

**I LISA**

**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

Ravimil on müügiluba lõppenud

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Clopidogrel Teva Pharma B.V., 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 75 mg klopidogreeli (vesinikbromiidina).

Tedaolevat toimet omavad abiained:

Üks tablett sisaldab 62,16 mg laktoosmonohüdraati ja 10 mg hüdrogeenitud riitsinusõli.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Heleroosad kuni roosad kapslikujulised õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühele küljele on sisse pressitud "C75" ja teine külj on sile.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

*Aterotrombootiliste haigusjuhtude ärahoidmine*

Klopidogreel on näidustatud:

- müokardiinfarkti (tekkinud mõni päev kuni vähem kui 35 päeva tagasi), isheemilise insuldi (tekkinud 7 päeva kuni vähem kui 6 kuud tagasi) või väljakujunenud perifeersete arterite haigusega täiskasvanud patsientidel
- ägeda koronaarsündroomiga täiskasvanud patsientidel:
  - ST segmendi elevatsioonita ägeda koronaarsündroomiga patsientidel (ebastabiilne stenokardia või Q-sakita müokardiinfarkt) kombinatsioonis atsetüülsalitsüülhappega (ASH), sealhulgas patsiendid, kellele paigaldatakse veresoonde võrkтору (koronaarstent) perkutaanse koronaarse interventsiooni käigus.
  - ST segmendi elevatsiooniga ägeda müokardi infarkti korral kombinatsioonis ASH-ga farmakoteraapiat saavatel patsientidel, kellele on näidustatud trombolüütiline ravi.

*Aterotrombootiliste ja trombemboolsete haigusjuhtude ärahoidmine südamekodade virvenduse korral*  
Klopidogreel on näidustatud kombinatsioonis ASH-ga aterotrombootiliste ja trombemboolsete haigusjuhtude, k.a insuldi ärahoidmiseks südamekodade virvendusega täiskasvanud patsientidel, kellel on vähemalt üks vaskulaarsete haigusjuhtude riskifaktor, ravi K-vitamiini antagonistidega (VKA) ei ole sobiv ja veritsusohk on madal.

Lisainformatsiooni vt lõik 5.1.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

- Täiskasvanud ja eakad

Klopidogreeli tuleb manustada ühekordse ööpäevase annusena 75 mg.

Ägeda koronaarsündroomiga patsiendid:

- ST segmendi elevatsioonita ägeda koronaarsündroomiga patsientidel (ebastabiilse stenokardia või Q-sakita müokardiinfarkt), alustatakse ravi klopidooreeliga ühekordse löökannusega 300 mg, seejärel jätkatakse 75 mg-ga üks kord ööpäevas (koos atsetüülsalitsüülhappega (ASH) 75...325 mg ööpäevas). 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 klopidooreeli manustama 75 mg üks kord ööpäevas, alustades 300 mg küllastusannusega kombinatsioonis ASH-ga koos trombolüütiliste ravimitega või ilma. Üle 75 aasta vanustel patsientidel peab alustama ravi klopidooreeliga 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 näidustusi uuritud (vt lõik 5.1).

Südamekodade virvendusega patsientidele tuleb klopidooreeli manustada ühekordse päevase annusena 75 mg. Peab alustama ASH manustamist (75...100 mg ööpäevas) ja jätkama seda kombinatsioonis klopidooreeliga (vt lõik 5.1).

Kui annus jääb vahele:

- ja tavapärasest plaanilisest manustamisajast on möödunud vähem kui 12 tundi, peab patsient võtma annuse otsekohe ja järgmise annuse tavapärasel plaanilisel ajal;
  - ja möödunud on üle 12 tunni, peab patsient võtma järgmise annuse tavapärasel plaanilisel ajal ja ei tohi annust kahekordistada.
- Lapsed  
Klopidooreeli ei soovitata kasutada lastel seoses efektiivsusega (vt lõik 5.1).
- Neerukahjustus  
Neerukahjustusega patsientidel on ravikogemus 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 abiaine suhtes.
- Raske maksakahjustus.
- Äge patoloogiline verejooks, nt peptilisest haavandist või koljusisene verejooks.

#### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

##### *Veritsemine ja hematoloogilised häired*

Riski tõttu verejooksu ja hematoloogiliste kõrvaltoimete tekkeks tuleb vererakkude arvu määramist ja/või teiste vajalike analüüside tegemist kaaluda otsekohe, kui ravi ajal ilmnevad verejooksule viitavad kliinilised sümptomid (vt lõik 4.8). Sarnaselt teiste trombotsüütide agregatsiooni pärssivate ainetega tuleb klopidooreeli kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel on trauma, operatsiooni või muude patoloogiliste seisundite tõttu suurenenud risk verejooksu tekkeks ja patsientidel, kes saavad

ravi ASH, hepariini, glükoproteiin IIb/IIIa inhibiitorite või mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite (MSPVAd), sealhulgas Cox-2 inhibiitorid, või selektiivsete serotoniini tagasihaarde inhibiitoritega (SSRIId). Patsiente tuleb hoolikalt jälgida mistahes verejooksu nähtude suhtes, kaasa arvatud varjatud verejooksud, eriti ravi esimeste nädalate jooksul ja/või pärast invasiivset kardiaalset protseduuri või kirurgiat. Klopidooreeli ei ole soovitatav kasutada samaaegselt suukaudsete antikoagulantidega, kuna see võib suurendada verejooksude intensiivsust (vt lõik 4.5).

Kui patsiendile kavatsetakse teha plaaniline operatsioon ja trombotsüütide agregatsiooni vastane toime ei ole ajutiselt soovitud, tuleb klopidooreeli manustamine katkestada 7 päeva enne operatsiooni. Patsiendid peavad informeerima arste ja hambaarste enne iga kirurgilise protseduuri planeerimist ja enne iga uue ravimi võtmist, et nad võtavad klopidooreeli. Klopidooreel pikendab veritsusaega ja seda tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel esinevad veritsusele kalduvad kahjustused (eriti seedetraktis ja silmasisesed).

Patsientidele tuleb rääkida, et klopidooreeli võtmise ajal (kombinatsioonis ASH-ga või ilma) võib verejooksu peatumine võtta kauem aega kui tavaliselt ning et nad peavad kõigist ebatavalistest (lokalisatsioon või kestus) verejooksudest teatama oma arstile.

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

Väga harva on klopidooreeli kasutamise järgselt teatatud trombootilisest trombotsütopeenilisest purpurist (TTP), mõnikord pärast lühiajalist kasutamist. Seda iseloomustavad trombotsütopeenia ja mikroangiopaatiline hemolüütiline aneemia, millega kaasnevad ka neuroloogilised leiud, neerufunktsiooni häired või palavik. TTP on potentsiaalselt surmaga lõppev seisund, mis vajab kohest ravi, sh plasmafereesi.

#### *Omandatud hemofiilia*

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

#### *Hiljutine isheemiline insult*

Kuna puuduvad vastavad andmed, ei soovitata klopidooreeli kasutada esimese 7 päeva jooksul pärast ägedat isheemilist insulti.

#### *Tsütokroom P450 2C19 (CYP2C19)*

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

Klopidooreel metaboliseerub aktiivseks metaboliidiks osaliselt CYP2C19 vahendusel, mistõttu selle ensüümi aktiivsust pärssivad ravimid vähendavad oodatavasti klopidooreeli aktiivse metaboliidi taset. Selle koostoime kliiniline tähtsus ei ole teada. Ettevaatusabinõuna tuleb vältida CYP2C19 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 tienopüridiinide (nt klopidooreel, tiklopidiin, prasugreel) suhtes, kuna on teatatud tienopüridiinide ristreaktiivsest allergiast (vt lõik 4.8). Tienopüridiinid võivad tekitada kergeid kuni raskeid allergilisi reaktsioone nagu lööve, angioödeem või hematoloogilisi ristreaktsioone nagu trombotsütopeenia ja neutropeenia. Patsientidel, kellel on varasemalt esinenud allergilisi reaktsioone ja/või hematoloogilisi reaktsioone ühe tienopüridiini suhtes, võib olla suurenenud risk sama või muu reaktsiooni tekkeks teiste tienopüridiinide suhtes.

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

#### *Neerukahjustus*

Klopidogreeli kasutamise kogemus neerukahjustusega patsientidel on piiratud. Seetõttu tuleb nendel patsientidel klopidogreeli kasutada ettevaatusega (vt lõik 4.2).

#### *Maksakahjustus*

Mõõduka maksahaigusega patsientidel, kellel võib esineda veritsusdiatees, on kogemused piiratud. Seetõttu tuleb selles patsiendigrupis klopidogreeli kasutada ettevaatusega (vt lõik 4.2).

#### *Abiained*

Clopidogrel Teva Pharma B.V. sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, Lapp'i laktaasipuudulikkuse või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

See ravimpreparaat sisaldab hüdrogeenitud riitsinusõli, mis võib tekitada maoärritusnähte ja kõhulahtisust.

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

*Suukaudsed antikoagulandid:* klopidogreeli ei ole soovitatav manustada samaaegselt suukaudsete antikoagulantidega, kuna see võib suurendada verejooksude 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 kummalgi ravimi sõltumatu toime tõttu hemostaasile.

*Glükoproteiin IIb/IIIa inhibiitorid:* klopidogreeli tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kes saavad samaaegselt ravi glükoproteiin IIb/IIIa inhibiitoritega (vt lõik 4.4).

*Atsetüülsalitsüülhape (ASH):* ASH ei muutnud klopidogreeli poolt vahendatud inhibeerivat toimet ADP-indutseeritud trombotsüütide agregatsioonile, küll aga võimendas klopidogreel ASH toimet kollageen-indutseeritud trombotsüütide agregatsioonile. Siiski ei suurendanud 500 mg ASH samaaegne manustamine kaks korda ööpäevas ühe päeva jooksul märkimisväärselt klopidogreeli võtmisest tingitud veritsusaja pikenemist. Võimalik on klopidogreeli ja atsetüülsalitsüülhappe vaheline farmakodünaamiline koostoime, mis suurendab riski verejooksu tekkeks. Seetõttu tuleb nende samaaegsel kasutamisel olla ettevaatlik (vt lõik 4.4). ASH-d ja klopidogreeli on siiski samaaegselt manustatud kuni ühe aasta jooksul (vt lõik 5.1).

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

*Trombolüütikumid:* ägeda müokardi infarktiga patsientidel hinnati klopidogreeli, fibriin-spetsiifiliste või mittespetsiifiliste trombolüütiliste ravimite ja hepariinide samaaegse manustamise ohutust. Kliiniliselt oluliste verejooksude esinemissagedus oli sarnane sellele, mida täheldati trombolüütiliste ravimite ja hepariini manustamisel koos ASH-ga (vt lõik 4.8).

*MSPVA-d:* 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 risk seedetrakti verejooksu tekkeks kaasneb kõigi MSPVA-dega. Järelikult tuleb klopidogreeli koos MSPVA-dega, sealhulgas Cox-2 inhibiitoritega, manustada ettevaatusega (vt lõik 4.4).

*SSRI*: SSRI-d kahjustavad trombotsüütide aktiveerumist ja suurendavad verejooksu tekkeohtu, mistõttu tuleb ettevaatusega samaaegselt manustada SSRI-sid ja klopidogreeli.

*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 CYP2C19 tugevalt või mõõdukalt 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, okskarbasepiin ja klooramfenikool.

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

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

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

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

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

*Muud ravimid*: klopidogreeli ja teiste samaaegselt kasutatavate ravimite võimalike farmakodünaamiliste ja farmakokineetiliste koostoimete uurimiseks on läbi viidud mitmeid teisi kliinilisi uuringuid. Klopidogreeli samaaegsel manustamisel atenolooli, nifedipiini või nii atenolooli kui nifedipiiniga ei täheldatud kliiniliselt olulisi farmakodünaamilisi koostoimeid. Veel enam, klopidogreeli farmakodünaamilist toimet ei mõjutanud märkimisväärselt ka samaaegselt manustatud fenobarbitaal ega östrogeen.

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

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

Peale eespool kirjeldatud informatsiooni spetsiifiliste ravimite koostoimete kohta ei ole klopidogreeli ja mõnede teiste, aterotrombootiliste haigustega patsientidele sageli manustatavate ravimitega koostoimete alaseid uuringuid teostatud. Siiski manustati kliinilistes uuringutes osalenud patsientidele koos klopidogreeliga erinevaid ravimeid, sh diureetikumid, beetablokaatorid, AKE inhibiitorid, kaltsiumikanali blokaatorid, kolesterooli taset langetavad ained, pärgartereid laiendavad ravimid, antidiabeetilised ravimid (sh insuliin), antiepileptilised ravimid ja GPIIb/IIIa antagonistid, mis ükski ei põhjustanud kliiniliselt olulisi ebasoovitavaid koostoimeid.

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

### *Rasedus*

Kuna klopidogreeli kasutamise kohta raseduse ajal puuduvad kliinilised andmed, on eelistatav, et ettevaatuse mõttes ei kasutataks klopidogreeli raseduse ajal.

Loomkatsetes ei avaldunud otseseid ega kaudseid kahjulikke toimeid rasedusele, embrüonaalsele/loote arengule, poegimisele ega 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 Clopidogrel Teva Pharma B.V. ravi ajal rinnaga toitmist jätkata.

### *Fertiilsus*

Klopidogreel ei mõjutanud fertiilsust loomkatsetes.

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Klopidogreel ei oma märkimisväärset toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

## **4.8 Kõrvaltoimed**

### *Ohutusprofiili kokkuvõte*

Klopidogreeli ohutust on hinnatud enam kui 44 000 patsiendil, kes osalesid kliinilistes uuringutes, sh üle 12000 patsiendil, keda raviti 1 aasta jooksul või kauem. Üldiselt oli CAPRIE uuringus klopidogreel annuses 75 mg/ööpäevas võrreldav ASH annusega 325 mg/ööpäevas sõltumata vanusest, soost ja rassist. CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT ja ACTIVE-A-nimelistes uuringutes täheldatud kliiniliselt olulisi kõrvaltoimeid käsitletakse alljärgnevalt. Lisaks kogemusele kliinilistest uuringutest, on teatatud spontaansetest kõrvaltoimetest.

Verejooks on kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimeks nii kliinilistes uuringutes kui ka turustamisjärge kogemuse käigus, kus sellest teatati enamasti esimese ravikuu jooksul.

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

CURE uuringus klopidogreel pluss ASH rühmas ei lisandunud suuri verejookse 7 päeva jooksul pärast koronaaršunteerimist patsientidel, kes lõpetasid ravi rohkem kui viis päeva enne operatsiooni.

Patsientidel, kelle ravi jätkus viie operatsioonini jäänud päeva jooksul, oli verejooksu esinemissagedus 9,6% klopidogreel pluss ASH grupis ja 6,3% platseebo pluss ASH grupis.

CLARITY uuringus suurenes verejooksude üldine esinemissagedus klopidogreel pluss ASH grupis vs. platseebo pluss ASH grupis. Suurte verejooksude esinemissagedus oli mõlemas grupis sarnane. Sama täheldati lähteomaduste ning fibrinolüütilise või hepariinravi alusel määratletud patsientide alagruppides.

COMMIT uuringus oli mittetsebraalsete suurte verejooksude ja tsebraalsete verejooksude üldine esinemissagedus väike ning sarnane mõlemas grupis.

ACTIVE-A uuringus oli suurte verejooksude esinemissagedus klopidogreel + ASH grupis kõrgem kui platseebo + ASH grupis (6,7% versus 4,3%). Suured verejooksud olid mõlemas grupis enamasti ekstrakraniaalsed (5,3% klopidogreel + ASH grupis; 3,5% platseebo + ASH grupis), peamiselt seedetraktis (3,5% vs 1,85%). Intrakraniaalseid verejookse oli klopidogreel + ASH grupis rohkem kui platseebo + ASH grupis (vastavalt 1,4% versus 0,8%). Rühmadevaheline fataalsete verejooksude

esinemissagedus ei erinenud statistiliselt olulisel määral (1,1% klopidogreel + ASH grupis ja 0,7% platseebo + ASH grupis), samuti hemorraagilise insuldi esinemissagedus (vastavalt 0,8% ja 0,6%).

#### Kõrvaltoimete tabel

Kõrvaltoimed, mis avaldusid kliinilistes uuringutes või millest teatati spontaanselt, on loetletud alljärgnevas tabelis. Nende esinemissagedus on defineeritud järgmise konventsiooni alusel: sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ); harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ); 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, pansütopeenia, agranulotsütoos, raske trombotsütopeenia, omandatud A hemofiilia, 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 (mõned teatatud juhud lõppesid surmaga), peavalu, paresteesia, pearinglus		Maitsetundlikkuse häired
Silma kahjustused		Verejooksud silmast (konjunktivaalne, silma, reetina)		
Kõrva ja labürindi kahjustused			Peapööritus	
Vaskulaarsed häired	Hematoom			Tõsine hemorraagia, operatsioonihaava verejooks, vaskuliit, hüpotensioon



Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv, teadmata
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Ninaverejooks			Hingamisteede verejooks (hemoptüüs, kopsuverejooks), bronhospasm, interstitsiaalne pneumoniit, eosinofiilne pneumoonia
Seedetrakti häired	Seedetrakti verejooks, kõhulahtisus, kõhuvalu, düspepsia	Maohaavand ja duodenaalhaavand, gastriit, oksendamine, iiveldus, kõhukinnisus, meteorism	Retro-peritoneaalne verejooks	Letaalse lõppega seedetrakti ja retroperitoneaalne verejooks, pankreatiit, koliit (sealhulgas haavandiline või lümfotsütaarne koliit), stomatiit
Maksa ja sapiteede häired				Väga harv maksapuudulikkus, hepatiit, maksafunktsiooni analüüside kõrvalekalded
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Verevalum	Lööve, kihelus, naha veritsemine (purpur)		Bulloosne dermatiit (toksiline epidermaalne nekrolüüs, Stevens-Johnsoni sündroom, multiformne erüteem), angioödem, ravimist tingitud ülitundlikkussündroom, ravimist tingitud lööve koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (ingl DRESS), erütematoosne või eksfoliatiivne lööve, urtikaaria, ekseem, lame lihhen
Lihaskoe, sidekoe ja luude kahjustused				Lihaskoe verejooks (hemartroos), artriit, artralgia, müalgia
Neerude ja kuseteede häired		Hematuuria		Glomerulonefriit, kreatiniini sisalduse suurenemine veres
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Süstekoha veritsus			Palavik
Uuringud		Veritsusaja pikenemine, neutrofiilide arvu vähenemine, vereliistakute arvu vähenemine		

\* Klopidooreliga seotud teave, esinemissagedus „teadmata“.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

#### **4.9 Üleannustamine**

Üleannustamine klopidooreli manustamisel võib viia veritsusaja pikenedamiseni ja sellest tulenevate verejooksutüsistusteni. Verejooksu korral tuleb kaaluda vastavat ravi. Klopidooreli farmakoloogilise toime antidooti ei ole avastatud. Kui vajalik on kohene pikenenud veritsusaja korrigeerimine, võib trombotsüütide transfusioon avaldada klopidooreelile vastupidist toimet.

### **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

#### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorid, v.a hepariin, ATC-kood: B01AC04.

#### *Toimemehhanism*

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 adenosüüridifosfaadi (ADP) seondumist trombotsüütide P2Y<sub>12</sub> 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 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.

#### *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*

Klopidooreli ohutust ja efektiivsust on hinnatud 5 topletpimedas uuringus, milles osales üle 88 000 patsiendi: CAPRIE uuringus võrreldi klopidooreli ASH-ga, CURE, CLARITY, COMMIT ja ACTIVE-A uuringutes võrreldi klopidooreli platseeboga, mõlemat ravimit manustatuna koos ASH ja muu standardraviga.

*Hiljutine müokardiinfarkt (MI), hiljutine insult või väljakujunenud perifeersete arterite haigus*  
CAPRIE uuringusse kaasati 19 185 patsienti, kellel oli aterotromboos, mis oli väljendunud hiljutise müokardiinfarktina (< 35 päeva), hiljutise isheemilise insultina (7 päeva kuni 6 kuud) või

väljakujunenud perifeersete arterite haigusena (PAD). Patsiendid randomiseeriti saama klopidogreeli 75 mg ööpäevas või ASH-d 325 mg ööpäevas ja neid jälgiti 1...3 aastat. Müokardiinfarkti alarühmas sai enamik patsientidest ägedale müokardiinfarktile järgnenud paari päeva jooksul ASH-t.

Klopidogreel vähendas oluliselt uute isheemiliste tüsistuste esinemissagedust (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 2 aastat, välditi täiendavalt 10-1 (CI: 0...20) patsiendil uue isheemilise tüsistuse teket. 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 kasu (statistiliselt olulist,  $p=0,003$ ) patsientidel, kes kaasati uuringusse PAD alusel (eriti neil, kellel oli anamneesis ka müokardiinfarkt) (RRR=23,7%; CI: 8,9...36,2), väiksemat kasu (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 klopidogreelist saadav kasu oli üle 75-aastastel patsientidel väiksem kui patsientidel vanuses  $\leq 75$  aastat.

Kuna CAPRIE uuringul ei jätkunud võimsust hindamaks individuaalset efektiivsust alarühmades, ei ole selge, kas suhtelise riski vähenemise erinevused patsientirühmade vahel on tõelised või tekkinud juhuse tõttu.

#### Äge koronaarsündroom

CURE-uuringusse kaasati 12 562 ST-segmeni elevatsiooni ägeda koronaarsündroomiga patsienti (ebastabiilne stenokardia või Q-sakita müokardiinfarkt), kellel viimane valuhoog rindkeres või isheemia sümptomaatika esines viimase 24 tunni jooksul. Nõutav oli, et patsientidel olid uuele isheemiale viitavad EKG muutused või kardiaalsete ensüümide aktiivsuse tõus või troponiin I või T väärtuse tõus vähemalt kaks korda üle normväärtuse. Patsiendid randomiseeriti saama klopidogreeli (300 mg löökannusena, millele järgnes 75 mg päevas,  $N=6259$ ) või platseebot ( $N=6303$ ), mõlemad grupid said kombinatsioonravi ASH-ga (75...325 mg üks kord ööpäevas) ja muud standardravi. Patsiente raviti kuni üks aasta. CURE uuringus sai 823 patsienti (6,6%) samaaegselt raviks ka GPIIb/IIIa retseptorite antagonistidega. Hepariini manustati rohkem kui 90%-le patsientidest, kuid samaaegne ravi ei mõjutanud märkimisväärselt veritsuste suhtelist taset klopidogreeli ja platseeborühma vahel.

Primaarse tulemusnäitajaga [kardiovaskulaarne (CV) surm, müokardiinfarkt (MI) või insult] patsientide arv oli klopidogreeli rühmas 582 (9,3%) ja platseeborühmas 719 (11,4%), suhteline risk vähenes klopidogreeli rühmas 20% (95% CI 10...28%;  $p=0,00009$ ) (17%-line suhtelise riski langus konservatiivset ravi saanud patsientidel, 29% kui neil oli perkutaanne transluminaalne koronaaride angioplastika (PTKA) koos stendiga või ilma ja 10% kui neil teostati koronaararterite šunteerimine (KAS)). 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 hinnatuna vastavalt 0...1., 1...3., 3...6., 6...9. ja 9...12. kuul. Seega üle 3 kuu kestnud ravi korral klopidogreel + ASH grupis saavutatud kasu enam ei suurenenud, kuid verejooksu risk säilis (vt lõik 4.4).

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

Kombineeritud esmase tulemusnäitajaga (kardiovaskulaarne (CV) surm, MI, insult või refraktoorne isheemia) patsientide arv oli klopidogreeli rühmas 1035 (16,5%) ja platseeborühmas 1187 (18,8%), 14%-line suhtelise riski langusega (95% CI 6...21%;  $p=0,0005$ ) klopidogreeli rühmas. See kasu väljendus peamiselt MI 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 MI, madal või kõrge riskitase, 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 koronaarstent (stent-CURE), et võrreldes platseeboga näitas klopidoogreel märkimisväärset suhtelise riski vähenemist (RRR) 26,2% esmase kombineeritud tulemusnäitaja osas (CV surm, MI, insult) ning samuti olulist RRR 23,9% teise esmase kombineeritud tulemusnäitaja osas (CV surm, MI, insult või refraktaarne isheemia). Veelgi enam, klopidoogreeli ohutusprofiil selle alarupi patsientidel ei toonud esile ühtki erilist probleemi. Seega vastavad selle alarühma tulemused uuringu üldistele tulemustele.

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

ST segmendi elevatsiooniga ägeda MI-ga patsientidel hinnati klopidoogreeli efektiivsust ja ohutust 2 randomiseeritud platseebo-kontrollitud topeltpimedas 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 klopidoogreeli (300 mg löökannus, seejärel 75 mg/päevas, n=1752) või platseebot (n=1739), mõlemat kombinatsioonis ASH-ga (löökkannus 150...325 mg, seejärel 75...162 mg/päevas), fibrinolüütilise ravimi ja vajadusel hepariiniga. Patsiente jälgiti 30 päeva. Esmane 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 müokardiinfarkt 8 päeva jooksul või enne haiglast väljakirjutamist. Patsiendipopulatsioonis oli naised 19,7% ja  $\geq 65$ -aastaseid 29,2%. Kokku sai fibrinolüütikume 99,7% patsientidest (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 klopidoogreeli rühmas ja 21,7% platseeborühmas jõudis esmase tulemusnäitajani, mis tähendab absoluutse riski vähenemist 6,7% ja sündmuse tekke tõenäosuse vähenemist 36% klopidoogreeli kasuks (95% CI: 24; 47%;  $p < 0,001$ ), peamiselt infarktiga seotud arterisulguste arvu vähenemise tõttu. See kasu oli ühesugune kõigis alarühmades, sh patsiendi vanuse ja soo, infarkti lokaliseerimise ning fibrinolüütilise ravimi või hepariini tüübi alusel eelnevalt määratletud alarühmades.

2x2 faktorilise ülesehitusega COMMIT uuringus osales 45 852 patsienti, kellel MI kahtlusele viitavate sümptomite algusest oli möödunud kuni 24 tundi ja EKG-s olid seda toetavad muutused (st ST elevatsioon, ST depressioon või His'i kimbu vasaku sääre blokaad). Patsientidele manustati klopidoogreeli (75 mg/päevas, n=22 961) või platseebot (n=22 891), kombinatsioonis ASH-ga (162 mg/päevas) 28 päeva jooksul või kuni haiglast väljakirjutamiseni. Kombineeritud esmased tulemusnäitajad olid surm mistahes põhjusel ja esimene kordusinfarkt, insult või surm. Patsiendipopulatsioonis oli naised 27,8%,  $\geq 60$ -aastaseid patsiente 58,4% ( $\geq 70$ -aastaseid 26%) ja fibrinolüütikume sai 54,5% patsientidest.

Klopidoogreel vähendas märkimisväärselt mistahes põhjusel surma suhtelist riski 7% ( $p=0,029$ ) ja suhtelist kordusinfarkti, insuldi või surma kombineeritud riski 9% ( $p=0,002$ ), mis tähendab absoluutse riski vähenemist vastavalt 0,5% ja 0,9%. See kasu ei sõltunud east, soost, fibrinolüütikumide manustamisest või mitte manustamisest ja seda täheldati juba nii vara kui 24 tunni möödumisel.

*Südamekodade virvendus*

ACTIVE uuringuprogrammi eraldi uuringutesse ACTIVE-W ja ACTIVE-A kaasati südamekodade virvendusega (AF) patsiente, kellel oli vähemalt üks vaskulaarsete haigusjuhtude riskifaktor. Kaasamiskriteeriumite põhjal kaasasid arstid patsiente ACTIVE-W uuringusse, kui patsientidele oli näidustatud ravi K-vitamiini antagonistiga (VKA, nt varfariin). ACTIVE-A uuringusse kaasati patsiente, kes ei olnud võimelised saama ravi VKA-dega või ei soovinud seda.

ACTIVE-W uuring näitas, et hüübimisvastane ravi K-vitamiini antagonistidega oli efektiivsem kui ravi klopidooreeli ja ASH-ga.

ACTIVE-A uuring (N=7554) oli mitmekeskuseline, randomiseeritud, topeltpime, platseebokontrolliga uuring, milles võrreldi klopidooreeli 75 mg ööpäevas + ASH (N=3772) ja platseebot + ASH (N=3782). ASH soovitatav annus oli 75...100 mg ööpäevas. Patsiente raviti kuni 5 aastat.

ACTIVE programmi randomiseeriti patsiendid, kellel oli dokumenteeritud AF, st kas püsiv AF või vähemalt 2 vahelduvat AF episoodi viimase 6 kuu jooksul, ja vähemalt üks järgnevatest riskifaktoritest: vanus  $\geq 75$  a või vanus 55...74 a ja kaasuv diabeet, mis vajab medikamenttoosset ravi või dokumenteeritud varasem MI või dokumenteeritud varasem südame isheemiatõbi; ravitav hüpertooniatõbi; eelnev insult, transitoorne ajuisheemiahoog (TIA) või embol suure vereringes väljaspool kesknärvisüsteemi; vasaku vatsakese düsfunktsioon koos vasaku vatsakese väljutusfraktsiooniga  $< 45\%$ ; või dokumenteeritud perifeersetes arterites ateroskleroos. Keskmise CHADS<sub>2</sub> skoor oli 2,0 (vahemik 0...6).

Peamised välistamiskriteeriumid olid dokumenteeritud haavandtõbi eelneva 6 kuu jooksul; eelnev intratserebraalne hemorraagia; oluline trombotsütoopenia (trombotsüüte  $< 50 \times 10^9/l$ ); klopidooreeli või suukaudsete antikoagulantide vajadus; või talumatus ükskõik kumma toimeaine suhtes.

Seitsmekümne kolmel protsendil (73%) ACTIVE-A uuringusse kaasatud patsientidest ei olnud ravi VKA-dega uuringuarsti hinnangul võimalik INR-monitooringu järgimise võimatuse, kukkumise ja ajutrauma eelsoodumuse või spetsiifilise verejooksu tõttu; 26% patsientidest põhines arsti otsus patsiendi soovimatusel VKA-d võtta.

41,8% patsiendipopulatsioonist olid naised. Keskmise vanus oli 71 aastat; 41,6% patsientidest oli vanuses  $\geq 75$  aastat. Kokku 23,0% patsientidest sai raviks antiarütmikume, 52,1% beetablokaatoreid, 54,6% AKE-inhibiitoreid ja 25,4% statiine.

Esmase tulemusnäitajani (esmakordne insult, MI, kesknärvisüsteemiväline embol suure vereringes või surm veresoonkonnaga seotud põhjustel) jõudis 832 patsienti (22,1%) klopidooreel + ASH rühmas ja 924 patsienti (2,4%) platseebot + ASH rühmas, suhtelise riski vähenemine 11,1% (95% CI: 2,4% kuni 19,1%;  $p=0,013$ ), peamiselt insultide esinemissageduse suure languse tõttu. Insult tekkis 296 patsiendil (7,8%) klopidooreel + ASH rühmas ja 408 patsiendil (10,8%) platseebot + ASH rühmas (suhtelise riski vähenemine 28,4%; 95% CI: 16,8% kuni 38,3%;  $p=0,00001$ ).

### Lapsed

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

Randomiseeritud, topeltpimedas, paralleelrühmaga uuringus (CLARINET) osales 906 kaasasündinud tsüanootilise südamerikkega last (vastsündinud ja imikud), kellel on palliatiivselt teostatud süsteemse vereringe ja kopsuarteri vaheline šunt, ning kes said juhuvaliku alusel klopidooreeli 0,2 mg/kg ( $n=467$ ) või platseebot ( $n=439$ ) koos kaasuva raviga kuni kirurgilise ravi teise staadiumini. Keskmise 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 esimeses liitulemusnäitajas. 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 jälgimisperioodil 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 esterisaasid ja see viib hüdroolüüsini 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 klopidogreeli <sup>14</sup>C-ga märgistatud annuse manustamise järgselt inimesele eritus 120 tunni jooksul umbes 50% uriiniga ja umbes 46% väljaheitega. Pärast 75 mg annuse ühekordset manustamist suu kaudu on klopidogreeli poolväärtusaeg ligikaudu 6 tundi. Peamise ringluses oleva (inaktiivse) metaboliidi eliminatsiooni poolväärtusaeg oli pärast ühekordset annust ja korduvaid annuseid 8 tundi.

### Farmakogeneetika

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 on mittefunktsionaalsed. Enamikul valgenahalistest (85%) ja asiaatidest (99%) on puudulik metabolism seotud CYP2C19\*2 ja CYP2C19\*3 alleelidega. Vähenenud metabolismiga seotud muud alleelid on CYP2C19\*4, \*5, \*6, \*7 ja \*8. Puuduliku metabolismiga patsiendil on kaks eelnevalt määratletud mittefunktsioneerivat alleeli. CYP2C19 puuduliku metaboliseerimisvõimega genotüüpe

publitseeritud esinemissagedused on 2% valgenahalistel, 4% mustanahalistel ja 14% asiaatidel. On olemas diagnostilised proovid patsiendi CYP2C19 genotüübi määramiseks.

Ravimi ristvahetusega uuringus hinnati 40 tervel uuritava (10 igast neljast CYP2C19 metabolismigrupist – ülikiire, ulatuslik, vahepealne ja puudulik) farmakokineetikat ja trombotsüütide ravivastust pärast klopidogreeli manustamist annuses 300 mg ja seejärel 75 mg üks kord ööpäevas ning 600 mg ja seejärel 150 mg ööpäevas, kumbki kokku 5 päeva kuni 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 klopidogreeliga 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 klopidogreeliga ravitavatele patsientidele, kelle kohta on olemas genotüpiseerimisandmed (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 südame-veresoonkonna haigusjuhtude (surn, müokardi infarkt, insult) ja stenditromboosi esinemissagedus kui ulatusliku metabolismiga isikutel.

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

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

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

#### Eripopulatsioonid

Nendes eripopulatsioonides ei ole klopidogreeli aktiivse metaboliidi farmakokineetika teada.

#### Neerukahjustus

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

### *Maksakahjustus*

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

### *Rass*

CYP2C19 alleelide esinemissagedusest tulenev CYP2C19 keskmine ja puudulik metabolismis osalevate maksaensüümide mõjutamisest. Inimestel ei ole klopidogreeli raviannusega täheldatud mõju metabolismis osalevate maksaensüümide aktiivsusele. Väga suurte annuste korral teatati rotil ja paavianil ka klopidogreeli halvast seedetraktipoolsest talutavusest (gastrit, maoerosioonid ja/või oksendamine).

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Mittekliinilistes uuringutes rottidel ja paavianidel oli kõige sagedasemaks toimeks muutused maksas. Need ilmnesid selliste annuste kasutamisel, millega saavutati vähemalt 25 korda suuremad ekspositsioonid kui inimestel kasutatava kliinilise annusega 75 mg ööpäevas ja need tulenesid metabolismis osalevate maksaensüümide mõjutamisest. Inimestel ei ole klopidogreeli raviannusega täheldatud mõju metabolismis osalevate maksaensüümide aktiivsusele. Väga suurte annuste korral teatati rotil ja paavianil ka klopidogreeli halvast seedetraktipoolsest talutavusest (gastrit, maoerosioonid ja/või oksendamine).

Kantserogeenset toimet ei ilmnenud, kui klopidogreeli manustati hiirtele 78 nädala ja rottidele 104 nädala jooksul annustes kuni 77 mg/kg ööpäevas (millega saavutati vähemalt 25 korda suuremad ekspositsioonid kui inimestel, kes said raviannuse 75 mg ööpäevas).

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

Klopidogreelil puudus toime isaste ja emaste rottide fertiilsusele, samuti ei olnud see rottidele ega küülikutele teratogeenne. Lakteerivatele rottidele manustatuna põhjustas klopidogreel järglaste arengu kerge pidurdumise. Spetsiifilised farmakokineetilised uuringud radioaktiivselt märgistatud klopidogreeliga on näidanud, et esialgne ühend või selle metaboliidid erituvad piima. Järelikult ei saa välistada otsest (kerge toksilisus) ega kaudset (piima maitseomadused) toimet.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### *Tableti sisu*

Laktoosmonohüdraat  
Mikrokristalne tselluloos  
Hüdroksüpropüülselluloos (E463)  
Krospovidoon (tüüp A)  
Hüdrogeenitud riitsinusõli  
Naatriumlaurüülsulfaat

#### *Tableti kate*

Laktoosmonohüdraat  
Hüpromelloos (E464)  
Titaandioksiid (E171)  
Makrogool 4000  
Punane raudoksiid (E172)  
Kollane raudoksiid (E172)  
Indigokarmiin alumiiniumlakk (E132)

### **6.2 Sobimatus**



Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikusaeg**

24 kuud

HDPE pudeli keemiline ja füüsikaline stabiilsus kasutamisel on tõestatud:

- 30 tabletiga pudel: 30 päeva
- 100 tabletiga pudel: 100 päeva

Kõik järelejäänud tabletid tuleb selle perioodi lõppemisel hävitada.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Alumiinium-alumiinium kooritavad perforatsioonilised blisterid, alumiinium-alumiinium perforatsioonilised blisterid ja HDPE pudelid polüpropüleenist korgiga või lapsekindla polüpropüleenist korgiga ja silikageel-kuivatusainega.

- Kooritavad perforatsioonilised blisterid sisaldavad 14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 või 100x1 õhukese polümeerikattega tabletti.

- Perforatsioonilised blisterid sisaldavad 14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 või 100x1 õhukese polümeerikattega tabletti.

- Pudelid sisaldavad 30 või 100 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügi!

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäämateriaal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Teva Pharma B.V.  
Computerweg 10  
3542 DR Utrecht  
Holland

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/10/649/001-016

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

16.06.2011

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

<PP. kuu AAAA>

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 VASTUTAVAD TOOTJAD
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

Ravimil on müügiluba lõppenud

## A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD

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

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

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

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Holland

TEVA Santé SA  
Rue Bellocier  
89107 Sens  
Prantsusmaa

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

## B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

## C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusuanded**

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi perioodilisi ohutusuandeid kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punktis 7 sätestatud ja Euroopa ravimite veebiportaalis avaldatud liidu kontrollpäevade loetelu (EURD loetelu) nõuetega.

## D. RAVIMIPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Ei kohaldata.

Ravimil on müügiluba lõppenud

**III LISA**

**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

Ravimil on müügiluba lõppenud

**A. PAKENDI MÄRGISTUS**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Kooritavate blistrite KARP (14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 või 100x1 õhukese polümeerikattega tablett)

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Clopidogrel Teva Pharma B.V., 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Klopidogreel

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 75 mg klopidogreeli (vesinikbromiidina)

### 3. ABIAINED

Sisaldab ka laktoosi ja hüdrogeenitud riitsinusõli. Täiendava informatsiooni saamiseks vt infolehte.

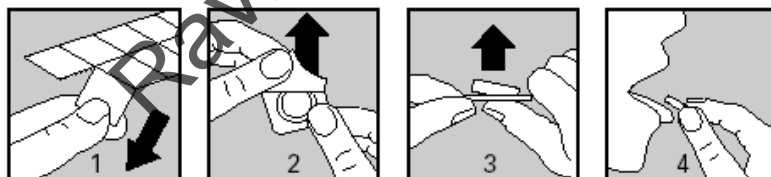
### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14x1 õhukese polümeerikattega tablett  
28x1 õhukese polümeerikattega tablett  
30x1 õhukese polümeerikattega tablett  
50x1 õhukese polümeerikattega tablett  
84x1 õhukese polümeerikattega tablett  
90x1 õhukese polümeerikattega tablett  
100x1 õhukese polümeerikattega tablett

### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.



1. Eraldage üks üksik blistriosake ülejäänud ribast, rebides õrnalt piki seda ümbritsevat perforeeritud joont.
2. Koorige ettevaatlikult ära kate.
3. Lükake tablett välja.
4. Pange tablett suhu ja neelake alla koos veega või muu vedelikuga.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

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

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

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA ADDRESS**

Teva Pharma B.V.  
Computerweg 10  
3542 DR Utrecht  
Holland

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/0/00/000/000

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim

**15. KASUTUSJUHEND**

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

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg



**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
BLISTER (14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 või 100x1 õhukese polümeerikattega tabletti)**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Clopidogrel Teva Pharma B.V., 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Klopidogreel

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Teva Pharma B.V.

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**4. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**5. MUU**

Ravimil on müügiluba lõppenud

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**Blistrite KARP (14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 või 100x1 õhukese polümeerikattega tablett)**

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Clopidogrel Teva Pharma B.V., 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Klopidogreel

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 75 mg klopidogreeli (vesinikbromiidina)

### 3. ABIAINED

Sisaldab ka laktoosi ja hüdrogeenitud riitsinusõli. Täiendava informatsiooni saamiseks vt infolehte.

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14x1 õhukese polümeerikattega tablett  
28x1 õhukese polümeerikattega tablett  
30x1 õhukese polümeerikattega tablett  
50x1 õhukese polümeerikattega tablett  
84x1 õhukese polümeerikattega tablett  
90x1 õhukese polümeerikattega tablett  
100x1 õhukese polümeerikattega tablett

### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

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. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

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

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Teva Pharma B.V.  
Computerweg 10  
3542 DR Utrecht  
Holland

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/0/00/000/000

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim

**15. KASUTUSJUHEND**

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

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg

Ravimilõhn müügiluba lõppenud

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
BLISTER (14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 või 100x1 õhukese polümeerikattega tablett)**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Clopidogrel Teva Pharma B.V., 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Klopidogreel

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Teva Pharma B.V.

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**4. PARTII NUMBER <ANNETUSE KOOD JA TOOTEKOOD>**

Partii nr:

**5. MUU**

Ravimil on müügiluba lõppenud

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**Pudelite KARP (30 või 100 õhukese polümeerikattega tabletti)**

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Clopidogrel Teva Pharma B.V., 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Klopidogreel

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 75 mg klopidogreeli (vesinikbromiidina)

### 3. ABIAINED

Sisaldab ka laktoosi ja hüdrogeenitud riitsinusõli. Täiendava informatsiooni saamiseks vt infolehte.

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 õhukese polümeerikattega tabletti  
100 õhukese polümeerikattega tabletti

### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

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:

30 tabletiga HDPE pudel:  
Hävitada 30 päeva pärast esmast avamist

100 tabletiga HDPE pudel:  
Hävitada 100 päeva pärast esmast avamist

### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

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

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Teva Pharma B.V.  
Computerweg 10  
3542 DR Utrecht  
Holland

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/0/00/000/000

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

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

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg

Ravimite müügiluba lõppenud

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**PUDELI SILT (30 või 100 õhukese polümeerikattega tabletti)**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Clopidogrel Teva Pharma B.V., 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Klopidogreel  
Suukaudne

**2. MANUSTAMISVIIS**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

30 tabletiga HDPE pudel:

Hävitada 30 päeva pärast esmast avamist

100 tabletiga HDPE pudel:

Hävitada 100 päeva pärast esmast avamist

**4. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

30 õhukese polümeerikattega tabletti

100 õhukese polümeerikattega tabletti

**6. MUU**

Ravimil on müügiluba lõppenud

**B. PAKENDI INFOLEHT**



## Pakendi infoleht: teave kasutajale

### **Clopidogrel Teva Pharma B.V., 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid** Klopidogreel

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

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

#### **Infolehe sisukord**

1. Mis ravim on Clopidogrel Teva Pharma B.V. ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Clopidogrel Teva Pharma B.V. võtmist
3. Kuidas Clopidogrel Teva Pharma B.V.'d võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Clopidogrel Teva Pharma B.V.'d säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### **1. Mis ravim on Clopidogrel Teva Pharma B.V. ja milleks seda kasutatakse**

Clopidogrel Teva Pharma B.V. sisaldab klopidogreeli ja kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse trombotsüütide agregatsiooni inhibiitoriteks. See toimib, takistades teatud osakeste (trombotsüütide) kokkukleepumist veres ja verehüüvete teket, mis võivad sulgeda verevoolu teie tähtsatesse kehaosadesse, sh süda ja aju.

Kui teil on arterite kõvastumine (ateroskleroos), on teil suurem risk verehüüvete tekkeks veresoontes. Clopidogrel Teva Pharma B.V. vähendab täiskasvanutel riski verehüüvete tekkeks, mis omakorda vähendab riski tõsiste seisundite nagu südameinfarkti ja insuldi tekkeks.

Clopidogrel Teva Pharma B.V. on teile välja kirjutatud, sest:

- teil on arterite kõvastumine ja teil on hiljuti olnud südameinfarkt, insult või teil on seisund, mida tuntakse perifeersetes arterite haiguse nime all (veresoonte haigus, välja arvatud aju ja südame veresooneid).
- te olete tundnud tõsist valu rindkeres, mida nimetatakse "ebastabiilne stenokardia" või "südamelihase infarkt" (südameatakk). Sellise seisundi raviks võidakse paigaldada umbunud või kitsenenud arterisse võrkтору taastamiseks vajalik verevool. Arst võib teile määrata veel atsetüülsalitsüülhapet (seda ravimit kasutatakse valuvaigisti, palavikualandajana ning verehüüvete vältimiseks).
- teie südamerütm on ebaregulaarne – seisund, mida nimetatakse südamekodade virvenduseks, – ja te ei saa võtta ravimeid, mida nimetatakse suukaudseteks antikoagulantideks (K-vitamiini antagonistid) – need hoiavad ära uute verehüüvete tekke ja takistavad olemasolevate hüüvete suurenemist. Teile peab olema öeldud, et selle seisundi korral on suukaudsed antikoagulandid tõhusamad kui atsetüülsalitsüülhape või kombineeritud ravi atsetüülsalitsüülhappe ja Clopidogrel Teva Pharma B.V.'ga. Teie arst peab olema teile määranud Clopidogrel Teva Pharma B.V.'d koos atsetüülsalitsüülhappega, kui te ei saa võtta suukaudseid antikoagulante ning teil ei ole suure verejooksu ohtu.

#### **2. Mida on vaja teada enne Clopidogrel Teva Pharma B.V. võtmist**

## Ärge võtke Clopidogrel Teva Pharma B.V.'d

- kui tolete klopidooreeli või selle ravimi mis tahes koostisosa de (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil on raske maksahaigus;
- kui teil on mõni muu seisund, mis praegu põhjustab verejooksu, nagu maohaavand või ajuverejooks.

Kui te arvate, et midagi nendest kehtib teie kohta või kui teil tekib mingeid kahtlusi, pidage enne Clopidogrel Teva Pharma B.V. võtmist nõu oma arstiga.

## Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Rääkige oma arstile enne kui hakkate võtma Clopidogrel Teva Pharma B.V.'d, kui:

- teil on suurenenud risk verejooksu tekkeks. Näiteks:
  - kui teil on hiljuti olnud tõsine vigastus
  - kui teil on hiljuti tehtud operatsioon või teil on tulemas operatsioon (sh hambakirurgia)
  - kui teil on mistahes verehaigus, mis muudab tõenäolisemaks sisemised (kehasisesed) verejooksud
  - kui teil on mistahes muu haigus, mis muudab tõenäolisemaks sisemised verejooksud (nt maohaavandid või silmasisesed haavad)
- kui teil on olnud verehüüve aju arteris (isheemiline insult) viimase seitsme päeva jooksul
- kui teil on maksa- või neeruhaigus
- kui teil on varasemalt esinenud allergia või reaktsioon teie haiguse raviks kasutatud mis tahes ravimi suhtes.

Clopidogrel Teva Pharma B.V. võtmise ajal:

- Te peate rääkima oma arstile, kui teile plaanitakse teha operatsiooni (sh hambaravis).
- Samuti peate te otsekohe rääkima oma arstile, kui teil tekib haigusseisund (tuntud kui trombootiline trombotsütopeeniline purpur), mille korral esinevad muutunud käitumine, peavalud, kooma, nägemishäired, krambid (hood), neerupuudulikkus, palavik, äärmine väsimus, nõrkus või mao, soolte või nahaalune verejooks (sh väikesed punased täpid või suured verevalumi alad) (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed”).
- Kui te lõikate sisse või vigastate ennast, võib verejooksu peatumine võtta tavalisest kauem aega. See on seotud teie ravimi toimega, kuna see takistab verehüüvete moodustumist. Väikeste sisselõigete või vigastuste korral, nt sisselõige habemeajamisel, ei ole tavaliselt muretsemiseks põhjust. Kui te siiski muretsete verejooksu pärast, peate te otsekohe võtma ühendust oma arstiga (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed”).
- Teie arst võib määrata vereanalüüse.

## Lapsed ja noorukid

Ärge andke seda ravimit lastele, kuna see ei toimi.

## Muud ravimid ja Clopidogrel Teva Pharma B.V.

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

Mõned teised ravimid võivad mõjutada Clopidogrel Teva Pharma B.V. toimet ja vastupidi.

Palun informeerige oma arsti kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mõnda järgmistest ravimitest:

- Suukaudseid antikoagulanthe (suukaudseid ravimeid, mida kasutatakse vere hüübimise peatamiseks) nagu varfariin. Nende kasutamine koos Clopidogrel Teva Pharma B.V.'ga ei ole soovitatav.
- Glükoproteiin IIb/IIIa inhibiitoreid (ravimeid, mida kasutatakse vere hüübimise peatamiseks). Nt abtsiksimaab, eptifibaan või tirofibaan.
- Heparini (ravimit, mida kasutatakse vere hüübimise peatamiseks).
- Ravimeid, mida kasutatakse verehüüvete lagundamiseks (nt alteplaas ja streptokinaas).
- Mittesteroidseid põletikuvastaseid ravimeid (kasutatakse liigete ja lihaste valulike põletikuliste seisundite raviks). Nt ibuprofeen, diklofenak ja meloksikaam.

- omeprasooli, esomeprasooli või tsimetidiini – ravimeid, millega ravitakse maoärritust.
- Flukonasooli, vorikonasooli, tsiprofloksatsiini või klooramfenikooli, ravimeid, mida kasutatakse bakteriaalse ja seeninfektsioonide raviks.
- Karbamasepiini või okskarbasepiini, ravimeid, mida kasutatakse epilepsia teatud vormide raviks.
- Tiklopidiini, teist trombotsüütide agregatsiooni vastast ravimit.
- Selektiivset serotoniini tagasihaarde inhibiitorit (sh, ei piirdu fluoksetiini ega fluvoksamiiniga), ravimid, mida tavaliselt kasutatakse depressiooni raviks,
- Moklobemiidi, ravim, mida kasutatakse depressiooni raviks.

Nende ravimite võtmine koos Clopidogrel Teva Pharma B.V.'ga võib põhjustada riski suurenemist verejooksude tekkeks.

Kui teil on olnud tõsine valu rindkeres (ebastabiilne stenokardia või südameatakk), võib arst teile määrata klopidogreeli koos atsetüülsalitsüülhappega, ainega, mida kasutatakse valu vaigistamiseks ja palaviku alandamiseks. 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 Teva Pharma B.V. koos toidu ja joogiga**

Te võite võtta Clopidogrel Teva Pharma B.V.'d koos toiduga või ilma.

### **Rasedus ja imetamine**

Seda ravimit ei ole soovitatav kasutada 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 te rasestute Clopidogrel Teva Pharma B.V. võtmise ajal, pidage otsekohe nõu oma 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 Teva Pharma B.V. ei mõjuta tõenäoliselt teie autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet.

### **Clopidogrel Teva Pharma B.V. sisaldab laktoosi**

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

### **Clopidogrel Teva Pharma B.V. sisaldab hüdrogeenitud riitsinusõli**

See võib tekitada maoärritusnähte ja kõhulahtisust.

## **3. Kuidas Clopidogrel Teva Pharma B.V.'d võtta**

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

Tavaline annus on üks 75 mg tablett ööpäevas, mis tuleb alla neelata koos veega või muu vedelikuga. Te peate võtma oma ravimit regulaarselt iga päev samal ajal. Te võite seda võtta koos toiduga või ilma.

Kui te olete tundnud tõsist valu rindkeres (ebastabiilne stenokardia või südameatakk), võib teie arst määrata teile ravi alustamiseks 300 mg Clopidogrel Teva Pharma B.V.'d ühekorraga ravi alustamiseks. Seejärel on soovitatav annus üks 75 mg tablett Clopidogrel Teva Pharma B.V.'d ööpäevas.

Te peate jätkama Clopidogrel Teva Pharma B.V. võtmist nii kaua, kui teie arst on teil soovitanud seda võtta.

#### **Kui te võtate Clopidogrel Teva Pharma B.V.'d rohkem kui ette nähtud**

Kui teie (või keegi teine) neelate korraga palju tablette või kui te oletate, et laps on neelanud mõne tableti, võtke otsekohe ühendust lähima haigla erakorralise meditsiini osakonnaga või oma arstiga. Üleannustamine põhjustab tõenäoliselt suurenenud riski verejooksu tekkeks. Palun võtke see infoleht, kõik allesjäänud tabletid ja konteiner endaga haiglasse või arsti juurde kaasa, et nad teaksid, milliseid tablette on võetud.

#### **Kui te unustate Clopidogrel Teva Pharma B.V.'d võtta**

Kui te unustate Clopidogrel Teva Pharma B.V. annuse võtmata, kuid see meenub teile 12 tunni jooksul pärast vahelejäänud annust, võtke oma tablett otsekohe ja seejärel võtke järgmine tablett tavalisel ajal.

Kui te unustate Clopidogrel Teva Pharma B.V. annuse võtmata, kuid see ei meenu teile 12 tunni jooksul pärast vahelejäänud annust, jätke vahelejäänud annus võtmata ja võtke järgmine tablett tavalisel ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui tablett jäi eelmisel korral võtmata.

#### **Kui te lõpetate Clopidogrel Teva Pharma B.V. võtmise**

Ärge lõpetage Clopidogrel Teva Pharma B.V. võtmist ilma oma arstiga kõigepealt konsulteerimata.

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.

Mõned kõrvaltoimed võivad olla tõsised. Kui teil esineb mõni järgmistest sümptomitest, pöörduge otsekohe oma arsti poole:

- palavik, infektsiooni nähud (nt kurguvalu), kahvatu nahk või äärmine väsimus. Need võivad olla tingitud mõnede vererakkude taseme vähenemisest;
- muutunud käitumine, peavalud, kooma, nägemishäired, krampid (hood), neerupuudulikkus, palavik, äärmine väsimus, nõrkus või mao, soolte või nahaalune verejooks (sh väikesed punased täpid või laialdased verevalumi alad). See võib näidata, et teil on tõsine seisund, mida nimetatakse trombootiliseks trombotsütopeeniliseks purpuriks (harvaesinev verehüübimissüsteemi häire, mis põhjustab teie organismis paljude verehüüvete teket);
- maksaprobleemide sümptomid nagu naha ja silmavalgete muutumine kollaseks (kollatõbi), millelega võib, aga ei pruugi kaasneda nahaalune veritsus, mis väljendub nahaaluste väikeste punaste täppidena, ja/või segasus (vt lõik 2 „Hoiatused ja ettevaatusabinõud”);
- turse suus või nahakahjustused nagu lööbed, sügelus ja villide teke nahal. Need võivad olla allergilise reaktsiooni nähud.

#### Verejooks

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimeks (esineb 1...10 patsiendil 100-st) klopidogreeli sisaldavate ravimite kasutamisel on verejooks. Veritsus võib esineda mao- või soolte verejooksuna, verevalumina, hematoomina (ebatavaline verejooks või nahaalune verevalum), ninaverejooksuna või verena uriinis. Vähestel juhtudel on teatatud ka silmasisesest, koljusisesest, kõhuõõnesisesest, kopsude või liigeste verejooksudest.

Kui te lõikate sisse või vigastate ennast, võib verejooksu peatumine võtta tavalisest veidi kauem aega. See on seotud viisiga, kuidas teie ravimi toimib. Väikeste sisselõigete või vigastuste korral (nt sisselõige habemeajamisel) ei pea te muretsema. Kui teil on siiski mingeid kahtlusi, verejooks muutub tõsiseks või teil esineb ootamatu verejooks ebatavalisest kehaosast, pöörduge otsekohe oma arsti poole (vt lõik 2 „Hoiatused ja ettevaatusabinõud”).

Teatatud on järgmistest kõrvaltoimetest.

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

- verevalumid, hematoom (ebatavaline nahaalune verejooks), ninaverejooks, mao või soolte verejooks, suurenenud veritsemine torkehaavast
- kõhulahtisus, kõhuvalu, seedehäire või kõrvetised

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

- peavalu ja pearinglus
- pikenenud veritsemine, koljusisene verejooks, silmasisene verejooks, veri uriinis ja/või purpur (punased täpid nahal, mille põhjuseks on nahaalune veritsemine)
- lööbed, sügelus, ebanormaalne puutetundlikkus
- haavandid maos ja peensooles, iiveldus, oksendamine, kõhukinnisus, kõhupuhitus (gaasid) ja maopõletik, mis põhjustab iiveldust, söögiisu kaotust ja ebamugavustunnet söömise järel
- vereliistakute hulga vähenemine, mille tõttu tekivad kergemini verejooksud või verevalumid
- verehüübed, sealhulgas vere valgeliblede arvu vähenemine, mis muudab infektsioonid tõenäolisemaks.

Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st):

- teatud vere valgeliblede taseme langus, mis suurendab riski infektsiooni tekkeks (neutropeenia)
- peapööritus (pearinglus koos pöörlemistundega)
- verejooks kõhuõõnde

Väga harva esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 10 000-st):

- tõsine seisund, mida nimetatakse trombootiliseks trombotsütopeeniliseks purpuriks (harv verehüübimissüsteemi häire, mis põhjustab paljude verehüüvete teket kogu kehas). Sümptomite hulka võivad kuuluda muutunud käitumine, peavalud, kooma, nägemishäired, krampid (hood), neerupuudulikkus, palavik, äärmine väsimus, nõrkus või mao, soolte või nahaalune verejooks (sh väikesed punased täpid või laialdased verevalumi alad)
- teatud vererakkude hulga oluline vähenemine, mis viib verejooksu või verevalumi, suurenenud infektsioonideohtu, kahvatu naha ja äärmise väsimuseni
- generaliseerunud allergilised reaktsioonid (nt üldine kuumatunne ootamatu üldise ebamugavustundega kuni minestamiseni), hingamisraskused, turse või põletik suus, nahaallergia, villid nahal
- segasus või hallutsinatsioonid
- maitsetundlikkuse häired
- suulimaskesta valulikkus (stomatiit)
- veresoonte põletik, vererõhu langus
- naha ja silmavalgete muutumine kollaseks (kollasus)
- verejooks kopsus, kõris, maos või sooltes, kõhuõõnes või liigestes
- verejooks operatsioonihaavast või muud tõsised verejooksud
- tugev kõhuvalu koos seljavaluga või ilma, valu liigestes ja lihastes
- kõhulahtisus
- palavik
- teatud ainete taseme muutused veres või uriinis. See võib olla määratav vere- või uriinianalüüsides.

### 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 Teva Pharma B.V.'d säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

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

*30 tabletiga HDPE pudelid:*

Hävitada kõik alles jäänud tabletid 30 päeva pärast pudeli esmast avamist.

*100 tabletiga HDPE pudelid:*

Hävitada kõik alles jäänud tabletid 100 päeva pärast pudeli esmast avamist.

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

## 6. Pakendi sisu ja muu teave

### Mida Clopidogrel Teva Pharma B.V. sisaldab

- Toimeaine on klopidogreel. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 75 mg klopidogreeli (vesinikbromiidina).
- Teised abiained tableti sisus on (vt lõik 2, „Clopidogrel Teva Pharma B.V. sisaldab laktoosi“ ja „Clopidogrel Teva Pharma B.V. sisaldab hüdrogeenitud riitsinusõli“) laktoosmonohüdraat, mikrokristalne tselluloos, hüdroksüpropüültselluloos (E463), krospovidoon (tüüp A), hüdrogeenitud riitsinusõli ja naatriumlaurüülsulfaat ning tableti kattes laktoosmonohüdraat, hüpromelloos (E464), itaandroksiid (E171), makrogool 4000, punane raudoksiid (E172), kollane raudoksiid (E172), indigokarmiin alumiiniumlakk (E132).

### Kuidas Clopidogrel Teva Pharma B.V. välja näeb ja pakendi sisu

- Õhukese polümeerikattega tabletid on heleroosad kuni roosad õhukese polümeerikattega kapslikujulised tabletid. Tableti ühele küljele on sisse pressitud „C75“. Tableti teine külg on sile.
- Clopidogrel Teva Pharma B.V. on saadaval kooritavates perforeeritud alumiinium/alumiinium blistrites, milles on 14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 või 100x1 tablett, perforeeritud alumiinium/alumiinium blistrites, milles on 14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 või 100x1 tablett või polüpropüleenist korgiga või lapsekindla polüpropüleenist korgiga ja silikageel-kuivatusainega HDPE pudelites, milles on 30 või 100 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

- Palun pange tähele, et kooritavate blistrite karbil on antud juhised, kuidas tabletti blisterribast eemaldada.

### Müügiloa hoidja ja tootja

Müügiloa hoidja:

Teva Pharma B.V.  
Computerweg 10  
3542 DR Utrecht  
Holland

Tootjad:

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

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

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5,  
2031 GA Haarlem,  
Holland

TEVA Santé SA,  
Rue Bellocier,  
89107 Sens,  
Prantsusmaa

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

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

ratiopharm GmbH  
Allemagne/Deutschland  
Tél/Tel: +49 731 402 02

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

L-Irlanda  
Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +353 51 321740

**Deutschland**

ratiopharm GmbH  
Tel: +49 731 402 02

**Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 (0) 800 0228400

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Teva Santé  
Tél: +(33) 1 55 91 7800

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +353 (0) 51 321 740

**Ísland**

Finnland  
ratiopharm Oy  
Sími: +358 20 180 5900

**Italia**

Teva Italia S.r.l.  
Tel: +(39) 028917981

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66 77 55 90

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 1 97007-0

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

Teva Pharmaceuticals S.R.L  
Tel: +4021 230 65 24

**Slovenská republika**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

ratiopharm Oy  
Puh/Tel: +358 20 180 5900

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +(46) 42 12 11 00

**United Kingdom**

Teva UK Limited  
Tel: +44 (0) 1977 628500

**Infoleht on viimati uuendatud <kuu AAAA>**

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