

ILISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Clopidogrel ratiopharm 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 75 mg klopidogreeli (besilaadina).
Teadaolevat toimet omavad abiained: Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 3,80 mg hüdrogeenitud kastoorõli.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett

Valged kuni valkjad marmorjad ümmargused ja kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Klopidogreel on näidustatud täiskasvanutel aterotrombootiliste nähtude vältimiseks:

- müokardiinfarkti (tekkinud mõni päev kuni 35 päeva tagasi), isheemilise insuldi (tekkinud 7 päeva kuni 6 kuud tagasi) või perifeerset arterite kindlakstehtud haiguse korral.

Lisainformatsiooni vt lõik 5.1.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

- Täiskasvanud ja vanurid
Klopidogreeli tuleb manustada ühekordse ööpäevase annusena 75 mg.

Kui annus jääb vahele:

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

- Lapsed
Klopidogreeli ei soovitata kasutada lastel seoses efektiivsusega (vt lõik 5.1).
- 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.

Manustamisviis

Suukaudne.

Ravimit võib võtta koos toiduga või ilma.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 2 või 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Raske maksakahjustus.
- Äge verejooks, nt peptilisest haavandist või koljusisene verejooks.

4.4 Eriolukused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Veritsemine ja hematoloogilised häired

Veritsusohu ja hematoloogiliste kõrvaltoimete riski tõttu tuleb vererakkude arvu määrata ja/või kõiki muid vajalikke analüüse teha otsekohe, kui ravi ajal ilmnevad mingidki veritsusele viitavad kliinilised sümptomid (vt lõik 4.8). Sarnaselt teiste trombotsüütide agregatsiooni pärssivate ainetega tuleb klopidogreeli 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. Klopidogreeli 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 klopidogreeli manustamine lõpetada 7 päeva enne operatsiooni. Patsiendid peavad informeerima arste ja hambaarste klopidogreeli kasutamisest enne iga kirurgilist protseduuri, samuti enne iga uue ravimi kasutamist. Klopidogreel pikendab veritsusaega, seda tuleb kasutada ettevaatlikult patsientide puhul, kellel esinevad veritsusele kalduvad kahjustused (eriti seedetrakti- ja silmasisesed).

Patsiente tuleb informeerida sellest, et klopidogreelravi ajal võib verejooksu peatumine võtta kauem aega kui tavaliselt ning et nad peavad kõigist ebataavalistest (lokalisatsioon või kestvus) veritsustest arstile teatama.

Trombootiline trombotsütopeeniline purpur (TTP)

Väga harvadel juhtudel on klopidogreeli manustamise järgselt teatatud trombootilise trombotsütopeenilise purpuri (TTP) esinemist, mõnikord isegi pärast lühiajalist kasutamist. Seda iseloomustab trombotsütopeenia ja mikroangiopaatiline hemolüütiline aneemia koos neuroloogiliste nähtude, neerufunktsiooni häirete või palavikuga. TTP on potentsiaalselt fataalne seisund, mis vajab kohest ravi, k.a plasmafereesi.

Hiljutine isheemiline insult

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

Tsütokroom P450 2C19 (CYP2C19)

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

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

Ristreaktiivne allergia

Patsientidel tuleb uurida varasemat ülitundlikkust teiste tienopüridiinide (nt tiklopidiin, prasugreel) suhtes, kuna on teatatud tienopüridiinide ristreaktiivsest allergiast (vt lõik 4.8). Ravi ajal klopidogreeliga tuleb hoolikalt jälgida ülitundlikkuse suhtes patsiente, kellel on varasemalt esinenud ülitundlikkus teiste tienopüridiinide suhtes.

Neerukahjustus

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

Maksakahjustus

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

Abiained

Clopidogrel ratiopharm sisaldab hüdrogeenitud riitsinusõli, mis võib tekitada maoärritusnähte ja kõhulahtisust.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

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

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

Atsetüülsalitsüülhape (ASH): ASH ei muutnud klopidogreeli toimet pärssida ADP poolt esile kutsutud trombotsüütide agregatsioonile, küll aga võimendas klopidogreel ASH toimet kollageeni poolt esile kutsutud trombotsüütide agregatsioonile. Siiski, 500 mg ASH samaaegne manustamine kaks korda päevas ühe päeva jooksul ei tugevdanud klopidogreeli poolt esile kutsutud veritsusaja pikendamist. Klopidogreeli ja atsetüülsalitsüülhappe vaheline farmakodünaamiline interaktsioon, mis suurendab verejooksu riski, on võimalik. Seetõttu tuleb nende samaaegsel kasutamisel olla ettevaatlik (vt lõik 4.4).

Hepariin: tervetel vabatahtlikel läbi viidud kliinilises uuringus ei nõudnud klopidogreeli manustamine hepariini annuse muutmist ega muutnud hepariini toimet koagulatsioonile. Hepariini samaaegne manustamine ei avaldanud mõju klopidogreeli poolt esile kutsutud trombotsüütide agregatsioonile pärssimisele. Võimalik on klopidogreeli 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 hepariini samaaegse manustamise ohutust hinnati ägeda müokardiinfarktiga patsientidel. Kliiniliselt oluliste veritsuste esinemissagedus oli sarnane sellele, mida täheldati trombolüütiliste ravimite ja hepariini manustamisel koos ASH-ga (vt lõik 4.4).

MSPVA: tervetel vabatahtlikel läbi viidud kliinilises uuringus suurendas klopidogreeli 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 klopidogreeli koos MSPVA 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.

Selle koostoime kliiniline tähtsus ei ole teada. Ettevaatusabinõuna tuleb vältida tugevalt või mõõdukalt CYP2C19 inhibeerivate ravimite samaaegset kasutamist (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

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

Prootonpumba inhibiitorid (PPI):

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

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

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

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

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

Muud ravimid: Klopidoogreeli ja teiste ravimitega on tehtud mitmeid kliinilisi uuringuid võimalike farmakodünaamiliste ja farmakokineetiliste koostoimete avastamiseks. Ühtegi kliiniliselt olulist farmakodünaamilist koostoimet ei täheldatud klopidoogreeli samaaegsel manustamisel atenolooli, nifedipiini või mõlema - atenolooli ja nifedipiiniga. Samaaegne fenobarbitaali või östrogeenide manustamine ei mõjutanud märkimisväärselt klopidoogreeli farmakodünaamilist aktiivsust.

Klopidoogreeli samaaegne manustamine ei mõjutanud digoksiini ega teofüllini farmakokineetikat. Antatsiidid ei mõjutanud klopidoogreeli imendumise ulatust.

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

Peale ülalkirjeldatud koostoimeuuringute ei ole klopidoogreeli ja mõnede teiste, aterotrombootiliste haigustega patsientidele tavapäraselt manustatavate ravimite kohta koostoimete alaseid uuringuid veel teostatud. Siiski, kliinilistes uuringutes osalenud patsientidele manustati koos klopidoogreeliga 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 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

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

Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet rasedusele, embrüonaalsele/loote arengule, poegimisele ja postnataalsele arengule. (vt lõik 5.3).

Imetamine

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

Ravimil on müügiluba lõppenud

Fertiilsus

Klopidogreel ei mõjutanud fertiilsust loomkatsetes.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Klopidogreeli ohutust on uuritud 1 aasta või kauem. CAPRIE-uuringus täheldatud kliiniliselt olulisi reaktsioone käsitletakse alljärgnevalt. Kokkuvõtvalt oli CAPRIE uuringus klopidogreel annuses 75 mg/ööpäevas võrreldav ASH annusega 325 mg/ööpäevas sõltumata vanusest, soost ja rassist. Lisaks kogemusele kliinilistest uuringutest, on täheldatud spontaanseid kõrvaltoimeid.

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

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

Kõrvaltoimete tabel

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

Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv, teadmata*
Vere ja lümfisüsteemi häired		Trombotsütopeenia, leukopeenia, eosinofiilia	Neutropeenia, sh raske neutropeenia	Trombootiline trombotsütopeeniline purpur (TTP) (vt lõik 4.4), aplastiline aneemia, pantsütopeenia, agranulotsütoos, raske trombotsütopeenia, granulotsütopeenia, aneemia
Immuunsüsteemi häired				Seerumtõbi, anafülaktoidsed reaktsioonid, ravimi ristreaktiivne ülitundlikkus tienopüridiinide vahel (nt tiklopidiin, prasugreel) (vt lõik 4.4)*
Psühhiaatrilised häired				Hallutsinatsioonid, segasus
Närvisüsteemi häired		Koljusisene verejooks (mõnel juhul lõppes surmaga), peavalu, paresteesia, pearinglus		Maitsetundlikkuse häired

Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv, teadmata*
Silma kahjustused		Tõsised veritsused silmast (konjunktivaalne, silma, reetina)		
Kõrva ja labürindi kahjustused			Vertiigo	
Vaskulaarsed häired	Hematoom			Tõsine hemorraagia, operatsioonihaava veritsus, hematoom, vaskuliit, hüpotensioon
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Epistaksis			Respiratoorse trakti veritsus (hemoptüüs, kopsuveritsus), bronhospasm, interstitsiaalne pneumoniit
Seedetrakti häired	Seedetrakti veritsus, diarröa, kõhuvalu, düspepsia	Maohaavand ja duodenaalhaavand, gastriit, 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)		Bulloosne dermatiit (toksiline epidermise nekrolüüs, Stevens Johnson sündroom, multiformne erüteem), angioödeem, ravimist tingitud lööve koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (ingl DRESS), erütematoosne lööve, urtikaaria, ekseem, lame lihhen
Lihaskoe, sidekoe ja luu kahjustused				Lihaskoe veritsus (hemartroos), artriit, artralgia, müalgia
Neerude ja kuseteede häired		Hematuuria		Glomerulonefriit, kreatiniini tõus veres
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Süstekoha veritsus			Palavik
Uuringud		Veritsusaja pikenemine, neutrofiilide arvu langus, trombotsüütide arvu langus		

* Informatsioon seotud klopidooreli „teadmata“ esinemissagedusega.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

4.9 Üleannustamine

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

Ravimil on müügiluba lõppenud

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Toimemehhanism

Klopidogreel on eelravim, üks selle metaboliitidest on trombotsüütide agregatsiooni inhibiitor. Klopidogreel peab metaboliseeruma CYP450 ensüümide vahendusel, et moodustuks aktiivne metaboliit, mis inhibeerib trombotsüütide agregatsiooni. Klopidogreeli aktiivne metaboliit pärsib valikuliselt adenosiidifosfaadi (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 pärsitud seoses blokeeritud trombotsüütide aktivatsiooni võimendumisega vabanenud ADP poolt.

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

Farmakodünaamilised toimed

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.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Äsjane müokardi infarkt (MI), äsjane insult või väljakujunenud perifeersetes arterites haigus

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

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

Haigusgruppide alusel (müokardiinfarkt, isheemiline insult ja PAD) teostatud alarühmaanaluüsis täheldati kõige suuremat efekti (statistiliselt olulist, p=0,003) patsientidel, kes kaasati uuringusse PAD alusel (eriti neil, kellel anamneesis oli ka müokardi infarkt) (RRR=23,7 %; CI: 8,9...36,2), väiksemat efekti (ei erinenud oluliselt ASH rühmast) täheldati insuldi patsientidel (RRR=7,3 %; CI: -5,7...18,7 [p=0,258]). Patsientidel, kes kaasati uuringusse ainult hiljutise müokardiinfarkti põhjal, andis klopidogreel halvemaid tulemusi kui ASH, kuid erinevus ei olnud statistiliselt oluline (RRR=-4,0 %;

CI: -22,5...11,7 [p=0,639]). Lisaks viitas alarühmade analüüs vanuse järgi sellele, et klopidogreeli efekt oli üle 75 aastastel patsientidel nõrgem kui patsientidel vanusega ≤ 75 aastat.

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

Ravimil on müügiluba lõppenud

Lapsed

Suureneva annusega uuringus 86 vastündinu või imikuga vanuses kuni 24 kuud, kellel esines tromboosi tekkerisk (PICOLO), hinnati klopidogreeli annuses 0,01; 0,1 ja 0,2 mg/kg vastündinutel ja imikutel ning ainult vastündinutel annuses 0,15 mg/kg. 0,2 mg/kg annuse puhul saadi keskmiseks inhibeerimise protsendiks 49,3% (5 μ MADP-indutseeritud trombotsüütide agregatsioon), mis oli võrreldav Plavix 75 mg/kg täiskasvanutel.

Randomiseeritud, topeltpimedas, paralleelrühmaga uuringus (CLARINET) osales 906 kaasasündinud tsüanootilise südamerikkega last (vastündinud ja imikud), kellel on palliatiivselt teostatud süsteemse vereringe ja kopsuarteri vaheline šunt, ning kes said juhuvaliku alusel klopidogreeli 0,2 mg/kg (n=467) või platseebot (n=439) koos kaasuva raviga kuni kirurgilise ravi teise staadiumini. Keskmine aeg palliatiivse šunteerimise ja uuringuravimi esmase manustamise vahel oli 20 päeva. Ligikaudu 88% patsientidest said samaaegselt ASH (vahemikus 1...23 mg/kg/päevas). 120 päeva enne tromboosinähtude teket ei olnud (89 (19,1%) klopidogreeli rühmas ja 90 (20,5%) platseebo rühmas) (vt lõik 4.2) märkimisväärset erinevust surma, tromboosist tingitud šunteerimise või südamega seotud juhtumi esmasest liitlülenduse näitajates. Klopidogreeli ja platseebo rühmas oli kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimeks veritsemine; märkimisväärset erinevust veritsemise sageduses ei olnud. Selle uuringu ohutuse pikaajalisel jälgimisel täheldati, et 26 patsiendil, kes said klopidogreeli esimesest eluaastast kuni 18 kuuni, oli šunt alles. Sellel pikaajalisel jälgimisperiodil ei täheldatud ohutusega seotud uusi nähte.

CLARNET ja PICOLO uuringus kasutati klopidogreeli lahust. Suhtelise biosaadavuse uuringus oli klopidogreeli lahuse imendumise määr täiskasvanutel sarnane ja peamise tsirkuleeriva (inaktiivne) metaboliidi imendumine veidi kiirem võrreldes registreeritud tabletiga.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

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

Jaotumine

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

Biotransformatsioon

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

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

Eritumine

Suukaudse klopidooreli 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 klopidooreli poolväärtusaeg ligikaudu 6 tundi. Peamise ringluses oleva (inaktiivse) metaboliidi eliminatsiooni poolväärtusaeg oli pärast ühekordset annust ja korduvaid annuseid 8 tundi.

Farmakogeneetika

CYP2C19 osaleb nii aktiivse metaboliidi kui 2-okso-klopidooreli vahemetaboliidi tekkes. Klopidooreli 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 on mittefunktsionaalsed. Enamikul valgenahalistest (85%) ja asiaatidest (99%) on puudulik metabolismeotud CYP2C19*2 ja CYP2C19*3 alleelidega. Vähenenud metabolismiga seotud muud alleelid on CYP2C19*4, *5, *6, *7 ja *8. Puuduliku metabolismiga patsiendil on kaks eelnevalt määratletud mittefunktsioneerivat alleeli. CYP2C19 puuduliku metaboliseerimisvõimega genotüüpide publitseeritud esinemissagedused on 2% valgenahalistel, 4% mustanahalistel ja 14% asiaatidel. On olemas diagnostilised proovid patsiendi CYP2C19 genotüübi määramiseks.

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

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

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

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

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

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

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

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 metabolismivõime 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 ilmnesisid 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 (gastriit, maerosioonid ja/või oksendamise).

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

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

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

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Makrogool 6000

Tselluloos, mikrokristalne (E460)

Krospovidoon, A-tüüpi

Riitsinusõli, hüdrogeenitud

Õhuke polümeerikate:

Makrogool 6000

Etüütselluloos (E462)

Titaandioksiid (E171)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaal-blisterpakendis niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiiniumist pakend/alumiiniumblistrid sisaldavad pappkarbis 7, 14, 28, 30, 50, 84, 90 või 100 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Archie Samuel s.r.o.

Slunná 16

61700 Brno

Tsehhi

8 MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/09/554/001 – 14 õhukese polümeerikattega tabletid alumiiniumblistris ja karbis

EU/1/09/554/002– 28 õhukese polümeerikattega tabletid alumiiniumblistris ja karbis

EU/1/09/554/003 – 30 õhukese polümeerikattega tabletid alumiiniumblistris ja karbis

EU/1/09/554/004 – 50x1 õhukese polümeerikattega tabletid alumiiniumblistris ja karbis

EU/1/09/554/005 – 84 õhukese polümeerikattega tabletid alumiiniumblistris ja karbis

EU/1/09/554/006 – 90 õhukese polümeerikattega tabletid alumiiniumblistris ja karbis

EU/1/09/554/007 – 100 õhukese polümeerikattega tabletid alumiiniumblistris ja karbis

EU/1/09/554/008 – 7 õhukese polümeerikattega tabletid alumiiniumblistris ja karbis

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

23. september 2009

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

Ravimil on müügiluba lõppenud

II LISA

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

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Strasse 3
89143 Blaubeuren
Saksamaa

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

Ohutusseire süsteem

Müügiloa hoidja peab tagama, et ravimohutuse järelvalve süsteem, nagu on kirjeldatud müügiloa taotluse moodulis 1.8.1, on loodud ja toimib enne toote turuletulekut ja toote turustamise ajal.

Perioodilised ohutusuanded

Müügiloa saamisel ei ole vaja esitada asjaomase ravimi perioodilist ohutusuannet. Müügiloa hoidja peab esitama ravimi perioodilisi ohutusuandeid juhul, kui ravim on lisatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punktis 7 sätestatud ja Euroopa ravimite veebiportaalis avaldatud liidu kontrollpäevade loetellu.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

Riskijuhtimiskava

Ei kohaldata.

Taotlus põhineb referentsravimil, millel ei ole tuvastatud riski minimeerimise lisameetmeid nõudvaid ohutusprobleeme.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Clopidogrel ratiopharm 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid klopidogreel
Clopidogrelum

2 TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

3. ABIAINED

Sisaldab ka hüdrogeenitud riitsinusõli. Enamat teavet lugege pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

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

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaal-blisterpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA ADDRESS**

Archie Samuel s.r.o.
Slunná 16
61700 Brno
Tšehhi

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/09/554/001	14 tabletti
EU/1/09/554/002	28 tabletti
EU/1/09/554/003	30 tabletti
EU/1/09/554/004	50 tabletti
EU/1/09/554/005	84 tabletti
EU/1/09/554/006	90 tabletti
EU/1/09/554/007	100 tabletti
EU/1/09/554/008	7 tabletti

13. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

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

Clopidogrel ratiopharm 75 mg

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Clopidogrel ratiopharm 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Clopidogrelum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Archie Samuel s.r.o.

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Clopidogrel ratiopharm 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid Klopidogreel

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

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

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Clopidogrel ratiopharm ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Clopidogrel ratiopharm'e võtmist
3. Kuidas Clopidogrel ratiopharm't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Clopidogrel ratiopharm't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Clopidogrel ratiopharm ja milleks seda kasutatakse

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

Clopidogrel ratiopharm't võtavad täiskasvanud verehüüvete (trombide) vältimiseks, mis tekivad kõvastunud veresoontes (arterites). Seda protsessi nimetatakse aterotromboosiks, mis võib viia aterotrombootiliste kahjustusteni (nagu insult, südameatakk või surm).

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

- teil on arterite seinte jäigastumine (tuntud kui ateroskleroos) ja teil on eelnevalt olnud südameatakk, insult või perifeersete arterite haigus (veresoonte sulgusest tingitud verevooluhäire kätes või jalgades).

2. Mida on vaja teada enne Clopidogrel ratiopharm'e kasutamist

Ärge võtke Clopidogrel ratiopharm't:

- kui olete klopidogreeli või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil esineb tervisehäire, millega võib kaasneda verejooks näiteks maohaavandist või ajusiseselt;
- kui te põete rasket maksahaigust.

Kui te arvate, et mõni nendest kehtib teie kohta või kui teil tekib mingeid kahtlusi, konsulteerige enne Clopidogrel ratiopharm'e võtmist arstiga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Clopidogrel ratiopharm kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga, kui:

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

Clopidogrel ratiopharm võtmise ajal:

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

Lapsed

Ärge andke seda ravimit lastele, kuna see ei toimi.

Muud ravimid ja Clopidogrel ratiopharm

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate/võtate või olete hiljuti kasutanud/võtnud või kavatsete kasutada/võtta mis tahes muid ravimeid.

Teised ravimid võivad mõjutada Clopidogrel ratiopharm'i kasutamist või vastupidi.

Eriti peate te rääkima oma arstile, kui kasutate

- suukaudseid antikoagulantere; ravimeid, mida kasutatakse verehüübimise vähendamiseks,
- mittesteroidseid põletikuvastaseid ravimeid, mida tavaliselt kasutatakse lihaste ja/või liigeste valulike ja/või põletikuliste haiguste korral,
- hepariini või teisi süstitavaid ravimeid, mis vähendavad vere hüübimist,
- omeprasooli, esomeprasooli või tsimetidiini – ravimeid, millega ravitakse maoärritust,
- flukonasooli, vorikonasooli, tsiprofloksatsiini või klooramfenikooli, ravimeid, mida kasutatakse bakteriaalse ja seeninfektsioonide raviks,
- fluoksetiini, fluvoksamiini või moklobemiidi, ravimeid, mida kasutatakse depressiooni raviks,
- karbamasepiini või okskarbasepiini, ravimeid, mida kasutatakse epilepsia teatud vormide raviks,
- tiklopidiini, teist trombotsüütide agregatsiooni vastast ravimit.

Atsetüülsalitsüülhape on aine, 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 ratiopharm koos toidu ja joogiga

Clopidogrel ratiopharm'it võib võtta koos toiduga või ilma.

Rasedus ja imetamine

Seda ravimit ei ole soovitatav võtta raseduse ajal.

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga. Kui jääte rasedaks Clopidogrel ratiopharm kasutamise ajal, konsulteerige viivitamatult arstiga, kuna klopidogreeli võtmine raseduse ajal ei ole soovitatav.

Te ei tohi imetada, kui te võtate seda ravimit.

Rääkige oma arstile enne ravimi võtmist, kui te imetate või plaanite imetada.

Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Clopidogrel ratiopharm ei tohiks avaldada mõju teie autojuhtimise või masinate käsitlemise võimele.

Clopidogrel ratiopharm sisaldab hüdrogeenitud riitsinusõli

See võib tekitada maoärritusnähte ja kõhulahtisust.

3. Kuidas Clopidogrel ratiopharm't kasutada

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

Soovitatav annus on üks 75 mg Clopidogrel ratiopharm'e tablett päevas suukaudselt koos toiduga või ilma ja iga päev samal kellaajal.

Clopidogrel ratiopharm't tuleb võtta nii kaua, kui arst teile seda välja kirjutab.

Kui te võtate Clopidogrel ratiopharm't rohkem kui ette nähtud

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

Kui te unustate Clopidogrel ratiopharm't võtta

Kui Te unustate Clopidogrel ratiopharm'e annuse võtmata, kuid see meenub teile lähema 12 tunni jooksul, võtke tablett kohe sisse ning järgmine annus võtke tavapärasel ajal. Kui unustate tableti võtmata rohkem kui 12 tunni jooksul, võtke lihtsalt järgmine annus tavapärasel ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui tablett jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Clopidogrel ratiopharm'e võtmise

Ärge lõpetage ise ravi, kui arst ei ole seda öelnud. 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 see ravim 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 „Hoiatused ja ettevaatusabinõud”).

- suulimaskesta turse või nahahäired nagu lööve ja sügelus, villid nahal. Need võivad olla allergilise reaktsiooni nähud.

Kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoime klopidogreeli kasutamisel on verejooks. Sellised verejooksud nagu mao- või sooleverejooks, nahaalune verevalu, hematoom (ebatavaline verejooks või nahaalune verevalu), ninaverejooks, veri uriinis. Harva on täheldatud verejookse silmade, koljusisestest, kopsude või liigeste veresoontest.

Kui märkate Clopidogrel ratiopharm võtmise ajal veritsusaja pikenemist. Kui te endale sisse löikate või end vigastate, võib veritsuse peatumine võtta pisut rohkem aega kui tavaliselt. See on seotud teie ravimi veretrombide teket ennetava toimega. Väiksemate haavade ja vigastuste korral, näiteks sisselõikamisel habemeajamisel, ei ole tavaliselt põhjust muretsemiseks. Kui teil siiski on küsimusi veritsemise kohta, võtke otsekohe ühendust oma arstiga (vt lõik 2 „Hoiatused ja ettevaatusabinõud”).

Teised kõrvaltoimed, mida on täheldatud Clopidogrel ratiopharm kasutamisel:

- sagedasti esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st):
Kõhulahtisus, kõhuvalu, seedeäired või kõrvetised.
- Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st):
Peavalu, maohaavand, oksendamine, iiveldus, kõhukinnisus, liigse gaasi teke maos või sooltes, lööve, sügelus, uimasus, surisemistunne ja tuimus.
- Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st):
Peapööritus.
- Väga harva esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 10 000-st):
Kollatõbi, tõsine kõhuvalu koos seljavaluga või ilma, palavik, hingamisraskused, vahel kaasneva kõhaga, generaliseerunud allergilised reaktsioonid (nt üldine kuumatunne ootamatu üldise ebamugavustundega kuni minestamiseni), suulimaskesta turse, villid nahal, allergia nahal, suulimaskesta valulikkus (stomatit), vererõhu langus, segasus, hallutsinatsioonid, liigesvalu, lihasvalu, toidumaitse muutused.
Lisaks võib teie arst märgata muutusi teie vere- või uriinianalüüsi tulemustes.

Kõrvaltoimetest teavitamine

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

5. Kuidas Clopidogrel ratiopharm säilitada

Hoida originaalblistris niiskuse eest kaitstult.

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

Ärge kasutage Clopidogrel ratiopharm´t, kui märkate blistri või õhukese polümeerikattega tablettide silmaga nähtavat mis tahes kahjustust.

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Clopidogrel ratiopharm sisaldab

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

Abiained on (vt lõik 2 „Clopidogrel ratiopharm sisaldab hüdrogeenitud riitsinusõli“):

Tableti sisu:

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

Õhuke polümeerikate:

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

Kuidas Clopidogrel Ratiopharm välja näeb ja pakendi sisu

Clopidogrel ratiopharm' e õhukese polümeerikattega tabletid on valged kuni valkjad marmorjad ümmargused ja kaksikkumerad. Tabletid on kartongkarbis, mis sisaldavad 7, 14, 28, 30, 50, 84, 90 ja 100 tabletti alumiiniumblitrites. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

Archie Samuel s.r.o.
Slunná 16
61700 Brno
Tšehhi

Tootja

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Strasse 3
89143 Blaubeuren
Saksamaa

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

België/Belgique/Belgien Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG Tél/Tel: +32 3 820 73 73	Lietuva UAB "Sicor Biotech" Tel: +370 5 266 0203
България Тева Фармасютикълс България ЕООД Тел: +359 2 489 95 82	Luxembourg/Luxemburg ratiopharm GmbH Tel: +49 731 402 02
Česká republika Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o. Tel: +420 251 007 111	Magyarország Teva Magyarország Zrt. Tel.: +36 1 288 64 00
Danmark Teva Denmark ApS Tlf: +45 44 98 55 11	Malta Drugsales Ltd. Tel: +356 21 419070
Deutschland ratiopharm GmbH Tel: +49 731 402 02	Nederland ratiopharm Nederland B.V. Tel: +31 800 0228 400
Eesti UAB "Sicor Biotech" Eesti filiaal Tel: +372 661 0801	Norge Teva Norway AS Tlf: +47 66 77 55 90
Ελλάδα Teva Ελλάς Α.Ε. Τηλ: +30 210 72 79 099	Österreich ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH Tel: +43 1 97 007
España ratiopharm España, S.A. Tél: +34 91 567 29 70	Polska Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. Tel.: +48 22 345 93 00
France Teva Santé SAS Tél: +33 1 55 91 78 00	Portugal Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda Tel: +351 21 423 59 10
	România Teva Pharmaceuticals S.R.L Tel: +40 21 230 65 24
Ireland Teva Pharmaceuticals Ireland Tel: +353 51 321740	Slovenija Pliva Ljubljana d.o.o. Tel: +386 1 58 90 390
Ísland Teva UK Limited, Bretland Sími: +44 1323 501 111	Slovenská republika TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o. Tel: +421 2 57 26 79 11
Italia Teva Italia S.r.l. Tel: +39 02 89 17 98 1	Suomi/Finland ratiopharm Oy Puh/Tel: +358 20 180 5900
Κύπρος Teva Ελλάς Α.Ε., Ελλάδα Τηλ: +30 210 72 79 099	Sverige Teva Sweden AB Tel: +46 42 12 11 00

Latvija UAB "Sicor Biotech" filiāle Latvijā Tel: +371 677 849 80	United Kingdom Teva UK Limited Tel: +44 1323 501 111
---	---

Infoleht on viimati uuendatud

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

Ravimil on müügiluba lõppenud