatust.

Uuringud inimese maksa mikrosoomidega viitavad sellele, et klopidooreeli karboksüülhappe metaboliit võib pärssida tsütokroom P<sub>450</sub> 2C9 aktiivsust. See võib põhjustada tsütokroom P<sub>450</sub> 2C9 vahendusel metaboliseeruvate ravimite nagu fenütoini, tolbutamiidi ja MSVPA-de plasmakontsentratsiooni tõusu. CAPRIE uuringu tulemused näitavad, et fenütoini ja tolbutamiidi võib klopidooreeliga ohutult koos manustada.

Peale ülalkirjeldatud koostoimeuuringute ei ole klopidooreeli ja mõnede teiste, aterotrombootiliste haigustega patsientidele tavapäraselt manustatavate ravimite kohta koostoimete alaseid uuringuid veel teostatud. Siiski, kliinilistes uuringutes osalenud patsientidele manustati koos klopidooreeliga väga paljusid erinevaid ravimeid, s.h diureetikumid, beeta-adrenoblokaatorid, AKE inhibiitorid, kaltsiumikanali blokaatorid, kolesterooli taset langetavad ained, pärgartereid laiendavad ravimid,

antidiabeetilised ravimid (k.a insuliin), antiepileptilised ravimid ja GPIIb/IIIa antagonistid, mis ükski ei põhjastanud kliiniliselt olulisi ebasoovitavaid koostoimeid.

#### 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Kuna klopidogreeli kasutamise kohta raseduse ajall 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).

Pole teada, kas klopidogreel eritub inimese rinnapiima. Loomkatsed on näidanud, et klopidogreel eritub rinnapiima. Ettevaatusabinõuna ei tohi klopidogreelravi ajal rinnaga toitmist jätkata.

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Klopidogreelil ei ole toimet autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele või on see toime ebaoluline.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

Klopidogreeli ohutust on uuritud enam kui 42 000 kliinilistes uuringutes osalenud patsiendil, kaasa arvatud enam kui 9 000 patsienti, keda raviti 1 aasta või kauem. CAPRIE, CURE, CLARITY ja COMMIT uuringutes täheldatud kliiniliselt olulisi reaktsioone käsitletakse alljärgnevalt. Kokkuvõtvalt oli CAPRIE uuringus klopidogreel annuses 75 mg/ööpäevas võrreldav ASH annusega 325 mg/ööpäevas sõltumata vanusest, soost ja rassist. Lisaks kogemusele kliinilistest uuringutest, on täheldatud spontaanseid kõrvaltoimeid.

Veritsus on kõige sagedasem kõrvaltoime kliinilistes uuringutes, samuti turustamisjärgselt, enamasti esimese kuu jooksul oli see kõige sagedamini täheldatud.

CAPRIE-uuringus oli veritsuse esinemissagedus nii klopidogreeli kui ka ASH-ga ravitud patsientidel 9,3 %. Raskeid juhtumeid esines klopidogreeliga 1,4 % ja ASH-ga 1,6 %.

CURE uuringus suurte verejooksude esinemissagedus klopidogreel + ASH grupis sõltus ASH annusest (<100 mg: 2,6 %; 100...200 mg: 3,5 %; >200 mg: 4,9 %) nagu ka platseebo + ASH grupis (<100 mg: 2,0 %; 100...200 mg: 2,3 %; >200 mg: 4,0 %). Verejooksu risk (eluohhtlikud, suured, vähemtähtsad ja teised) vähenes uuringu käigus: 0...1 kuu (klopidogreel: 9,6 %; platseebo: 6,6 %), 1...3 kuud (klopidogreel: 4,5 %; platseebo 2,3 %), 3...6 kuud (klopidogreel: 3,8 %; platseebo 1,6 %), 6...9 kuud (klopidogreel: 3,2 %, platseebo: 1,5 %), 9...12 kuud (klopidogreel: 1,9 %, platseebo: 1,0 %).

Klopidogreel + ASH rühmas ei esinenud suuri verejookse 7 päeva jooksul pärast koronaaršunteerimist patsientidel, kes lõpetasid ravi viis päeva enne operatsiooni (4,4 % klopidogreeli + ASH vs 5,3 % platseebo + ASH). Patsientidel kes jätkasid selle viie operatsioonini jäänud päeva jooksul ravi, oli verejooksu esinemine 9,6 % klopidogreel + ASH grupis ja 6,3 % platseebo + ASH grupis.

CLARITY uuringus suurenes veritsuste üldine esinemissagedus klopidogreel+ASH grupis (17,4 %), võrreldes platseebo+ASH grupiga (12,9 %). Suurte verejooksude esinemissagedus oli mõlemas grupis samaväärne (1,3 % klopidogreel+ASH grupis *versus* 1,1 % platseebo+ASH grupis). Sama täheldati lähteomaduste ning fibrinolüütilise või hepariinravi alusel määratletud patsientide alagruppides.

COMMIT uuringus oli mittetsebraalsete ja tsebraalsete suurte verejooksude üldine esinemissagedus madal ning samaväärne mõlemas grupis (0,6 % klopidogreel+ASH grupis *versus* 0,5 % platseebo+ASH grupis).

Kliinilistes uuringutes või spontaanselt registreeritud teised kõrvaltoimed on loetletud alljärgnevas tabelis. Nende esinemissagedus on defineeritud järgmiselt: sage (>1/100, <1/10); aeg-ajalt (>1/1000, <1/100); harv (>1/10 000, <1/1000); väga harv (<1/10 000). Igas organsüsteemi klassis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv
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
Immuunsüsteemi häired				Seerumtõbi, anafülaktoidsed reaktsioonid
Psühhiaatrilised häired				Hallutsinatsioonid, segasus
Närvisüsteemi häired		Koljusisene verejooks (mõnel juhul lõppes surmaga), peavalu, paresteesia, pearinglus		Maitsetundlikkuse häired
Silma kahjustused		Tõsised veritsused silmast (konjunktivaalne, silma, reetina)		
Kõrva ja labürindi kahjustused			Vertiigo	
Vaskulaarsed häired	Hematoom			Tõsine hemorraagia, operatsioonihaava veritsus, hematoom, vaskuliit, hüpotensioon
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Epistaksis			Respiratoorse trakti veritsus (hemoptüüs, kopsuveritsus), bronhospasm, interstitsiaalne pneumoniit
Seedetrakti häired	Seedetrakti veritsus, diarröa, kõhuvalu, düspepsia	Maohaavand ja duodenaalhaavand, gastriit, oksendamise, iiveldus, kõhukinnisus, meteorism	Retroperitoneaalne veritsus	Letaalse lõppega seedetrakti ja retroperitoneaalne veritsus, pankreatiit, koliit (sealhulgas haavandiline või lümfotsütaarne koliit), stomatiit
Maksa ja sapiteede häired				Äge maksakahjustus, hepatit, maksafunktsiooni ebatavalised näitajad

Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Verevalum	Lööve, sügelemine, naha veritsemine (purpur)		Bulloossed edermatiit (toksiline epidermise nekroolüüs, Stevens Johnson sündroom, multiformne erüteem), angioödeem, erütematoosne lööve, urtikaaria, ekseem, lame lihhen
Lihaskoe, sidekoe ja luu kahjustused				Lihaskoe veritsus (hemartroos), artriit, artralgia, müalgia
Neerude ja kuseteede häired		Hematuuria		Glomerulonefriit, kreatiniini tõus veres
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Süstekoha veritsus			Palavik
Uuringud		Veritsusaja pikenemine, neutrofiilide arvu langus, trombotsüütide arvu langus		

#### 4.9 Üleannustamine

Üleannustamine klopidoogreeli manustamisel võib viia veritsusaja pikenemisele ja järgnevatele veritsustüsistustele. Veritsemise tekkimisel tuleb kaaluda vastavat ravi. Klopidoogreeli farmakoloogilise toime antidooti ei tunta. Kui on tarvilik kohene pikenenud veritsusaja korrigeerimine, võib trombotsüütide infusioon avaldada klopidoogreelile vastupidist toimet.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: trombotsüütide agregatsiooni inhibiitor, v.a hepariin;  
ATC-kood: B01AC-04.

Klopidoogreel on eelravim, üks selle metaboliitidest on trombotsüütide agregatsiooni inhibiitor. Klopidoogreel peab metaboliseeruma CYP450 ensüümide vahendusel, et moodustuks aktiivne metaboliit, mis inhibeerib trombotsüütide agregatsiooni. Klopidoogreeli aktiivne metaboliit pärsib valikuliselt adenosindifosfaadi (ADP) seondumist trombotsüütide P2Y<sub>12</sub> retseptoriga ja järgnevat ADP vahendatud glükoproteiini GPIIb/IIIa kompleksi aktiveerumist, pärssides seeläbi trombotsüütide agregatsiooni. Seoses pöördumatu seondumisega on mõjutatud trombotsüüdid kahjustatud elutsükli lõpuni (ligikaudu 7...10 päeva) ja trombotsüütide normaalne funktsioon taastub vastavuses trombotsüütide taastekke kiirusega. Teiste, ADP-st erinevate agonistide poolt esile kutsutav trombotsüütide agregatsioon on samuti pärssitud seoses blokeeritud trombotsüütide aktivatsiooni võimendumisega vabanenud ADP poolt.

Kõikidel patsientidel ei saavutata trombotsüütide adekvaatset pärssimist, sest aktiivne metaboliit moodustub CYP450 ensüümide vahendusel, millest osa on polümorfseid või pärsitakse muude ravimite poolt.



Korduvad annused 75 mg päevas põhjustasid ADP vahendusel toimuva trombotsüütide agregatsiooni pärssimise esimesest päevast alates; toime suurenes progresseeruvalt ja jõudis tasakaalufaasi 3 ja 7 päeva vahel. Tasakaalufaasis oli keskmine pärssimise ulatus päevase annusega 75 mg vahemikus 40 % ja 60 %. Trombotsüütide agregatsiooni ja veritsusaja normaalsed väärtused taastusid üldiselt 5 päeva jooksul peale ravi katkestamist.

Klopidogreeli ohutust ja efektiivsust on hinnatud 4 topeltpimemeetodil teostatud uuringus, milles osales üle 80 000 patsiendi: CAPRIE uuringus võrreldi klopidogreeli ASH-ga, CURE, CLARITY ja COMMIT uuringutes võrreldi klopidogreeli platseeboga, mõlemat ravimit manustatuna koos ASH ja muulaadse standardraviga.

#### *Äsjane müokardi infarkt (MI), äsjane insult või väljakujunenud perifeersetes arterite haigus*

CAPRIE uuringusse kaasati 19 185 patsienti aterotromboosiga, mis oli väljendunud hiljutise müokardiinfarktina (<35 päeva), hiljutise isheemilise insuldina (7 päeva kuni 6 kuud) või perifeersetes arterite haigusega (PAD). Patsiendid randomiseeriti kahte rühma, kes hakkasid saama klopidogreeli 75 mg/päevas või ASH-d 325 mg/päevas. Neid jälgiti 1...3 aastat. Müokardiinfarkti alarühmas raviti enamikku patsiente infarktile järgnenud paari päeva jooksul ASH-ga.

Klopidogreel vähendas oluliselt uute isheemiliste ilmingute esinemist (kombineeritud tulemusnäitaja: müokardiinfarkt, isheemiline insult ja surm vaskulaarsetel põhjustel) võrreldes ASH-ga. Ravikavatsuse alusel tehtud analüüsis täheldati 939 juhtu klopidogreeli rühmas ja 1020 juhtu ASH rühmas (suhtelise riski vähenemine (RRR) 8,7 %, [95 % CI: 0,2 - 16,4]; p=0,045), mis tähendab, et iga 1000 patsiendi kohta, keda raviti kaks aastat, välditi veel 10 - 1 (CI: 0...20) patsiendil uue isheemilise tüsistuse teke. Kogusuremuse analüüsis, mis oli teisene tulemusnäitaja, ei täheldatud klopidogreeli ja ASH rühmade vahel olulist erinevust (vastavalt 5,8 % ja 6,0 %).

Haigusgruppide alusel (müokardiinfarkt, isheemiline insult ja PAD) teostatud alarühmaanaluüsis täheldati kõige suuremat efekti (statistiliselt olulist, p=0,003) patsientidel, kes kaasati uuringusse PAD alusel (eriti neil, kellel anamneesis oli ka müokardi infarkt) (RRR=23,7 %; CI: 8,9...36,2), väiksemat efekti (ei erinenud oluliselt ASH rühmast) täheldati insuldi patsientidel (RRR=7,3 %; CI: -5,7...18,7 [p=0,258]). Patsientidel, kes kaasati uuringusse ainult hiljutise müokardiinfarkti põhjal, andis klopidogreel halvemaid tulemusi kui ASH, kuid erinevus ei olnud statistiliselt oluline (RRR=-4,0 %; CI: -22,5...11,7 [p=0,639]). Lisaks viitas alarühmade analüüs vanuse järgi sellele, et klopidogreeli efekt oli üle 75 aastastel patsientidel nõrgem kui patsientidel vanusega ≤75 aastat.

Kuna CAPRIE uuringul ei piisanud võimsust hindamaks efektiivsust alarühmades, ei ole selge, kas suhtelise riski erinevused patsiendirühmade vahel on tõelised või tekkinud juhuse tõttu.

#### *Äge koronaarsündroom*

CURE-uuringusse kaasati 12 562 ST-segmeni elevatsioonita ägeda koronaarsündroomiga patsienti (ebastabiilne stenokardia või Q-sakita müokardiinfarkt), kellel viimane valuhoo rindkeres või isheemia sümptomaatika esines viimase 24 tunni jooksul. 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 kahte rühma, kes said klopidogreeli (300 mg löökannusena, sellele järgnes 75 mg/päevas, N=6259) või platseebot (N=6303), mõlemad grupid said ka ASH-d (75...325 mg üks kord päevas) ja muud standardravi. Patsiente raviti kuni üks aasta. CURE-uuringus said 823 (6,6 %) patsienti samaaegselt raviks ka GPIIb/IIIa retseptorite antagonistide. Hepariini manustati rohkem kui 90 %-le patsientidest. Samaaegne hepariinravi ei mõjutanud märkimisväärselt veritsuste suhtelist taset klopidogreeli ja platseeborühma vahel.

Primaarse tulemusnäitajaga patsientide arv [kardiovaskulaarne (CV) surm, müokardiinfarkt (MI) või insult] oli klopidogreeli rühmas 582 (9,3 %) ja platseeborühmas 719 (11,4 %), 20 %-line suhtelise riski langus (95 % CI 10...28 %; p=0,00009) klopidogreeli rühmas (17 %-line suhtelise riski langus

konservatiivset ravi saanud patsientidel, 29 % kui neil oli perkutaanne transluminaalne koronaaride angioplastika (PTKA) ilma või koos stendiga ja 10 % kui neil teostati koronaararterite šunteerimine (KAŠ). Uued kardiovaskulaarsed tüsistused (esmane tulemusnäitaja) hoiti ära, 22 %-lise (CI:8,6, 33,4), 32 %-lise (CI: 12,8, 46,4), 4 %-lise (CI:-26,9, 26,7), 6 %-lise (CI:-35,5, 34,3) ja 14 %-lise (CI: -31,6, 44,2) suhtelise riski langusega vastavalt 0...1, 1...3, 3...6, 6...9 ja 9...12-kuul hinnatuna. Seega üle 3 kuu kestnud ravi korral klopidogreel + ASH grupis saavutatud kasu enam ei suurenenud, kuid verejooksu risk säilis (vt lõik 4.4).

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

Kombineeritud esmase tulemusnäitajaga (kardiovaskulaarne (CV) surm, MI, insult või refraktoorne isheemia) patsientide arv oli klopidogreeli rühmas 1035 (16,5 %) ja platseeborühmas 1187 (18,8 %), 14 %-line suhtelise riski langus (95 % CI 6...21 %; p=0,0005) klopidogreeli rühmas. See kasu väljendus peamiselt müokardiinfarkti esinemissageduse statistiliselt olulisel vähenemisel (287 (4,6 %) klopidogreeli rühmas ja 363 (5,8 %) platseeborühmas). Puudus toime ebastabiilse stenokardiaga patsientide rehospitalseerimise sagedusele.

Erinevate näitajatega (nt ebastabiilne stenokardia, või Q-sakita müokardiinfarkt, madal või kõrge risk, diabeet, revaskularisatsiooni vajadus, vanus, sugu jne) patsientide rühmade tulemused olid vastavuses esmase analüüsi tulemustega. Eriti näitasid *post-hoc* analüüsi andmed 2172 patsiendi kohta (17 % CURE kogupopulatsioonist), kellele paigaldati võrkтору (koronaarstent) (stent-CURE), et võrreldes platseeboga näitas klopidogreel märkimisväärset suhtelise riski vähenemist (RRR) 26,2 % esmase kombineeritud tulemusnäitaja osas (surm kardiovaskulaarsel põhjusel, MI, insult) ning 23,9 % teise esmase kombineeritud tulemusnäitaja osas (surm kardiovaskulaarsel põhjusel, MI, insult või refraktoorne isheemia). Veelgi enam, klopidogreeli ohutusprofiil selle alagrupi patsientidel ei toonud esile ühtki erilist probleemi. Seega vastavad selle alarühma tulemused uuringu üldistele tulemustele.

Klopidogreeliga saavutatud kasu oli teistest akuutsetest ja pikaajalistest kardiovaskulaarsetest raviviisidest (nt hepariin/LMWH, GPIIb/IIIa antagonistid, lipiidide taset vähendavad ravimid, beetaadrenoblokaatorid, AKE-inhibiitorid) sõltumatu. Klopidogreeli efektiivsust täheldati ASH annusest (75...325 mg üks kord päevas) sõltumatult.

ST segmendi elevatsiooniga ägeda MI-ga patsientidel uuriti klopidogreeli efektiivsust ja ohutust 2 randomiseeritud platseebo-kontrollitud topeltpime meetodil 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/päevas, n=1752) või platseebot (n=1739), mõlemat kombinatsioonis ASH-ga (küllastusannus 150...325 mg, seejärel 75...162 mg/päevas), fibrinolüütilise ravimi ja vajadusel hepariiniga. Patsiente jälgiti 30 päeva. Esmase 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. Patsientipopulatsioonis oli  $\geq 65$ -aastaseid naisi 19,7 % ja mehi 29,2 %. Kokku 99,7 % patsientidest sai fibrinolüütikume (fibriinspetsiifilisi 68,7 % ja mittespetsiifilisi 31,1 %), 89,5 % hepariini, 78,7 % beetablokaatoreid, 54,7 % AKE inhibiitoreid ja 63 % statiine.

Viisteist protsenti (15,0 %) patsientidest klopidogreeli rühmas ja 21,7 % platseeborühmas jõudis esmase tulemusnäitajani, mis tähendab absoluutse riski vähenemist 6,7 % ja sündmuse tekke tõenäosuse vähenemist 36 % klopidogreeli kasuks (95 % CI: 24, 47 %; p<0,001), peamiselt infarktiga seotud arterisulguste arvu vähenemise tõttu. Kasu täheldati kõigis, sh ea, soo, infarkti lokaliseerimise ning fibrinolüütilise ravimi või hepariini tüübi alusel eelnevalt määratletud alagruppides.

2x2 faktorilise ülesehitusega COMMIT uuringus osales 45 852 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 klopidogreeli (75 mg/päevas, n=22 961) või platseebot (n=22 891), kombinatsioonis ASH-ga (162 mg/päevas) 28 päeva jooksul või kuni haiglast väljakirjutamiseni. Esmased tulemusnäitajad olid surm mistahes põhjusel ja kombinatsioonnäitaja esmasest kordusinfarktist, insuldist või surmast. Patsiendipopulatsioonis oli naised 27,8 %, ≥60-aastaseid 58,4 % (≥70-aastaseid 26 %) ja fibrinolüütikumide manustati 54,5 % patsientidest.

Klopidogreel 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, fibrinolüütikumide manustamisest või mitte.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### *Imendumine*

Klopidogreel imendub kiiresti pärast ühekordset ja korduvat manustamist suu kaudu annuses 75 mg/päevas. Muutumatu klopidogreeli keskmine kõrgeim kontsentratsioon vereplasmas (ligikaudu 2,2...2,5 ng/ml pärast 75 mg suukaudse annuse ühekordset manustamist) ilmnes ligikaudu 45 minutit pärast manustamist. Imendumine on vähemalt 50%, lähtudes klopidogreeli metaboliitide eritumisest uriiniga.

### *Jaotumine*

Klopidogreel ja peamine ringluses olev (mitteaktiivne) metaboliit seonduvad *in vitro* pöörduvalt inimese plasma proteiinidega (vastavalt 98% ja 94% ulatuses). Seondumine *in vitro* on küllastamatu laias kontsentratsioonivahemikus.

### *Metabolism*

Klopidogreel metaboliseerub ulatuslikult maksas. *In vitro* ja *in vivo* metaboliseeritakse klopidogreel põhiliselt kahes metaboolses rajas: üht vahendavad esteraasid ja see viib hüdrolüüsini inaktiivseks karboksüülhappe derivaadiks (85% tsirkuleerivast metaboliidist), teine toimub mitmete P450 tsütokroomide vahendusel. Esmalt metaboliseeritakse klopidogreel vahemetaboliidiks – 2-okso-klopidogreeliks. Vahemetaboliit 2-okso-klopidogreeli edasise metabolismi tulemusena tekib aktiivne metaboliit – klopidogreeli tiolderivaat. Seda metaboolset rada vahendavad *in vitro* CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 ja CYP2B6. Aktiivne tiolmetaboliit, mis on isoleeritud *in vitro*, seonduv kiiresti ja pöördumatult trombotsüütide retseptoritega, pärssides sellega trombotsüütide agregatsiooni.

### *Eliminatsioon*

Suukaudse klopidogreeli <sup>14</sup>C-ga märgistatud annuse manustamise järgselt inimesele eritus 120 tunni jooksul umbes 50% uriiniga ja umbes 46% väljaheitega. Pärast 75 mg annuse ühekordset manustamist suu kaudu on klopidogreeli poolväärtusaeg ligikaudu 6 tundi. Peamise ringluses oleva (inaktiivse) metaboliidi eliminatsiooni poolväärtusaeg oli pärast ühekordset annust ja korduvaid annuseid 8 tundi.

### *Farmakogeneetika*

Klopidogreeli aktiveerivad mitmed polümorfseid CYP450 ensüümid. CYP2C19 osaleb nii aktiivse metaboliidi kui 2-okso-klopidogreeli vahemetaboliidi tekkes. Klopidogreeli aktiivse metaboliidi farmakokineetika ja toime trombotsüütidele, mõõdetuna *ex vivo* trombotsüütide agregatsiooni proovides, erinevad vastavalt CYP2C19 genotüüpidele. CYP2C19\*1 alleel vastab täielikult toimivale metabolismile, kuid CYP2C19\*2 ja CYP2C19\*3 alleelid vastavad vähenenud metabolismile. Valgenahalistel ja 99% asiaatidest on funktsiooni langus 85% juhtudest seotud CYP2C19\*2 ja CYP2C19\*3 alleelidega. Vähenenud metabolismiga seotud muud alleelid on CYP2C19\*4, \*5, \*6, \*7 ja \*8, kuid üldpopulatsioonis esinevad need harva. CYP2C19 tavaliste fenotüüpide ja genotüüpide avaldatud esinemissagedused on loetletud allolevas tabelis.

## CYP2C19 fenotüübi ja genotüübi esinemissagedus

	Sagedus (%)		
	Valgenahalised (n=1356)	Mustanahalised (n=966)	Asiaadid (n=573)
Laialdane metabolism: CYP2C19*1/*1	74	66	38
Keskmine metabolism: CYP2C19*1/*2 või *1/*3	26	29	50
Puudulik metabolism: CYP2C19*2/*2, *2/*3 või *3/*3	2	4	14

Käesolevaks ajaks on hinnatud CYP2C19 genotüübi mõju klopidogreeli aktiivsele metaboliidile 227 uuritava 7 uuringus. 300 või 600 mg küllastusannuse ja 75 mg säilitusannuse manustamise järgselt langesid CYP2C19 vähenenud metabolismiga keskmistel ja puudulikel metaboliidide aktiivse metaboliidi C<sub>max</sub> ja AUC väärtused 30%...50% võrra. Aktiivse metaboliidi väiksem süsteemne saadavus väljendub trombotsüütide pärssimise langusena või trombotsüütide kõrgema jääkaktiivsusega. Vähenenud trombotsüütide ravivastust on praeguseks kirjeldatud keskmise või puuduliku metabolismiga isikutel 21 uuringus milles osales 4520 isikut. Genotüübigruppadevaheline suhteline erinevus trombotsüütide ravivastuses varieerub uuringuti sõltuvalt ravivastuse hindamiseks kasutatud meetodist, aga on tavaliselt üle 30%.

CYP2C19 genotüübi ja klopidogreeliga ravi seost hinnati 2 kliinilise uuringu *post hoc* analüüsis (CLARITY alauuring (n=465) ja TRITON-TIMI 38 (n=1477)) ning 5 kohordiuuringus (kokku n=6489). CLARITY ja ühes kohordiuuringus (n=765; Trenk) ei erinenud kardiovaskulaarsete haigusjuhtude esinemissagedus genotüübivi märkimisväärselt. TRITON-TIMI 38 ja 3 kohordiuuringus (n=3516; Collet, Sibbing, Giusti) oli kahjustatud metabolismiga patsientidel (keskmine ja puudulik metabolism) kardiovaskulaarsete haigusjuhtude (surm, müokardi infarkt ja insult) või stendi tromboosi esinemissagedus kõrgem, võrreldes ulatusliku metabolismiga uuritavatega. Viiendas kohordiuuringus (n=2208; Simon) täheldati kõrgemat esinemissagedust ainult puuduliku metabolismi korral.

Farmakogeneetiline uuring võimaldab määrata genotüübi, mis on seotud CYP2C19 aktiivsuse erinevusega.

Võivad esineda muude CYP450 ensüümide geneetilised variandid, mis võivad mõjutada klopidogreeli aktiivsete metaboliitide teket.

### Eripopulatsioonid

Nendes eripopulatsioonides ei ole klopidogreeli aktiivse metaboliidi farmakokineetika teada.

#### *Neerukahjustus*

Klopidogreeli korduval manustamisel annuses 75 mg päevas tõsise neeruhaigusega isikutele (kreatiniini kliirens 5...15 ml/min) oli ADP poolt esile kutsutud trombotsüütide agregatsiooni pärssimine nõrgem (25%) kui tervetel uuritavatel täheldatu, kuid veritsusaja pikenemine sarnane sellega, mida täheldati tervetel uuritavatel, kes said 75 mg klopidogreeli päevas. Lisaks oli kliiniline talutavus hea kõigil patsientidel.

#### *Maksakahjustus*

Klopidogreeli korduval manustamisel 10 päeva vältel annuses 75 mg päevas raske maksakahjustusega patsientidele oli ADP poolt esile kutsutud trombotsüütide agregatsiooni pärssimine sarnane tervetel uuritavatel täheldatuga. Veritsusaja keskmine pikenemine oli samuti sarnane mõlemas rühmas.

#### *Rass*

CYP2C19 alleelide esinemissagedusest tulenev CYP2C19 keskmine ja puudulik metabolismisatsioonivõime erineb sõltuvalt rassist ja etnilisest päritolust (vt Farmakogeneetika). Kirjandusest on olemas piiratud andmed Aasia populatsiooni kohta, hindamaks CYP genotüübi kliinilist mõju kliinilistele tulemusnäitajatele.

### 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Rottidel ja paavianidel tehtud mitte-kliinilistes uuringutes täheldati kõige sagedamini maksamuutusi. Muutused ilmnesid selliste annuste kasutamisel, mis on vähemalt 25 korda suuremad kui inimestel kasutatav kliiniline annus (75 mg päevas) ja tulenesid metabolismis osalevate maksaensüümide mõjutamisest. Inimestel ei ole klopidoogreeli raviannuse kasutamisel täheldatud mõju metabolismis osalevatele maksaensüümide aktiivsusele.

Väga suurte annuste kasutamisel täheldati rottil ja paavianil seedetrakti häireid (gastrit, maerosioonid ja/või oksendamine).

Kantserogeenne toime ei ilmnenud klopidoogreeli manustamisel hiirtele 78 nädala ja rottidele 104 nädala jooksul annustes kuni 77 mg/kg päevas (mis on vähemalt 25 korda suurem kui inimeste kliiniline annus 75 mg päevas).

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

Klopidoogreelil puudus efekt isaste ja emaste rottide fertiilsusele, samuti ei avaldanud ta ei rottidel ega küülikutel teratogeenset toimet. Imetavatele rottidele manustamisel põhjustas klopidoogreel järglase arengu kerge pidurdumise. Spetsiifilised farmakokineetilised uuringud radioaktiivselt märgistatud klopidoogreeliga on näidanud, et esialgne ühend või tema metaboliidid erituvad piima. Seetõttu ei saa välistada otsesest (kerge toksilisus) või kaudset (maitse halvenemine) toimet

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

*Tableti sisu:*

Makrogool 6000

Tselluloos, mikrokristalne (E460)

Krospovidoon, A-tüüpi

Kastoorõli, hüdrogeenitud

*Õhuke polümeerikate:*

Makrogool 6000

Etüütselluloos (E462)

Titaandioksiid (E171)

### 6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

### 6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

### 6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaal-blistripakendis niiskuse eest kaitstult.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Alumiiniumist pakend/alumiiniumblistrid sisaldavad pappkarbis 14, 28, 30, 50, 84, 90 või 100 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks <käsitlemiseks>**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Acino Pharma GmbH  
Am Windfeld 35  
83714 Miesbach  
Saksamaa

## **8 MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)**

EU/1/09/542/001 – 007

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

28.07.2009

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Raviameti kodulehel  
<http://www.ema.europa.eu/>

Ravimil on müügiluba lõppenud

**LISA II**

- A. TOOTMISLOA HOIDJA, KES VASTUTAB RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST**
- B. MÜÜGILOA TINGIMUSED**

Ravimil on müügiloa lõppenud

**A. TOOTMISLOA HOIDJA, KES VASTUTAB RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST**

Ravimipartii vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

Acino AG  
Am Windfeld 35  
83714 Miesbach  
Saksamaa

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

**B. MÜÜGILOA TINGIMUSED**

• **MÜÜGILOA HOIDJALE ESITATUD HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED JA -PIIRANGUD**

Retseptiravim.

• **TINGIMUSED VÕI PIIRANGUD, MIS PUUDUTAVAD RAVIMI OHUTUT JA TÕHUSAT KASUTAMIST**

Ei ole kohaldatav.

• **MUUD TINGIMUSED**

*Ohutusseire süsteem*

Müügiloa hoidja peab tagama, et enne ravimi turuleviimist ja niikaua, kuni ravim turul püsib, on kehtestatud ja toimib ravimiohutuse järelevalvesüsteem, nagu on kirjeldatud müügiloa taotluse mudelis 1.8.1 esitatud versioonis 3.0.

*Riskijuhtimiskava*

Ei ole kohaldatav.

Rakendus põhineb võrdlusravimpreparaadil, mille kohta ohutust puudutavaid riskivähendamise lisatoiminguid ei ole määratletud.

*Perioodilised ajakohastatud ohutusaruanded*

Perioodiliste ajakohastatud ohutusaruannete esitamisgraafik peab järgima võrdlusravimpreparaadi kohta esitatavate perioodiliste ajakohastatud ohutusaruannete esitamisgraafikut.



**LISA III**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

Ravimil on müügiluna lõppenud

**A. PAKENDI MÄRGISTUS**

Ravimil on müügiluba lõppenud

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### VÄLISPAKEND

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Clopidogrel 1A Pharma 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid klopidogreel  
Klopidogreel

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 75 mg klopidogreeli (besilaadina).

#### 3. ABIAINED

Sisaldab ka hüdrogeenitud kastoorõli. Enamat teavet lugege pakendi infolehest.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

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

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

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 originaal-blisterpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS (VAJADUSEL), VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Acino Pharma GmbH  
Am Windfeld 35  
83714 Miesbach  
Saksamaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)**

EU/1/09/542/001  
EU/1/09/542/002  
EU/1/09/542/003  
EU/1/09/542/004  
EU/1/09/542/005  
EU/1/09/542/006  
EU/1/09/542/007

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND****16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Clopidogrel 1A Pharma 75 mg

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL**

**BLISTER**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Clopidogrel 1A Pharma 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Klopidogreel

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Acino Pharma GmbH

**3. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni

**4. PARTII NUMBER**

Partii nr

**5. MUU**

Ravimil on müügiluba lõppenud

**B. PAKENDI INFOLEHT**

Ravimil on müügiluba lõppenud

## PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE

### Clopidogrel 1A Pharma 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid Klopidogreel

#### Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage palun nõu arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik isegi kui haigusümptomid on sarnased.
- Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

#### Infolehes antakse ülevaade:

1. Mis ravim on Clopidogrel 1A Pharma ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Clopidogrel 1A Pharma kasutamist
3. Kuidas Clopidogrel 1A Pharma kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Clopidogrel 1A Pharma säilitada
6. Lisainfo

#### 1. MIS RAVIM ON CLOPIDOGREL 1A PHARMA JA MILLEKS SEDA KASUTATAKSE

Clopidogrel 1A Pharma toimeaine on klopidogreel, mis kuulub trombotsüütide agregatsiooni pärssivate ravimite rühma. Vereliistakud (nn trombotsüüdid) on väga väikesed vormelemendid, mis vere hüübimise käigus kokku kleepuvad. Vältides sellist kokkukleepumist, vähendavad antiagregandid verehüüvete moodustumise võimalust (seda protsessi nimetatakse tromboosiks).

Clopidogrel 1A Pharma võetakse verehüüvete (trombide) vältimiseks, mis tekivad kõvastunud veresoontes (arterites). Seda protsessi nimetatakse aterotromboosiks, mis võib viia aterotrombootiliste kahjustusteni (nagu insult, südameatakk või surm).

Teile on määratud Clopidogrel 1A Pharma aitamaks ära hoida verehüübeid ja vähendamaks selliste raskete kahjustuste tekkeriski, sest:

- teil on arterite seinete jäigastumine (tuntud kui ateroskleroos) ja
- teil on eelnevalt olnud südameatakk, insult või perifeersete arterite haigus (veresoonte sulgusest tingitud verevooluhäire kätes või jalgades), või
- te olete tundnud tõsist valu rindkeres, mida nimetatakse "ebastabiilne stenokardia" või "südamelihase infarkt" (südameatakk). Sellise seisundi raviks võidakse paigaldada umbunud või kitsenenud arterisse võrkтору taastamiseks vajalik verevool. Arst võib teile määrata veel atsetüülsalitsüülhapet (seda ravimit kasutatakse valuvaigisti, palavikualandajana ning verehüüvete vältimiseks).

#### 2. MIDA ON VAJA TEADA ENNE CLOPIDOGREL 1A PHARMA KASUTAMIST

##### Ärge kasutage Clopidogrel 1A Pharma:

- kui te olete allergiline (ülitundlik) klopidogreeli või Clopidogrel 1A Pharma mõne koostisosa suhtes;
- kui teil esineb tervisehäire, millega võib kaasneda verejooks näiteks maohaavandist või ajusiseselt;
- kui te põete rasket maksahaigust.

Kui te arvate, et mõni nendest kehtib teie kohta või kui teil tekib mingeid kahtlusi, konsulteerige enne Clopidogrel 1A Pharma võtmist arstiga.

### **Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Clopidogrel 1A Pharma:**

Kui teil esineb mõni allpool nimetatud seisund, peate sellest enne Clopidogrel 1A Pharma kasutamist arstile rääkima:

- teil esineb verejooksu oht nagu
  - tervisehäire, millega kaasneb sisemise verejooksu oht (nagu näiteks maohaavand)
  - verehaigus, millega kaasneb kalduvus sisemistele verejooksudele (veritsus ükskõik millistes teie keha kudedes, organites või liigestes)
  - hiljuti olnud raske vigastus
  - hiljuti tehtud operatsioon (ka hambaoperatsioon);
  - plaaniline kirurgiline operatsioon (sh hambaoperatsioonile) lähema seitsme päeva jooksul
- kui teil on olnud aju arteri tromb (isheemiline insult) viimase seitsme päeva jooksul
- te põete neeru- või maksahaigust.

Clopidogrel 1A Pharma võtmise ajal:

- rääkige oma arstile kui teile on planeeritud kirurgiline operatsioon (sh hambaoperatsioon).
- rääkige kohe oma arstile kui teil tekib seisund (tuntud kui trombootiline trombotsütopeeniline purpura või TTP), millega kaasneb palavik ja nahaalused verevalumid, mis võivad avalduda punaste täppidena, koos seletamatu äärmise väsimusega või ilma, segasus, silmade või naha kollasus (kollatõbi) (vt lõik 4 „VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED”).
- kui te lõikate endale sisse või vigastate ennast, võib see veritseda tavalisest veidi kauem. See on seotud teie ravimi toimega, kuna see takistab verehüüvete moodustumist. Väikeste sisselõigete või vigastuste korral, nt sisselõige habeme ajamisel, ei ole tavaliselt muretsemiseks põhjust. Vaatamata sellele, kui te muretsete oma veritsemise pärast, rääkige kohe oma arstiga (vt lõik 4 „VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED”).
- teie arst võib teostada teile vereanalüüse.

### **Lapsed ja noorukid**

Clopidogrel 1A Pharma ei ole ette nähtud lastele või noorukitele.

### **Kasutamine koos teiste ravimitega:**

Palun informeerige oma arsti, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

Teised ravimid võivad mõjutada Clopidogrel 1A Pharma'i kasutamist või vastupidi.

Eriti peate te rääkima oma arstile kui kasutate

- suukaudseid antikoagulante; ravimeid, mida kasutatakse verehüübimise vähendamiseks,
- mittesteroidseid põletikuvastaseid ravimeid, mida tavaliselt kasutatakse lihaste ja/või liigeste valulike ja/või põletikuliste haiguste korral,
- hepariini või teisi ravimeid, mis vähendavad vere hüübimist,
- prootonpumba inhibiitoreid (nt omeprasool) ärritunud mao korral,
- flukonasooli, vorikonasooli, tsiprofloksatsiini või klooramfenikooli, ravimeid, mida kasutatakse bakteriaalse ja seeninfektsioonide raviks,
- tsimetidiini, ravimit, mida kasutatakse ärritunud mao raviks,
- fluoksetiini, fluvoksamiini või moklobemiidi, ravimeid, mida kasutatakse depressiooni raviks,
- karbamasepiini või okskarbasepiini, ravimeid, mida kasutatakse epilepsia teatud vormide raviks,
- tiklopidiini, teist trombotsüütide agregatsiooni vastast ravimit.

Kui teil on olnud tõsine valu rindkeres (ebastabiilne stenokardia või südameatakk), võib arst teile määrata koos Clopidogrel 1A Pharma ga atsetüülsalitsüülhapet, ainet, mida sisaldavad paljud valu- ja palavikuvastased ravimid. Atsetüülsalitsüülhappe juhupärane kasutamine (vähem kui 1000 mg mistahes 24-tunnise perioodi jooksul) ei tohiks üldiselt probleeme tekitada, kuid pikemaajaliseks kasutamiseks teistel asjaoludel peab arstiga nõu pidama.



**Clopidogrel 1A Pharma võtmine koos toidu ja joogiga**  
Clopidogrel 1A Pharma't võib võtta koos toiduga või ilma.

#### **Rasedus ja imetamine**

Seda ravimit pole soovitatav kasutada raseduse ja rinnaga toitmise ajal.

Kui te olete rase või kahtlustate rasedust, tuleks sellest enne Clopidogrel 1A Pharma võtmise alustamist arstile või apteekrile teatada. Kui jääte rasedaks Clopidogrel 1A Pharma kasutamise ajal, konsulteerige viivitamatult arstiga, kuna klopidogreeli võtmine raseduse ajal ei ole soovitatav.

Kui te võtate Clopidogrel 1A Pharma, konsulteerige oma arstiga lapse rinnaga toitmise teemal. Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

#### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Clopidogrel 1A Pharma ei tohiks avaldada mõju teie autojuhtimise või masinate käsitsenise võimele.

#### **Oluline teave mõningate Clopidogrel 1A Pharma koostisainete suhtes:**

Clopidogrel 1A Pharma sisaldab hüdrogeenitud kastoorõli, mis võib tekitada maocärritusnähte ja kõhulahtisust.

### **3. KUIDAS CLOPIDOGREL 1A PHARMA KASUTADA**

Võtke Clopidogrel 1A Pharma alati täpselt nii nagu arst on teile rääkinud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu arsti või apteekriga.

Teie arst võib määrata teile ravi alustamiseks 300 mg Clopidogrel 1A Pharma (neli 75 mg tabletti) kui teil on olnud tugev valu rindkeres (ebastabiilne stenokardia või südamelihaseinfarkt). Seejärel on tavaline annus üks 75 mg Clopidogrel 1A Pharma tablett päevas suukaudselt koos toiduga või ilma ja iga päev samal kellaajal.

Clopidogrel 1A Pharma tuleb kasutada nii kaua, kui arst teile seda välja kirjutab.

#### **Kui te võtate Clopidogrel 1A Pharma rohkem kui ette nähtud**

Teatage sellest kohe arstile või mingele lähemale haigla intensiivravi osakonda seoses kõrgeenenud verejooksu tekkimise riskiga.

#### **Kui te unustate Clopidogrel 1A Pharma võtta**

Kui Te unustate Clopidogrel 1A Pharma annuse võtmata, kuid see meenub teile lähema 12 tunni jooksul, 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 vahelejäädud annuse tasategemiseks.

#### **Kui te lõpetate Clopidogrel 1A Pharma võtmise**

Ärge lõpetage ise ravi. Enne ravi lõpetamist pidage nõu oma arstiga või apteekriga.

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

### **4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED**

Nagu kõik ravimid, võib ka Clopidogrel 1A Pharma põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

**Võtke otsekohe ühendust oma arstiga, kui teil tekib:**

- palavik, infektsioonhaiguse nähud või väljendunud väsimus. Need võivad olla põhjustatud teatud vereliblede arvu vähenemisest.
- maksahäirete nähud nagu naha ja/või silmade kollasus (kollatõbi) ilma või koos nahaaluse veritsusega, mis ilmneb punaste täppidena nahal, ja/või segasus (vt lõik 2 „Eriline ettevaatus on vajalik Clopidogrel 1A Pharma’ga”).
- suulimaskesta turse või nahahäired nagu lööve ja sügelus, villid nahal. Need võivad olla allergilise reaktsiooni nähud.

**Kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoime** (esineb 1...10 patsiendil 100-st) klopidogreeli kasutamisel on verejooks. Sellised verejooksud nagu mao- või sooleverejooks, nahaalune verevalum, hematoom (ebatavaline verejooks või nahaalune verevalum), ninaverejooks, veri uriinis. Harva on täheldatud verejookse silmade, koljusisestest, kopsude või liigeste veresoontest.

**Kui märkate Clopidogrel 1A Pharma võtmise ajal veritsusaja pikenedamist.** Kui te endale sisse lõikate või end vigastate, võib veritsuse peatumine võtta pisut rohkem aega kui tavaliselt. See on seotud teie ravimi veretrombide teket ennetava toimega. Väiksemate haavade ja vigastuste korral, näiteks sisselõikamisel habemeajamisel, ei ole tavaliselt põhjust muretsemiseks. Kui teil siiski on küsimusi veritsemise kohta, võtke otsekohe ühendust oma arstiga (vt lõik 2 „Eriline ettevaatus on vajalik Clopidogrel 1A Pharma’ga”).

Kõrvaltoimed võivad esineda teatud esinemissagedusega, mida määratletakse järgmiselt.

- Väga sage: esineb rohkem kui ühel kasutajal 10st.
- Sage: esineb ühel kuni 10 kasutajal 100st.
- Aeg-ajalt: esineb ühel kuni 10 kasutajal 1000st.
- Harv: esineb ühel kuni 10 kasutajal 10 000st.
- Väga harv: esineb vähem kui ühel kasutajal 10 000st.
- Teadmata: ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel.

**Teised kõrvaltoimed, mida on täheldatud klopidogreeli kasutamisel:**

- sagedasti esinevad kõrvaltoimed:  
kõhulahtisus, kõhuvalu, seedehäired või kõrvetised.
- Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed:  
peavalu, maohaavand, oksendamine, iiveldus, kõhukinnisus, liigse gaasi teke maos või sooltes, lööve, sügelus, uimasus, surisemistunne ja tuimus.
- Harva esinevad kõrvaltoimed:  
peapööritus.
- Väga harva esinevad kõrvaltoimed:  
kollatõbi, tõsine kõhuvalu koos seljavaluga või ilma, palavik, hingamisraskused, vahel kaasneva kõhuga, generaliseerunud allergilised reaktsioonid, suulimaskesta turse, villid nahal, allergia nahal, suulimaskesta põletik (stomatiit), vererõhu langus, segasus, hallutsinatsioonid, liigesvalu, lihasvalu, maitsetundlikkuse muutused.  
Lisaks võib teie arst märgata muutusi teie vere- või uriinianalüüsi tulemustes.

Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

**5. KUIDAS CLOPIDOGREL 1A PHARMA SÄILITADA**

Hoida originaalblistris niiskuse eest kaitstult.

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage Clopidogrel 1A Pharma pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blisteril pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

Ärge kasutage Clopidogrel 1A Pharma't, kui märkate blistri või õhukese polümeerikattega tablettide silmaga nähtavat mis tahes kahjustust.

Ravimeid ei tohi ära visata kanalisatsiooni kaudu ega koos majapidamisprügiga. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitatakse ravimeid, mida enam ei vajata. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## 6. LISAINFO

### Mida Clopidogrel 1A Pharma sisaldab

Toimeaine on klopidogreel. Iga tablett sisaldab 75 mg klopidogreeli (besilaadina).

Abiained on:

*Tableti sisu:*

Makrogool 6000,  
tselluloos, mikrokristalne (E460),  
krospovidoon, A-tüüpi;  
kastoorõli, hüdrogeenitud.

*Õhuke polümeerikate:*

Makrogool 6000,  
etüütselluloos (E462),  
titaandioksiid (E171).

### Kuidas Clopidogrel 1A Pharma välja näeb ja pakendi sisu

Clopidogrel 1A Pharma õhukese polümeerikattega tabletid on valged kuni valkjad marmorjad ümmargused ja kaksikkumerad. Tabletid on kartongkarbis, mis sisaldavad 14, 28, 30, 50, 84, 90 ja 100 tabletti alumiiniumblistrites. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### Müügiloa hoidja

Acino Pharma GmbH  
Am Windfeld 35  
83714 Miesbach  
Saksamaa

### Tootja

Acino AG  
Am Windfeld 35  
83714 Miesbach  
Saksamaa

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

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

**België/Belgique/Belgien**

1 A Pharma GmbH  
Keltenring 1 + 3  
D-82041 Oberhaching  
Allemagne/Duitsland  
Tél/Tel: + 49 89 6138825 – 0

**Luxembourg/Luxemburg**

1 A Pharma GmbH  
Keltenring 1 + 3  
D-82041 Oberhaching  
Allemagne/Deutschland  
Tél/Tel: + 49 89 6138825 - 0

**България**

1 A Pharma GmbH  
Keltenring 1 + 3  
D-82041 Oberhaching  
Германия  
Тел.: + 49 89 6138825 – 0

**Magyarország**

1 A Pharma GmbH  
Keltenring 1 + 3  
D-82041 Oberhaching  
Németország  
Tel.: + 49 89 6138825 - 0

**Česká republika**

1 A Pharma GmbH  
Keltenring 1 + 3  
D-82041 Oberhaching  
Německo  
Tel: + 49 89 6138825 – 0

**Malta**

1 A Pharma GmbH  
Keltenring 1 + 3  
D-82041 Oberhaching  
Il-Ġermanja  
Tel: + 49 89 6138825 – 0

**Danmark**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
DK-2300 København S  
[info.sandoz-dk@sandoz.com](mailto:info.sandoz-dk@sandoz.com)

**Nederland**

1 A Pharma GmbH  
Keltenring 1 + 3  
D-82041 Oberhaching  
Duitsland  
Tel: + 49 89 6138825 – 0

**Deutschland**

1 A Pharma GmbH  
Keltenring 1 + 3  
D-82041 Oberhaching  
Tel: + 49 89 6138825 - 0  
[medwiss@1apharma.com](mailto:medwiss@1apharma.com)

**Norge**

1 A Pharma GmbH  
Keltenring 1 + 3  
D-82041 Oberhaching  
Tyskland  
Tlf: + 49 89 6138825 - 0

**Eesti**

1 A Pharma GmbH  
Keltenring 1 + 3  
D-82041 Oberhaching  
Saksamaa  
Tel: + 49 89 6138825 – 0

**Österreich**

1A Pharma GmbH  
Eduard-Kittenberger-Gasse 56  
A-1235 Wien  
Tel: + 43 (0)1 480 56 03

**Ελλάδα**

1 A Pharma GmbH  
Keltenring 1 + 3  
D-82041 Oberhaching  
Γερμανία  
Τηλ: + 49 89 6138825 – 0

**Polska**

1A Pharma GmbH Sp. Z.o.o.  
ul. Grojecka 22/24 lok. 49/50  
02-021 Warszawa  
Tel: + 48 22 213 11 45

**España**

ACOST Comercial Generic Pharma, S.L  
C/ Ferraz 10, 1º izdq  
E-28008 Madrid  
Tel.: + 34 91 548 84 04

**Portugal**

1Apharma – Produtos Farmacêuticos S.A  
Alameda da Beloura  
Edifício 1, 2º andar - Escritório 15  
P-2710-693 Sintra  
Tel: + 351 21 924 19 19

**France**

1 A Pharma GmbH  
Keltenring 1 + 3  
D-82041 Oberhaching  
Allemagne  
Tél: + 49 89 6138825 - 0

**Ireland**

1 A Pharma GmbH  
Keltenring 1 + 3  
D-82041 Oberhaching  
Germany  
Tel: + 49 89 6138825 - 0

**Ísland**

1 A Pharma GmbH  
Keltenring 1 + 3  
D-82041 Oberhaching  
Þýskaland  
Sími: + 49 89 6138825 - 0

**Italia**

1 A Pharma GmbH  
Keltenring 1 + 3  
D-82041 Oberhaching  
Germania  
Tel: + 49 89 6138825 - 0

**Κύπρος**

1 A Pharma GmbH  
Keltenring 1 + 3  
D-82041 Oberhaching  
Γερμανία  
Τηλ: + 49 89 6138825 - 0

**Latvija**

1 A Pharma GmbH  
Keltenring 1 + 3  
D-82041 Oberhaching  
Vācija  
Tel: + 49 89 6138825 - 0

**Lietuva**

1 A Pharma GmbH  
Keltenring 1 + 3  
D-82041 Oberhaching  
Vokietija  
Tel: + 49 89 6138825 - 0

**România**

1 A Pharma GmbH  
Keltenring 1 + 3  
D-82041 Oberhaching  
Germania  
Tel: + 49 89 6138825 - 0

**Slovenija**

1 A Pharma GmbH  
Keltenring 1 + 3  
D-82041 Oberhaching  
Nemčija  
Tel: + 49 89 6138825 - 0

**Slovenská republika**

1 A Pharma GmbH  
Keltenring 1 + 3  
D-82041 Oberhaching  
Nemecko  
Tel: + 49 89 6138825 - 0

**Suomi/Finland**

1 A Pharma GmbH  
Keltenring 1 + 3  
D-82041 Oberhaching  
Saksa  
Puh/Tel: + 49 89 6138825 - 0

**Sverige**

1 A Pharma GmbH  
Keltenring 1 + 3  
D-82041 Oberhaching  
Tyskland  
Tel: + 49 89 6138825 - 0

**United Kingdom**

1 A Pharma GmbH  
Keltenring 1 + 3  
D-82041 Oberhaching  
Germany  
Tel: + 49 89 6138825 - 0

**Infoleht on viimati kooskõlastatud**

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Raviameti kodulehel  
<http://www.ema.europa.eu/>