

LISA I
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

Ravimil on müügiluba lõppenud

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Clopidogrel BMS 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

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

Abiained: iga tablett sisaldab 3 mg laktoosi ja 3,3 mg hüdrogeenitud kastoorõli.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Roosa, ümmargune, kaksikkumer, ühele poolele on sisse pressitud "75" ja teisele poolele "1171".

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Klopidogreel on näidustatud täiskasvanutel aterotrombootiliste sündroomide vältimiseks:

- müokardiinfarkti (tekkinud mõni päev kuni 35 päeva tagasi), isheemilise insuldi (tekkinud 7 päeva kuni 6 kuud tagasi) või perifeersete arterite kindlakstehtud haiguse korral.
- ägeda koronaarsündroomiga patsientidel:
 - ST segmendi elevatsioonita ägeda koronaarsündroomiga patsientidel (ebastabiilne stenokardia või Q-sakita müokardiinfarkt) kombinatsioonis atsetüülsalitsüülhappega (ASH), sealhulgas patsientidel, kellele paigaldatakse veresoonte võrkтору (koronaarstent) perkutaanse koronaarse interventsiooni käigus.
 - ST segmendi elevatsiooniga ägeda müokardi infarkti korral kombinatsioonis ASH-ga farmakoteraapiat 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. Klopidooreeli ja ASH kombinatsioonravist saadavat kasu üle neljanädalase kasutamise korral ei ole antud näidustusel uuritud (vt lõik 5.1).

- Farmakogeneetika
CYP2C19 puudulikkude metaboliseerimisvõimet seostatakse väiksema ravivastusega klopidooreelile. Optimaalne annustamine nn puudulike metaboliseerijate jaoks vajab veel täpsustamist (vt lõik 5.2).
- Pediaatrilised patsiendid
Lastel ja noorukitel puuduvad andmed klopidooreeli 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 abiaine suhtes.
- Raske maksakahjustus.
- Äge verejooks, nt peptilisest haavandist või koljusisene verejooks.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Veritsusohu ja hematoloogiliste kõrvaltoimete risk 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). Samaselt teiste trombotsüütide agregatsiooni pärssivate ainetega tuleb klopidooreeli 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. Klopidooreeli samaaegset kasutamist suukaudsete antikoagulantidega ei soovitata, kuna see võib suurendada veritsuse intensiivsust (vt lõik 4.5).

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

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

Väga harvadel juhtudel on klopidooreeli 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.

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

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 ja kliinilist efektiivsust. CYP2C19 inhibeervate ravimite samaaegset kasutamist tuleb vältida (vt lõik 4.5 CYP2C19 inhibeervate ravimite nimekiri, vt ka lõik 5.2). Kuigi tõendusmaterjal CYP2C19 inhibeermise kohta prootonpumba inhibiitorite klassi kuuluvate ravimite poolt varieerub, viitavad kliinilised uuringud klopidooreeli võimalikule koostoimele kõikide samasse klassi kuuluvate ravimitega. Seetõttu tuleb vältida prootonpumba inhibiitorite samaaegset kasutamist, kui see ei ole hädavajalik. Puuduvad tõendid teiste maohapet vähendavate ravimite nt H2 blokaatorite või antatsiidide, koostoime kohta klopidooreeli trombotsüütide agregatsiooni vastase toimega.

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

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

Clopidogrel BMS sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, Lapp'i laktaasipuudulikkuse või glükoosi-galaktoosi imendumishäirega patsiendid ei tohi seda ravimit võtta.

See ravimpreparaat sisaldab hüdrogeenitud kastooreeni, 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, kellel on traumade operatsioonide või muude patoloogiliste seisundite tõttu verejooksu oht tõusnud ja keda samaaegselt ravitakse glükoproteiin IIb/IIIa inhibiitoritega (vt. lõik 4.4).

Atsetüülsalitsüülhape (ASH): ASH ei muutnud klopidooreeli toimet pärssida ADP poolt esile kutsutud trombotsüütide agregatsiooni, 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 agregatsiooni 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 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 4.4).

MSPVA: tervetel vabatahtlikel läbi viidud kliinilises uuringus suurendas klopidooreeli ja naprokseeni samaaegne manustamine varjatud verekaotust seedetraktist. Kuid kuna puuduvad koostoime uuringud teiste MSPVA-dega, on hetkel ebaselge, kas suurenenud seedetrakti verejooksu oht kaasneb kõigi MSPVA-dega. Järelikult tuleb klopidooreeli koos MSPVA 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 ja kliinilist efektiivsust. CYP2C19 inhibeerivate ravimite samaaegset kasutamist tuleb vältida (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

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

Prootonpumba inhibiitorid:

Kuigi tõendusmaterjal CYP2C19 inhibeerimise kohta prootonpumba inhibiitorite klassi kuuluvate ravimite poolt varieerub, viitavad kliinilised uuringud klopidooreeli võimalike koostoimete kõikide samasse klassi kuuluvate ravimitega. Seetõttu tuleb vältida prootonpumba inhibiitorite samaaegset kasutamist, kui see ei ole hädavajalik. Puuduvad tõendid teiste maohapet vähendavate ravimite nt H2 blokaatorite või antatsiidide, koostoime kohta klopidooreeli trombotsüütide agregatsiooni vastase toimega.

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 teofüllüüni farmakokineetikat. Antatsiidid ei mõjutanud klopidooreeli imendumise ulatust.

Uuringud inimese maksa mikrosoomidega viitavad sellele, et klopidooreeli karboksüülhappe metaboliit võib pärssida tsütokrooma P₄₅₀ 2C9 aktiivsust. See võib põhjustada tsütokroom P₄₅₀ 2C9 vahendusel metaboliseeruvate ravimite nagu fenütoiini, tolbutamiidi ja MSPVA-de plasmakontsentratsiooni tõusu. CAPRIE uuringu tulemused näitavad, et fenütoiini 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. Niisiis, kliinilistes uuringutes osalenud patsientidele manustati koos klopidooreeliga väga paljusid erinevaid ravimeid, s.h diureetikumid, beeta-adrenoblokaatorid, ACE inhibiitorid, kaltsiumkanali blokaatorid, kolesterooli taset langetavad ained, pärgartereid laiendavad ravimid, antidiabeetilised ravimid (k.a insuliin), antiepileptilised ravimid ja GPIIb/IIIa antagonistid, mis ükski ei põhjustanud kliiniliselt olulisi ebasoovitavaid koostoimeid.

4.6 Rasedus ja imetamine

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

Loomuuringutes ei ilmnenud klopidooreeli 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 Clopidogrel BMS'iga ravi 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 42000 kliinilistes uuringutes osalenud patsiendil, kaasa arvatud enam kui 9000 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 spontaansid kõrvaltoimeid.

Veritsus on kõige sagedasem kõrvaltoime kliinilistes uuringutes, samuti turustamisajalt, enamasti esimese kuu jooksul olise 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: 4,0%) 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 kuud (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%), 10...12 kuud (klopidogreel: 1,9%, platseebo: 1,0%). Klopidogreel + ASH rühmas ei esinenud suuri verejooksu 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 (>1/10000, <1/1000); väga harv (<1/10000). 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, |

| Organsüsteemi klass | Sage | Aeg-ajalt | Harv | Väga harv |
|--|--|--|-----------------------------|--|
| | | | | 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 | Seede- trakti 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 ebataavalised näitajad |
| Naha ja nahalõike kahjustused | Verevalum | Lööve, sügelemine, naha veritsemine (purpur) | | Bulloossed dermatiit (toksiiline epidermise nekrolüüs, Stevens Johnson sündroom, multiformne erüteem), angioödem, erütematoosne lööve, urtikaaria, ekseem, lame lihhen |
| Lihaskoe ja luu kahjustused | | | | Lihaskoe veritsus (hemartroos), artriit, artralgia, müalgia |

| Organsüsteemi klass | Sage | Aeg-ajalt | Harv | Väga harv |
|---|--------------------|---|------|--|
| Neerude ja kuseteede häired | | Hematuria | | 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 klopidooreeli manustamisel võib viia veritsusaja pikenemisele ja järgnevatel veritsustüsistustele. Veritsemise tekkimisel tuleb kaaluda vastavat ravi. Klopidooreeli farmakoloogilise toime antidooti ei tunta. Kui on tarvilik kohene pikenenud veritsusaja korrigeerimine, võib trombotsüütide infusioon avaldada klopidooreelile vastupidist toimet.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Klopidooreel on eelravim, üks selle metaboliitidest on trombotsüütide agregatsiooni inhibiitor. Klopidooreel peab metaboliseeruma CYP450 ensüümide vahendusel, et moodustuks aktiivne metaboliit, mis inhibeerib trombotsüütide agregatsiooni. Klopidooreeli aktiivne metaboliit pärssib valikuliselt adenosüüldifosfaadi (ADP) seondumist trombotsüütide P2Y₁₂ 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 pärssitakse muude ravimite poolt.

Korduvad annused 75 mg päevas põhjustasid ADP vahendusel toimuva trombotsüütide agregatsiooni pärssimise alates 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.

Klopidooreeli ohutust ja efektiivsust on hinnatud 4 topeletpimemeetodil teostatud uuringus, milles osales üle 80000 patsienti: CAPRIE uuringus võrreldi klopidooreeli ASH-ga, CURE, CLARITY ja COMMIT uuringutes võrreldi klopidooreeli platseeboga, mõlemat ravimit manustatuna koos ASH ja muulaadse standardraviga.

Äsjane müokardi infarkt (MI), äsjane insult või väljakujunenud perifeersete arterite haigus

CAPRIE uuringusse kaasati 19185 patsienti aterotromboosiga, mis oli väljendunud hiljutise müokardiinfarktina (<35 päeva), hiljutise isheemilise insultina (7 päeva kuni 6 kuud) või perifeersete arterite haigusega (PAD). Patsiendid randomiseeriti kahte rühma, kes hakkasid saama klopidooreeli

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 alarühmaanalüüsis 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, said 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 12562 ST-segmendi elevatsiooni ja 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 kardinaalsete ensüümide aktiivsuse tõus või troponiin I või T väärtuse tõus vähemalt kaks korda üle normaalse. 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. Heparini 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...26%; $p=0,00009$) 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), 22%-lise (CI: 12,8 , 46,4), 4%-lise (CI: -26,9 , 26,7), 6%-lise (CI: -35,5 , 34,3) ja 14%-lise (CI: -3 , 6 , 44,2) suhtelise riski langusega vastavalt 0...1, 1...3, 3...6, 6...9 ja 9...12-kuul hinnatuna. Seega kuni 5 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 rehospitaliseerimise sagedusele.

Erinevate näitajatega (nt ebastabiilne stenokardia, või Q-sakita müokardiinfarkt, madal või kõrge risk, diabeet, revaskularisatsiooni vajadus, vanus, sugu jne) patsiendirühmade 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 refraktaarne isheemia). Veelgi enam, klopidogreeli ohutusprofiil selle alarupi 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, beeta-adrenoblokaatorid, AKE-inhibiitorid) sõltumatu. Klopidogreeli efektiivsust täheldati AHA ammusust (75...325 mg üks kord päevas) sõltumatult.

ST segmendi elevatsiooniga ägeda MI-ga patsientidel uuriti klopidogreeli efektiivsust ja ohutust 2 randomiseeritud platseebo-kontrollitud 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/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. 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 30 päeva jooksul või enne haiglast väljakirjutamist. Patsiendipopulatsioonis oli ≥ 65 -aastaseid naised 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 lokalisatsiooni ning fibrinolüütilise ravimi või hepariini tüübi alusel eelnevalt määratletud alagruppides.

2x2 faktorilise uuringusega 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 klopidogreeli (75 mg/päevas, n=22961) või platseebot (n=22891), kombinatsioonis ASH-ga (162 mg päevas) 28 päeva jooksul või kuni haiglast väljakirjutamiseni. Esmased tulemusnäitajad olid surm mistahes põhjusel ja kombinatsiooninäitaja esmasest kordusinfarktist, insuldist või surmast. Patsiendipopulatsioonis oli naised 27,8%, ≥ 60 -aastaseid 58,4% (≥ 70 -aastaseid 26%) ja fibrinolüütikume 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). Seandumine *in vitro* on küllastamatu laias kontsentratsioonivahemikus.

Metabolism

Klopidogreel metaboliseerub ulatuslikult maksas. *In vitro* ja *in vivo* metaboliseeritakse klopidogreeli 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*, seondub kiiresti ja pöördumatult trombotsüütide retseptoritega, pärssides sellega trombotsüütide agregatsiooni.

Eliminatsioon

Suukaudse klopidogreeli ¹⁴C-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, mõelduna *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) |
| Laadane 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 uuritavaal 7 uuringus. 300 või 600 mg küllastusannuse ja 75 mg säilitusannuse manustamise järgselt langesid CYP2C19 vähenenud metabolismiga keskmistel ja puudulikel metaboliseerijatel aktiivse metaboliidi C_{max} ja AUC väärtused 30%...50% võrra. Aktiivse metaboliidi väiksem süsteemne saadavus väljendub trombotsüütide pärssimise langusena või trombotsüütide kõrgema jääkreaktiivsusena. Vähenenud trombotsüütide ravivastust on praeguseks kirjeldatud keskmise või

puuduliku metabolismiga isikutel 21 uuringus milles osales 4520 isikut. Genotüübirühmadevaheline suhteline erinevus trombotsüütide ravivastuses varieerub uuringuti sõltuvalt ravivastuse hindamiseks kasutatud meetodist, aga on tavaliselt üle 30%.

CYP2C19 genotüübi ja klopidoogreeliga 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 genotüübiti 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 klopidoogreeli aktiivsete metaboliitide teket.

Eripopulatsioonid

Nendes eripopulatsioonides ei ole klopidoogreeli aktiivse metaboliidi farmakokineetika teada.

Neerukahjustus

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

Maksakahjustus

Klopidoogreeli 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 esinemissagedasest tulenev CYP2C19 keskmine ja puudulik metabolisatsioonivõime 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 kasutatava 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 ilmnunud 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.

Klopidogreelil puudus efekt isaste ja emaste rottide fertiilsusele, samuti ei avaldanud ta ei rottidel ega küülikutel teratogeenset toimet. Imetavatele rottidele manustamisel põhjustas klopidogreel järglase 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.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Mannitool (E421)
Makrogool 6000
Mikrokristalne tselluloos
Hüdrogeenitud kastoorõli
Madalasadatud hüdroksüpropüütselluloos

Tableti kate:

Hüpromelloos (E464)
Laktoos
Triatsetiin (E1518)
Titaandioksiid (E171)
Punane raudoksiid (E172)

Läikeaine:

Karnaubavaha

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

PVC/PVDC/alumiinium blistrid: hoida temperatuuril kuni 30°C.
Alumiiniumist blistrid: see ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/PVDC/Alumiinium blistrid või alumiiniumist blistrid papp-karbis sisaldavad 7, 14, 28, 30, 84, 90 ja 100 õhukese polümeerikattega tabletti.

PVC/PVDC/Alumiinium või alumiiniumist üheannuselised perforeeritud blisterpakendid papp-karbis sisaldavad 50x1 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erinõuded hävitamiseks

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Ühendkuningriik

8. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/08/464/001 – 14 õhukese polümeerikattega tabletid PVC/PVDC/Alu blistris ja karbis
EU/1/08/464/002 – 14 õhukese polümeerikattega tabletid alumiiniumblistris ja karbis
EU/1/08/464/003 – 28 õhukese polümeerikattega tabletid PVC/PVDC/Alu blistris ja karbis
EU/1/08/464/004 – 28 õhukese polümeerikattega tabletid alumiiniumblistris ja karbis
EU/1/08/464/005 – 30 õhukese polümeerikattega tabletid PVC/PVDC/Alu blistris ja karbis
EU/1/08/464/006 – 30 õhukese polümeerikattega tabletid alumiiniumblistris ja karbis
EU/1/08/464/007 – 50x1 õhukese polümeerikattega tabletid PVC/PVDC/Alu blistris ja karbis
EU/1/08/464/008 – 50x1 õhukese polümeerikattega tabletid alumiiniumblistris ja karbis
EU/1/08/464/009 – 84 õhukese polümeerikattega tabletid PVC/PVDC/Alu blistris ja karbis
EU/1/08/464/010 – 84 õhukese polümeerikattega tabletid alumiiniumblistris ja karbis
EU/1/08/464/011 – 90 õhukese polümeerikattega tabletid PVC/PVDC/Alu blistris ja karbis
EU/1/08/464/012 – 90 õhukese polümeerikattega tabletid alumiiniumblistris ja karbis
EU/1/08/464/013 – 100 õhukese polümeerikattega tabletid PVC/PVDC/Alu blistris ja karbis
EU/1/08/464/014 – 100 õhukese polümeerikattega tabletid alumiiniumblistris ja karbis
EU/1/08/464/018 – 7 õhukese polümeerikattega tabletid PVC/PVDC/Alu blistris ja karbis
EU/1/08/464/019 – 7 õhukese polümeerikattega tabletid alumiiniumblistris ja karbis

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev: 16. juun 2008

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Clopidogrel BMS 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 300 mg klopidogreeli (vesiniksulfaadina).
Abiained: iga tablett sisaldab 12 mg laktoosi ja 13,2 mg hüdrogeenitud kastoorõli.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Roosa, piklik, ühel küljel on sisse pressitud "300" ja teisel küljel "1332".

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Klopidogreel on näidustatud täiskasvanutel aterotrombootiliste sündroomide vältimiseks:

- müokardiinfarkti (tekkinud mõni päev kuni 35 päeva tagasi), isheemilise insuldi (tekkinud 7 päeva kuni 6 kuud tagasi) või perifeersete arterite kindlakstehtud haiguse korral.
- ägeda koronaarsündroomiga patsientidel:
 - ST segmendi elevatsioonita ägeda koronaarsündroomiga patsientidel (ebastabiilne stenokardia või Q-sakita müokardiinfarkt) kombinatsioonis atsetüülsalitsüülhappega (ASH), sealhulgas patsientidel, 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 300 mg tablett on mõeldud kasutamiseks löökannusena ägeda koronaarsündroomiga patsientidel:

- 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.

Klopidooreli ja ASH kombinatsioonravist saadavat kasu üle neljanädalase kasutamise korral ei ole antud näidustusel uuritud (vt lõik 5.1).

Säilitusannusena tuleb klopidooreli manustada ühekordselt 75 mg ööpäevas koos toiduga või ilma. Selle annuse jaoks on saadaval 75 mg tabletid.

- Farmakogeneetika
CYP2C19 puudulikkude metaboliseerimisvõimet seostatakse väiksema ravivastusega klopidoorelile. Optimaalne annustamine nn puudulike metaboliseerijate jaoks vajab veel täpsustamist (vt lõik 5.2).
- Pediaatrilised patsiendid
Lastel ja noorukitel puuduvad andmed klopidooreli 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 komponendi suhtes.
- Raske maksakahjustus.
- Äge verejooks, nt peptilisest haavandist või koljusisene verejooks.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

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 klopidooreli 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 inhibiitorite ja. Kõiki verejooksule viitavaid sümptomeid patsientidel tuleb väga hoolikalt jälgida, kaasa arvatud varjatud verejooksud, eriti ravi esimeste nädalate jooksul ja/või pärast invasiivset kardiaalselt protseduuri või kirurgiat. Klopidooreli 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 ajaliselt soovitud, tuleks klopidooreli manustamine lõpetada 7 päeva enne operatsiooni. Patsiendid peavad informeerima arste ja hambaarste klopidooreli kasutamisest enne iga kirurgilist protseduuri, samuti enne iga uue ravimi kasutamist. Klopidooreel pikendab veritsusaega, seda tuleb kasutada ettevaatlikult patsientide puhul, kellel esinevad veritsusele kalduvad kahjustused (eriti seedetrakti- ja silmasisesed).

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

Väga harvadel juhtudel on klopidooreli 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 plasmaferees.

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

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 ja kliinilist efektiivsust. CYP2C19 inhibeervate ravimite samaaegset kasutamist tuleb vältida (vt lõik 4.5 CYP2C19 inhibeervate ravimite nimekiri, vt ka lõik 5.2). Kuigi tõendusmaterjal CYP2C19 inhibeermise kohta prootonpumba inhibiitorite klassi kuuluvate ravimite poolt varieerub, viitavad kliinilised uuringud klopidooreeli võimalikule koostoimele kõikide samasse klassi kuuluvate ravimitega. Seetõttu tuleb vältida prootonpumba inhibiitorite samaaegset kasutamist, kui see ei ole hädavajalik. Puuduvad tõendid teiste maohapet vähendavate ravimite nt H2 blokaatorite või antatsiidide, koostoime kohta klopidooreeli trombotsüütide agregatsiooni vastase toimega.

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

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

Clopidoorel BMS sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, Lapp'i laktaasipuudulikkuse või glükoosi-galaktoosi imendumishäirega patsiendid ei tohi seda ravimit võtta.

See ravimpreparaat sisaldab hüdrogeenitud kastrooföli, 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, kellel on trauma, operatsioonide või muude patoloogiliste seisundite tõttu verejooksu oht tõusnud ja 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 rohkem 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 agregatsiooni 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: 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 4.4).

MSPVA: tervetel vabatahtlikel läbi viidud kliinilises uuringus suurendas klopidogreeli 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. Järelkult tuleb klopidogreeli koos MSVPA preparaatidega, sealhulgas Cox-2 inhibiitoritega, manustada ettevaatusega (vt lõik 4.4).

Muu kaasuv ravi:

Klopidogreel metaboliseerub aktiivseks metaboliidiks osaliselt CYP2C19 vahendusel, mistõttu selle ensüümi aktiivsust pärssivad ravimid vähendavad oodatavasti klopidogreeli aktiivse metaboliidi taset ja kliinilist efektiivsust. CYP2C19 inhibeerivate ravimite samaaegset kasutamist tuleb vältida (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

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

Prootonpumba inhibiitorid:

Kuigi tõendusmaterjal CYP2C19 inhibeerimise kohta prootonpumba inhibiitorite klassi kuuluvate ravimite poolt varieerub, viitavad kliinilised uuringud klopidogreeli võimalikule koostoimele kõikide samasse klassi kuuluvate ravimitega. Seetõttu tuleb vältida prootonpumba inhibiitorite samaaegset kasutamist, kui see ei ole hädavajalik. Puuduvad tõendid teiste maohapet vähendavate ravimite nt H2 blokaatorite või antatsiidide, koostoime kohta klopidogreeli trombotsüütide agregatsiooni vastase toimega.

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. Klopidogreeli farmakodünaamilist aktiivsust eriti ei mõjutanud samaaegne fenobarbitaali, tsimetidiini ega östrogeenide manustamine.

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

Uuringud inimese maksa mikrosoomidega viitavad sellele, et klopidogreeli karboksüülhappe metaboliit võib pärssida tsütokroom P₄₅₀ 2C9 aktiivsust. See võib põhjustada tsütokroom P₄₅₀ 2C9 vahendusel metaboliseeruvate ravimite nagu fenütoiini, tolbutamiidi ja MSVPA-de plasmakontsentratsiooni tõusu. CAPRIE uuringu tulemused näitavad, et fenütoiini ja tolbutamiidi võib klopidogreeliga ohutult koos manustada.

Teave ülalkirjeldatud koostoimeuuringute ei ole klopidogreeli ja mõnede teiste, aterotrombootiliste haigustega patsientidele tavapäraselt manustatavate ravimite kohta koostoimete alaseid uuringuid veel teostatud. Siiski, kliinilistes uuringutes osalenud patsientidele manustati koos klopidogreeliga 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 põhjutanud kliiniliselt olulisi ebasoovitavaid koostoimeid.

4.6 Rasedus ja imetamine

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

Loomuuringutes ei ilmnenud 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 Clopidogrel BMS'iga ravi ajal rinnaga toitmist jätkata.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

4.8 Kõrvaltoimed

Klopidogreeli ohutust on uuritud enam kui 42000 kliinilistes uuringutes osalenud patsiendil, keda arvatud enam kui 9000 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 kliinilistes uuringutes, on täheldatud spontaansid kõrvaltoimeid.

Veritsus on kõige sagedasem kõrvaltoime kliinilistes uuringutes, samuti arvestamisjärgselt, enamasti esimese kuu jooksul olise kõige sagedamini täheldatud.

CAPRIE-uuringus oli veritsuse esinemissagedus nii klopidogreel 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 (>1/10000, <1/1000); väga harv (<1/10000). 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 |

| Organsüsteemi klass | Sage | Aeg-ajalt | Harv | Väga harv |
|--|---|--|-----------------------------|---|
| | | | | aneemia, pantsütopeenia, agranulotsütoos, raske trombotsütopeenia, granulotsütopeenia, aneemia |
| Immuunsüsteemi häired | | | | Seerumtõbi, anafülaktoosid, reaktsioonid |
| Psühhiaatrilised häired | | | | Hallutsinatsioonid, segasus |
| Närvisüsteemi häired | | Koljusisene verejooks (mõnel juhul lõppes surmaga), peavalu, paresteesia, pearinglus | | Mäitsetundlikkuse 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 | Seede-trakti veritsus, diarröa, kõhuvalu, düspetsia | Maohaavand ja duodenaalhaavand, gastriit, oksendamine, 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 |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused | Verevalum | Lööve, sügelemine, naha veritsemine (purpur) | | Bulloossed dermatiit (toksiiline epidermise nekrolüüs, Stevens Johnson sündroom, multiformne erüteem), angioödeem, erütematoosne lööve, urtikaaria, ekseem, lame lihhen |
| Lihaskoe, lihas-skeleti, | | | | Lihaskoe, lihas-skeleti |

| Organsüsteemi klass | Sage | Aeg-ajalt | Harv | Väga harv |
|---|--------------------|---|------|--|
| sidekoe ja luu kahjustused | | | | 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 klopidooreeli manustamisel võib viia veritsusaja pikenemisele ja järgnevatele veritsustüsistustele. Veritsemise tekkimisel tuleb kaaluda vastavat ravi.

Klopidooreeli farmakoloogilise toime antidooti ei tunta. Kui on tarvilik kohtene pikenenud veritsusaja korrigeerimine, võib trombotsüütide infusioon avaldada klopidooreelile vastupidist toimet.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Klopidooreel on eelravim, üks selle metaboliitidest on trombotsüütide agregatsiooni inhibiitor. Klopidooreel peab metaboliseeruma CYP450 ensüümide vahendusel, et moodustuks aktiivne metaboliit, mis inhibeerib trombotsüütide agregatsiooni. Klopidooreeli aktiivne metaboliit pärssib valikuliselt adenosindifosfaadi (ADP) seondumist trombotsüütide P2Y₁₂ retseptoriga ja järgnevat ADP vahendatud glükoproteiin 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 vähenenud ADP poolt.

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

Klopidooreeli ohutust ja efektiivsust on hinnatud 4 toetavatel meetodil teostatud uuringus, milles osales üle 80000 patsiendi: CAPRIE uuringus võrreldi klopidooreeli ASH-ga, CURE, CLARITY ja COMMIT uuringutes võrreldi klopidooreeli platseeboga, mõlemat ravimit manustatuna koos ASH ja muulaadse standardraviga.

Äsjane müokardi infarkt (MI), äsjane insult või väljakujunenud perifeersete arterite haigus

CAPRIE uuringusse kaasati 19 185 patsienti aterotromboosiga, mis oli väljendunud hiljutise müokardiinfarktina (<35 päeva), hiljutise isheemilise insultina (7 päeva kuni 6 kuud) või perifeersete arterite haigusega (PAD). Patsiendid randomiseeriti kahte rühma, kes hakkasid saama klopidooreeli 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.

Klopidooreel 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 klopidooreeli 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 1 000 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 klopidooreeli ja ASH rühmade vahel olulist erinevust (vastavalt 5,8% ja 6,0%).

Haigusgruppide alusel (müokardiinfarkt, isheemiline insult ja PAD) teostatud alarühma analüüsis 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: 19...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 klopidooreel 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 klopidooreeli efekt oli üle 75 aastastel patsientidel nõrgem kui patsientidel vanusega ≤ 75 aastat.

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

Äge koronaarsündroom

CURE-uuringusse kaasati 12 562 ST segmenti eievatsioonita ägeda koronaarsündroomiga patsienti (ebastabiilne stenokardia või Q-sakita müokardiinfarkt), kellel viimane valuhoo rindkeres või isheemia sümptomaatika esines viimasel 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 klopidooreeli (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 antagonistidega. Hepariini manustati rohkem kui 90%-le patsientidest. Samaaegne hepariinravi ei mõjutanud märkimisväärselt veritsuste suhtelist taset klopidooreeli ja platseeborühma vahel.

Primaarse tulemusnäitajaga patsientide arv [kardiovaskulaarne (CV) surm, müokardiinfarkt (MI) või insult] oli klopidooreeli rühmas 582 (9,3%) ja platseeborühmas 719 (11,4%), 20%-line suhtelise riski langus (95% CI 10...28%; $p=0,00009$) klopidooreeli 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 klopidooreel + ASH grupis saavutatud kasu enam ei suurenenud, kuid verejooksu risk säilis (vt lõik 4.4).

Klopidooreeli 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 klopidooreeli rühmas 1035 (16,5%) ja platseeborühmas 1187 (18,8%), 14%-line suhtelise riski langus (95% CI 6...21%; $p=0,0005$) klopidooreeli rühmas. See kasu väljendus peamiselt müokardiinfarkti esinemissageduse statistiliselt olulisel vähenemisel (287 (4,6%) klopidooreeli rühmas ja 363 (5,8%) platseeborühmas). Puudus toime ebastabiilse stenokardiaga patsientide rehospitaliseerimise sagedusele.

Erinevate näitajatega (nt ebastabiilne stenokardia, või Q-sakita müokardiinfarkt, madal või kõrge risk, diabeet, revaskularisatsiooni vajadus, vanus, sugu jne) patsiendirühmade 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 klopidooreel 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, klopidooreeli ohutusprofiil selle alarühmi patsientidel ei toonud esile ühtki erilist probleemi. Seega vastavad selle alarühma tulemused uuringu üldistele tulemustele.

Klopidooreeliga saavutatud kasu oli teistest akuutsetest ja pikaajalistest kardiovaskulaarsetest raviviisidest (nt hepariin/LMWH, GPIIb/IIIa antagonistid, lipiidide taset vähendavad ravimid, beeta-adrenoblokaatorid, ACE-inhibiitorid) sõltumatu. Klopidooreeli efektiivsus täheledatakse ASH annusest (75...325 mg üks kord päevas) sõltumatult.

ST segmendi elevatsiooniga ägeda MI-ga patsientidel uuriti klopidooreeli 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 trombolüütiline ravi. Patsientidele manustati klopidooreeli (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 angiogrammi 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 ≥ 65 -aastaseid naisi 19,7% ja mehi 29,2%. Kokku 99,7% patsientidest sai fibrinolüütikumide (fibriinspetsiifilisi 68,7% ja mittespetsiifilisi 31,1%), 89,5% hepariini, 78,7% beetablokaatoreid, 54,7% ACE-inhibiitoreid ja 63% statiine.

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

2x2 faktoriaalse 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 klopidooreeli (75 mg/päevas, $n=22961$) või platseebot ($n=22891$), kombinatsioonis ASH-ga (162 mg/päevas) 28 päeva jooksul või kuni haiglast väljakirjutamiseni. Esmased tulemusnäitajad olid surm mistahes põhjusel ja kombinatsiooninäitaja esmasest kordusinfarktist, insuldist või surmast. Patsiendipopulatsioonis oli naisi 27,8%, ≥ 60 -aastaseid 58,4% (≥ 70 -aastaseid 26%) ja fibrinolüütikumide manustati 54,5% patsientidest.

Klopidooreel 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 küllastamatult laias kontsentratsioonivahemikus.

Metabolism

Klopidogreel metaboliseerub ulatuslikult maksas. *In vitro* ja *in vivo* metaboliseeritakse klopidogreel põhiliselt kahes metaboolses rajas: üht vahendavad esteraasid ja see viib hüdrolyüsini inaktiivseks karboksüülhappe derivaadiks (85% tsirkuleerivast metaboliidist), teine toimub mitrite P450 tsütokroomide vahendusel. Esmalt metaboliseeritakse klopidogreel vahemetaboliitiks – 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*, seondub kiiresti ja pöördumatult trombotsüütide retseptoritega, pärssides sellega trombotsüütide agregatsiooni.

Eliminatsioon

Suukaudse klopidogreeli ¹⁴C-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 polümorfid 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% asiadidest 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 metaboliseerijatel aktiivse metaboliidi C_{max} ja AUC väärtused 30%...50% võrra. Aktiivse metaboliidi väiksem süsteemne saadavus väljendub trombotsüütide pärssimise langusena või trombotsüütide kõrgema jääkreaktiivsusena. Vähenenud trombotsüütide ravivastust on praeguseks kirjeldatud keskmise või puuduliku metabolismiga isikutel 21 uuringus milles osales 4520 isikut. Genotüübirühmadevaheline suhteline erinevus trombotsüütide ravivastuses varieerub uuringuti sõltuvalt ravivastuse hindamiseks kasutatud meetodist, aga on tavaliselt üle 30%.

CYP2C19 genotüübi ja klopidoogreeliga 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 genotüübiti 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 trombosi 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 klopidoogreeli aktiivsete metaboliitide teket.

Eripopulatsioonid

Nendes eripopulatsioonides ei ole klopidoogreeli aktiivse metaboliidi farmakokineetika teada.

Neerukahjustus

Klopidoogreeli 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 pikenedamine sarnane sellega, mida täheldati tervetel uuritavatel, kes said 75 mg klopidoogreeli päevas. Lisaks oli kliiniline talutavus hea kõigil patsientidel.

Maksakahjustus

Klopidoogreeli 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 pikenedamine oli samuti sarnane mõlemas rühmas.

Rass

CYP2C19 alleelide esinemissagedusest tulenev CYP2C19 keskmine ja puudulik metabolisatsioonivõime erineb sõltuvalt rassist ja etnilisest päritolust (vt Farmakogeneetika). Kirjanduses 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 oksendamise).

Kantserogeenne toime ei ilmnenud klopidogreeli 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).

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

Klopidogreelil puudus efekt isaste ja emaste rottide fertiilsusele, samuti ei avaldanud ta ei rottidel ega küülikutel teratogeenset toimet. Imetavatele rottidele manustamisel põhjustas klopidogreel järglase 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.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Mannitool (E421)

Makrogool 6000

Mikrokristalne tselluloos

Hüdrogeenitud kastoorõli

Madalasadatud hüdroksüpropüütselluloos

Tableti kate:

Hüpromelloos (E464)

Laktoos

Triatsetiin (E1518)

Titaandioksiid (E171)

Punane raudoksiid (E172)

Läikeaine:

Karnaubavaha

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkus

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiiniumist üheannuselised perforeeritud blisterpakendid papp-karbis sisaldavad 4x1, 30x1 ja 100x1 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erinõuded hävitamiseks

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Ühendkuningriik

8. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/08/464/015 – Karbis 4x1 õhukese polümeerikattega tabletti alumiiniumist üheannuselises perforeeritud blisterpakendis

EU/1/08/464/016 – Karbis 30x1 õhukese polümeerikattega tabletti alumiiniumist üheannuselises perforeeritud blisterpakendis

EU/1/08/464/017 – Karbis 100x1 õhukese polümeerikattega tabletti alumiiniumist üheannuselises perforeeritud blisterpakendis

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev: 16. juuli 2008

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

LISA II

- A. TOOTMISLOA HOIDJA, KES VASTU EAB RAVIMIPARTII VABASTAMISE EEST**
- B. MÜÜGILOA TINGIMUSED**

Ravimil on müügiluba lõppenud

A. TOOTMISLOA HOIDJA, KES VASTUTAB RAVIMIPARTII VABASTAMISE EEST

Ravimipartii vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

- Clopidogrel BMS 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Sanofi Winthrop Industrie
1, rue de la Vierge
Ambarès & Lagrave
F-33565 Carbon Blanc cedex
Prantsusmaa

Sanofi Synthelabo Limited
Edgefield avenue, Fawdon
Newcastle-Upon-Tyne, Tyne & Wear NE3 3TT
Ühendkuningriik

Sanofi Winthrop Industrie
6, boulevard de l'Europe
F-21800 Quétigny
Prantsusmaa

Ravimi pakendi infolehel peab olema välja toodud vastava ravimipartii vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

- Clopidogrel BMS 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Sanofi Winthrop Industrie
1, rue de la Vierge
Ambarès & Lagrave
F-33565 Carbon Blanc cedex
Prantsusmaa

B. MÜÜGILOA TINGIMUSED

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

Retseptiravim.

- **TINGIMUSED VÕI PIIRANGUD, MIS PUUDUTAVAD RAVIMI OHUTUT JA TÕRUSAT KASUTAMIST**

Ei ole kohaldatav.

MUUD TINGIMUSED

Ohutusseire süsteem

Müügiloa hoidja peab tagama ohutusseire süsteemi olemasolu ja funktsioneerimise enne ja toote turule toomise järgselt vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.1. kirjeldatud versioonile 2.0.

LISA III
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

A. PAKENDI MÄRGISTUS

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Clopidogrel BMS 75mg õhukese polümeerikattega tabletid
klopidogreel

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 75 mg klopidogreeli (klopidogreelvesiniksulfaadina).

3. ABIAINED

Sisaldab ka: hüdrogeenitud kastoorõli ja laktoosi. Täiendav info vt infoleht

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 õhukese polümeerikattega tabletti
28 õhukese polümeerikattega tabletti
30 õhukese polümeerikattega tabletti
50x1 õhukese polümeerikattega tabletti
84 õhukese polümeerikattega tabletti
90 õhukese polümeerikattega tabletti
100 õhukese polümeerikattega tabletti
7 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA TEE

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

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: {KK/AAAA}

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C (PVC/PVDC/alumiinium blistrid)
Või See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi (alumiiniumist blistrid)

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS (VAJADUSEL), VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Ühendkuningriik

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/08/464/001 14 tabletti
EU/1/08/464/002 14 tabletti
EU/1/08/464/003 28 tabletti
EU/1/08/464/004 28 tabletti
EU/1/08/464/005 30 tabletti
EU/1/08/464/006 30 tabletti
EU/1/08/464/007 50x1 tabletti
EU/1/08/464/008 50x1 tabletti
EU/1/08/464/009 84 tabletti
EU/1/08/464/010 84 tabletti
EU/1/08/464/011 90 tabletti
EU/1/08/464/012 90 tabletti
EU/1/08/464/013 100 tabletti
EU/1/08/464/014 100 tabletti
EU/1/08/464/018 7 tabletti
EU/1/08/464/019 7 tabletti

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Clopidogrel BMS 75 mg

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTERPAKENDIL
(7, 14, 28 või 84 tabletiga pakend)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Clopidogrel BMS 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid
klopidogreel

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. MUU

Nädalapäev:

E
T
K
N
R
L
P

1. nädal

2. nädal (Ainult 14, 28 ja 84 tabletiga pakenditel)

3. nädal (Ainult 28, 34 tabletiga pakenditel)

4. nädal (Ainult 28, 34 tabletiga pakenditel)

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

BLISTER/karp 30, 50x1, 90 või 100 tabletiga

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Clopidogrel BMS 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid
klopidogreel

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUBER

Partii nr:

5. MUU

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Clopidogrel BMS 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid
klopidogreel

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 300 mg klopidogreeli (vesiniksulfaadina)

3. ABIAINED

Sisaldab ka: hüdrogeenitud kastoorõli ja laktoosi. Täiendav info vt infoleht

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

4x1 õhukese polümeerikattega tabletti
30x1 õhukese polümeerikattega tabletti
100x1 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

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: {KK/AAAA}

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS (VAJADUSEL), VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Bristol Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Ühendkuningriik

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/08/464/015 4x1 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/08/464/016 30x1 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/08/464/017 100x1 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

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

Clopidogrel BMS 300 mg

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER VÕI RIBAPAKENDIL

BLISTER/ Karp 4x1, 30x1 või 100x1 tabletiga

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Clopidogrel BMS 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid
klopidogreel

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Bristol Myers Squibb Pharma EEIG

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. MUU

Ravimil on müügiluba lõppenud

B. PAKENDI INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE

Clopidogrel BMS 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 isiklikult teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik isegi kui haigussümptomid 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 BMS ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Clopidogrel BMS'i kasutamist
3. Kuidas Clopidogrel BMS'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Clopidogrel BMS'i säilitada
6. Lisainfo

1. MIS RAVIM ON CLOPIDOGREL BMS JA MILLEKS SELLA KASUTATAKSE

Clopidogrel BMS kuulub trombotsüütide agregatsiooni pärssivate ravimite rühma. Trombotsüüdid on väga väikesed vere vormelemendid, väiksemad kui punased ja valged verelibled, mis vere hüübimise käigus kokku kleepuvad. Vältides sellist kokkukleepumist, vähendavad antiagregandid verehüüvete moodustumise võimalust (seda protsessi nimetatakse tromboosiks).

Clopidogrel BMS'i võetakse verehüüvete (trombid) vältimiseks, mis tekivad kõvastunud veresoontes (arterites). Seda protsessi nimetatakse aterotromboosiks, mis võib viia aterotrombootiliste kahjustusteni (nagu insult, südameatakk või surm).

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

- teil on arterite seinte jäiga tunne (tuntud kui ateroskleroos) ja
- teil on eelnevalt olnud südameatakk, insult või perifeersete arterite haigus, või
- te olete tundnud tõsist valu rindkeres, mida nimetatakse "ebastabiilne stenokardia" või "südamelihase infarkt" (südameatakk). Sellise seisundi raviks võidakse paigaldada umbunud või kitsenenud arterise 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 BMS'I KASUTAMIST

Ärge kasutage Clopidogrel BMS'i:

- kui te olete allergiline (ülitundlik) klopidogreelile või Clopidogrel BMS'i 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 klopidogreeli võtmist arstiga.

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Clopidogrel BMS:

Kui teil esineb mõni allpool nimetatud seisund, peate sellest enne klopidogreeli 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 trombi (isheemiline insult) viimase seitsme päeva jooksul
- te võtate teisi ravimeid (vt „Kasutamine koos teiste ravimitega”)
- te põete neeru- või maksahaigust.

Klopidogreeli võtmise ajal:

- rääkige oma arstile kui teile on planeeritud kirurgiline operatsioon (sh hambaoperatsioon).
- rääkige kohe oma arstile kui teil tekib seisund, millega kaasneb palavik ja rasked verevalumid, millel võivad olla punased täpid, koos seletamatu äärmise väsimusega või naha 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.
- kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida ei ole nimetatud lõigus 4 „VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED” või te märkate, et ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsisemaks, rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

Klopidogreel ei ole ette nähtud lastele või noorukitele.

Kasutamine koos teiste ravimitega:

Mõned teised ravimid võivad mõjutada klopidogreeli toimet ja vastupidi.

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

Suukaudsete antikoagulantide (ravimid, mida kasutatakse verehüübimise vähendamiseks) samaaegne kasutamine koos klopidogreeliga ei ole soovitatav.

Eriti peate te rääkima oma arstile, kui kasutate mittesteroidseid põletikuvastaseid ravimeid (ravimid, mida kasutatakse lihaste ja/või liigeste valulike ja/või põletikuliste haiguste korral) või hepariini või teisi ravimeid, mis vähendavad vere hüübimist või kui võtate prootonpumba inhibiitoreid (nt omeprasool) ärritunud mao korral.

Kui teil on olnud tõsine valu rindkeres (ebastabiilne stenokardia või südameatakk), võib arst teile määrata koos Clopidogrel BMS'iga 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 BMS'i võtmine koos toidu ja joogiga

Klopidogreeli 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 klopidogreeli võtmise alustamist arstile või apteekrile teatada. Kui jääte rasedaks Clopidogrel BMS'i kasutamise ajal, konsulteerige viivitamatult arstiga, kuna klopidogreeli võtmine raseduse ajal ei ole soovitatav.

Kui te võtate Clopidogrel BMS'i, konsulteerige oma arstiga lapse rinnaga toitmise teemal.

Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine:

Klopidogreel ei tohiks avaldada mõju teie autojuhtimise või masinate käsitlemise võimele.

Oluline teave mõningate Clopidogrel BMS'i koostisainete suhtes:

Clopidogrel BMS sisaldab laktoosi ja hüdrogeenitud kastoorõli. Kui teie arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid (nt laktoos), peate te enne ravimi võtmist konsulteerima arstiga.

Clopidogrel BMS sisaldab ka hüdrogeenitud kastoorõli, mis võib tekitada maoärritusnähte ja kõhulahtisust.

3. KUIDAS CLOPIDOGREL BMS'i KASUTADA

Võtke Clopidogrel BMS'i 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 BMS'i (üks 300 mg tablett või neli 75 mg tabletti) kui teil on olnud tugev valu rindkeres (ebastabiilne stenokardia või südamelihaseinfarkt). Seejärel on tavaline annus üks 75 mg Clopidogrel BMS'i tablett päevas suukaudselt koos toiduga või ilma ja iga päev samal kellajärel.

Klopidogreeli tuleb kasutada nii kaua, kui arst teile seda välja kirjutab.

Kui te võtate Clopidogrel BMS'i rohkem kui ette nähtud:

Teatage sellest kohe arstile või minge lähima haigla intensiivravi osakonda seoses kõrgenenud verejooksu tekkimise riskiga.

Kui te unustate Clopidogrel BMS'i võtta:

Kui te unustate Clopidogrel BMS'i annuse võtmata, kuid see meenub teile lähema 12 tunni jooksul, võtke tablett kohe sisse ning järgmine annus võtke tavapärasel ajal.

Kui unustate tabletti võtmata rohkem kui 12 tunni jooksul, võtke lihtsalt järgmine annus tavapärasel ajal. Ärge võtke kahekordset annust vahelejäädud annuse tasategemiseks.

Päeva, millal te viimati klopidogreeli tabletti võtsite, saate 7-, 14-, 28- ja 84-tabletiste pakendite puhul kontrollida blisterpakendile trükitud kalendri abil.

Kui te lõpetate Clopidogrel BMS'i 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 BMS 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 ravimiga Clopidogrel BMS”).
- 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, koljusiseste, kopsude või liigeste veresoontest.

Kui märkate Clopidogrel BMS'i võtmise ajal veritsusaja pikenemist

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 1, „Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Clopidogrel BMS”).

Teised kõrvaltoimed, mida on täheldatud klopidogreeli kasutamisel:

Sagedasti esinevad kõrvaltoimed (esinevad 1...10 patsiendil 100-st): kõhulihetus, kõhuvalu, seedehäired või kõrvetised.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (esinevad 1...10 patsiendil 1000-st): peavalu, maohaavand, oksendamine, iiveldus, kõhukinnisus, liigse gaasi teke maos või sooles, lööve, sügelus, uimasus, surisemistunne ja tuimus.

Harva esinevad kõrvaltoimed (esinevad 1...10 patsiendil 10000-st): peapööritus.

Väga harva esinevad kõrvaltoimed (esinevad vähem kui 1 patsiendil 10000-st): kollatõbi, tõsine kõhuvalu koos seljavaluga või ilma, palavik, hingamisraskused, vahel kaasneva kõhaga, 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 BMS'i SÄILITADA

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage klopidogreeli pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blisteril.

Yasudake säilitamistingimusi karbil.

Kui Clopidogrel BMS on pakendatud PVC/PVDC/alumiinium blistrisse, siis hoida temperatuuril kuni 30°C.

Kui Clopidogrel BMS on pakendatud alumiiniumist blistrisse, siis see ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge kasutage Clopidogrel BMS'i, kui märkate mistahes silmaga nähtavat riknemise tunnust.

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 BMS sisaldab

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

Abiained on mannitool (E421), hüdrogeenitud kastoõli, mikrokristalne tselluloos, makrogool 6000 ja madalaseadatud hüdroksüpropüültselluloos tableti sisus ja laktoos (piimasuhkur), hüpromelloos (E464), triatsetiin (E1518), punane raudoksiid (E172), titaandioksiid (E171) ja karnauba vaha tableti kattes.

Kuidas Clopidogrel BMS välja näeb ja pakendi sisu

Clopidogrel BMS 75 mg õhukese polümeerikattega kaetud tabletid on ümmargused, kaksikkumerad, roosad, ühele poolele on sisse pressitud "75" ja teisele poolele "1171". Clopidogrel BMS on kartongkarpides, mis sisaldavad 7, 14, 28, 30, 84, 90 ja 100 PVC/PVDC/alumiinium blistris või täisalumiiniumblistris või 50x1 tabletti PVC/PVDC/alumiinium blistris või täisalumiinium üheannuselises perforeeritavas blistris. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja ja tootja:

Müügiloa hoidja:

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Ühendkuningriik

Tootja:

Sanofi Winthrop Industrie
1, rue de la Vierge, Ambarès & Lagrave, F-33565 Carbon Blanc cedex, Prantsusmaa
ja/või
Sanofi-Synthelabo Limited,
Edgefield Avenue, Fawdon
Newcastle Upon Tyne, Tyne&Wear NE3 5TT, Ühendkuningriik
ja/või
Sanofi Winthrop Industrie
6, boulevard de l'Europe, F-21800 Quetigny, Prantsusmaa

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

Belgique/België/Belgien

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Luxembourg/Luxemburg

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

България

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Тел.: + 359 800 12 400

Magyarország

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Тел.: + 36 1 301 9700

Česká republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: +420 221 016 111

Malta

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Danmark

BRISTOL-MYERS SQUIBB DENMARK
Tlf: + 45 45 93 05 06

Nederland

BRISTOL-MYERS SQUIBB BV
Tel: + 31 34 857 42 22

Deutschland

BRISTOL-MYERS SQUIBB GMBH & CO. KGAA
Tel: + 49 89 121 42-0

Eesti

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT
Tel: +372 6827 400

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300

España

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00

France

BRISTOL-MYERS SQUIBB SARL
Tél: + 33 (0)810 410 500

Ireland

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Ísland

VISTOR HF
Sími: + 354 535 7000

Italia

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Κύπρος

ΑΚΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ & ΥΙΟΣ Π.Π.Ε.
Τηλ: + 357 22 677038

Latvija

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 371 750 21 85

Lietuva

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: +370 5 2790 762

Norge

BRISTOL-MYERS SQUIBB NORWAY LTD
Tlf: + 47 67 55 53 50

Österreich

BRISTOL-MYERS SQUIBB GESMBH
Tel: + 43 1 60 14 30

Polska

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.
Tel.: + 48 22 5796666

Portugal

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA
PORTUGUESA, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

România

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 40 (0)21 260 10 46

Slovenij

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 386 1 236 47 00

Slovenská republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 421 2 59298411

Suomi/Finland

OY BRISTOL-MYERS SQUIBB (FINLAND) AB
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Sverige

BRISTOL-MYERS SQUIBB AB
Tel: + 46 8 704 71 00

United Kingdom

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Infoleht on viimati kooskõlastatud

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti (EMA) kodulehel
<http://www.emea.europa.eu/>

PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE

Clopidogrel BMS 300 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 haigussümptomid 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 BMS ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Clopidogrel BMS'i kasutamist
3. Kuidas Clopidogrel BMS'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Clopidogrel BMS'i säilitada
6. Lisainfo

1. MIS RAVIM ON CLOPIDOGREL BMS JA MILLEKS SELLA KASUTATAKSE

Clopidogrel BMS kuulub trombotsüütide agregatsiooni pärssivate ravimite rühma. Trombotsüüdid on väga väikesed vere vormelemendid, väiksemad kui punased ja valged verelibled, mis vere hüübimise käigus kokku kleepuvad. Vältides sellist kokkukleepumist, vähendavad antiagregandid verehüüvete moodustumise võimalust (seda protsessi nimetatakse tromboosiks).

Clopidogrel BMS'it võetakse verehüüvete (trombite) vältimiseks, mis tekivad kõvastunud veresoontes (arterites). Seda protsessi nimetatakse aterotromboosiks, mis võib viia aterotrombootiliste kahjustusteni (nagu insult, südameatakk või surm).

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

- teil on arterite seinte jäiga tunne (tuntud kui ateroskleroos) ja
- teil on eelnevalt olnud südameatakk, insult või perifeersete arterite haigus, või
- te olete tundnud tõsist valu rindkeres, mida nimetatakse "ebastabiilne stenokardia" või "südamelihase infarkt" (südameatakk). Sellise seisundi raviks võidakse paigaldada umbunud või kitsenenud arterise 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 BMS'I KASUTAMIST

Ärge kasutage Clopidogrel BMS'i:

- kui te olete allergiline (ülitundlik) klopidogreeli või Clopidogrel BMS'i 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 klopidogreeli võtmist arstiga.

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Clopidogrel BMS:

Kui teil esineb mõni allpool nimetatud seisund, peate sellest enne klopidogreeli 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 võtate teisi ravimeid (vt „Kasutamine koos teiste ravimitega”)
- te põete neeru- või maksahaigust.

Clopidogrel BMS'i võtmise ajal:

- rääkige oma arstile kui teile on planeeritud kirurgiline operatsioon (sh hambaoperatsioon)
- rääkige kohe oma arstile kui teil tekib seisund, millega kaasneb palavik ja nahalulim, verevalum, millel võivad olla punased täpid, koos seletamatu äärmise väsimusega või ilma seadus, 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.
- kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida ei ole nimetatud lõigus 4 „VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED” või te märkate, et ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks, rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

Klopidogrel ei ole ette nähtud lastele või neerukiirtele.

Kasutamine koos teiste ravimitega:

Mõned teised ravimid võivad mõjutada klopidogreeli toimet ja vastupidi.

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

Suukaudsete antikoagulantide (ravimid, mida kasutatakse verehüübimise vähendamiseks) samaaegne kasutamine koos klopidogreliga ei ole soovitatav.

Eriti peate te rääkima oma arstile, kui kasutate mittesteroidseid põletikuvastaseid ravimeid (ravimid, mida kasutatakse lihaste ja/või liigeste valulike ja/või põletikuliste haiguste korral) või hepariini või teisi ravimeid, mis vähendavad vere hüübimist või kui võtate prootonpumba inhibiitoreid (nt omeprasool) ärritunud mao korral.

Kui teil on olnud tõsine valu rindkeres (ebastabiilne stenokardia või südameatakk), võib arst teile määrata koos Clopidogrel BMS'iga 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 BMS'i võtmine koos toidu ja joogiga

Toit/söömine ei oma mõju. Klopidogreeli 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 klopidogreeli võtmise alustamist arstile või apteekrile teatada. Kui jääte rasedaks klopidogreeli kasutamise ajal, konsulteerige viivitamatult arstiga, kuna klopidogreeli võtmine raseduse ajal ei ole soovitatav.

Kui te võtate Clopidogrel BMS'i, konsulteerige oma arstiga lapse rinnaga toitmise teemal.

Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine:

Klopidogreel ei tohiks avaldada mõju teie autojuhtimise või masinate käsitlemise võimele.

Oluline teave mõningate Clopidogrel BMS'i koostisainete suhtes:

Clopidogrel BMS sisaldab laktoosi ja hüdrogeenitud kastoorõli. Kui teie arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid (nt laktoos), peate te enne ravimi võtmist konsulteerima arstiga.

Clopidogrel BMS sisaldab ka hüdrogeenitud kastoorõli, mis võib tekitada maoärritust, näite ja kõhulahtisust.

3. KUIDAS CLOPIDOGREL BMS'i KASUTADA

Võtke Clopidogrel BMS'i 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 korraga 300 mg Clopidogrel BMS'i (üks 300 mg tablett või neli 75 mg tabletti) kui teil on olnud tugev valu rinnus (ebastabiilne stenokardia või südamelihaseinfarkt). Seejärel on tavaline annus üks 75 mg Clopidogrel BMS'i tablett päevas suukaudselt koos toiduga või ilma ja iga päev samal ajal.

Klopidogreeli tuleb kasutada nii kaua, kui arst teile seda välja kirjutab.

Kui te võtate Clopidogrel BMS'i ravimena, kui ette nähtud:

Teatage sellest kohe arstile või mingi lähima haigla intensiivravi osakonda seoses kõrgenenud verejooksu tekkimise riskiga.

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

4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED

Nagu kõik ravimid, võib ka Clopidogrel BMS põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Võtke ettekohe ühendust oma arstiga, kui teil tekib:

paravik, 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 ravimiga Clopidogrel BMS”).

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, koljusiseste, kopsude või liigeste veresoontest.

Kui märkate Clopidogrel BMS'i võtmise ajal veritsusaja pikenemist

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 „Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Clopidogrel BMS”).

Teised kõrvaltoimed, mida on täheldatud klopidogreeli kasutamisel:

Sagedasti esinevad kõrvaltoimed (esinevad 1...10 patsiendil 100-st): kõhulahtisus, kõhuvalu, seedehäired või kõrvetised.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (esinevad 1...10 patsiendil 1000-st): peavalu, maohaavand, oksendamise, iiveldus, kõhukinnisus, liigse gaasi teke maos või sooltes, lööve, sügelus, uimasus, surisemistunne ja tuimus.

Harva esinevad kõrvaltoimed (esinevad 1...10 patsiendil 10000-st): peapööritus.

Väga harva esinevad kõrvaltoimed (esinevad vähem kui 1 patsiendil 10000-st): kollatõbi, tõsine kõhuvalu koos seljavaluga või ilma, palavik, hingamisraskused, vahel kaasneva kõhuga, generaliseerunud allergilised reaktsioonid, suulimaska turse, villid nahal, allergia nahal, suu limaska 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 BMS'i SÄILITADA

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage klopidogreeli pärast kõlblikkus tähtaega, mis on märgitud karbil ja blisteril.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel erilisi tingimusi.

Ärge kasutage klopidogreeli, kui märkate mistahes silmaga nähtavat rikkumise tunnust.

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 BMS sisaldab:

Toimeaine on klopidogreel. Iga tablett sisaldab 300 mg klopidogreeli (vesiniksulfaadina).

Abiained on mannitool (E421), hüdrogeenitud kastoorõli, mikrokristalne tselluloos, makrogool 6000 ja madalaselendatud hüdroksüpropüültselluloos tableti sisus ning laktoos (piimasuhkur), hüpromelloos (E464), triatsetiin (E1518), punane raudoksiid (E172), titaandioksiid (E171) ja karnauba vaha tableti kattes.

Kuidas Clopidogrel BMS välja näeb ja pakendi sisu

Clopidogrel BMS 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid on piklikud, roosad, ühel küljel on sisse pressitud “300” ja teisel küljel “1331”. Clopidogrel BMS on kartongkarpides, mis sisaldavad 4x1, 30x1 ja 100x1 tabletti alumiiniumist üheannuselises perforeeritud blisterpakendis. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja ja tootja:

Müügiloa hoidja:
Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Ühendkuningriik

Tootja:
Sanofi Winthrop Industrie
1, rue de la Vierge, Ambarès & Lagrave, F-33565 Carbon Blanc cedex, Prantsusmaa.

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

Belgique/België/Belgien

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Luxembourg/Luxemburg

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

България

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Тел.: + 359 800 12 400

Magyarország

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Тел.: + 36 1 301 9700

Česká republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: +420 221 016 111

Malta

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Danmark

BRISTOL-MYERS SQUIBB DENMARK
Tlf: + 45 45 93 05 06

Nederland

BRISTOL-MYERS SQUIBB BV
Tel: + 31 34 857 42 22

Deutschland

BRISTOL-MYERS SQUIBB GMBH & Co. KGAA
Tel: + 49 89 121 42-0

Norge

BRISTOL-MYERS SQUIBB NORWAY LTD
Tlf: + 47 67 55 53 50

Eesti

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT
Tel: +372 6827 400

Österreich

BRISTOL-MYERS SQUIBB GESMBH
Tel: + 43 1 60 14 30

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300

Polska

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.
Tel.: + 48 22 5796666

España

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00

Portugal

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA
PORTUGUESA, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

France

BRISTOL-MYERS SQUIBB SARL
Tél: + 33 (0)810 410 500

România

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 40 (0)21 260 10 46

Ireland

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Slovenija

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 386 1 236 47 00

Ísland

VISTOR HF
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 421 2 59298411

Italia

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Suomi/Finland

OY BRISTOL-MYERS SQUIBB (FINLAND) AB
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Κύπρος

ΑΚΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ & ΥΙΟΣ Ε.Π.Ε.
Τηλ: + 357 22 677038

Sverige

BRISTOL-MYERS SQUIBB AB
Tel: + 46 8 704 71 00

Latvija

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 371 750 21 85

United Kingdom

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Lietuva

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: +370 5 2790 762

Infoleht on viimati kooskõlastatud

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Raviameti (EMA) kodulehel
<http://www.emea.europa.eu/>