

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Klopidogreel/Atsetüülsalitsüülhape Zentiva 75 mg/75 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Klopidogreel/Atsetüülsalitsüülhape Zentiva 75 mg/100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Klopidogreel/Atsetüülsalitsüülhape Zentiva 75 mg/75 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Üks tablett sisaldab 75 mg klopidogreeli (vesiniksulfaadina) ja 75 mg atsetüülsalitsüülhapet (ASH).

Teadaolevat toimet omavad abiained:

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 7 mg laktoosi ja 3,3 mg hüdrogeenitud riitsinusõli.

Klopidogreel/Atsetüülsalitsüülhape Zentiva 75 mg/100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Üks tablett sisaldab 75 mg klopidogreeli (vesiniksulfaadina) ja 100 mg atsetüülsalitsüülhapet (ASH).

Teadaolevat toimet omavad abiained:

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 8 mg laktoosi ja 3,3 mg hüdrogeenitud riitsinusõli.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Klopidogreel/Atsetüülsalitsüülhape Zentiva 75 mg/75 mg õhukese polümeerikattega tablett
Kollane, ovaalne, pisut kaksikkumer, sissepressitud kirjaga „C75” ühel küljel ja „A75” teisel küljel.

Klopidogreel/Atsetüülsalitsüülhape Zentiva 75 mg/100 mg õhukese polümeerikattega tablett
Helerooa, ovaalne, pisut kaksikkumer, sissepressitud kirjaga „C75” ühel küljel ja „A100” teisel küljel.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Klopidogreel/Atsetüülsalitsüülhape Zentiva on näidustatud aterotrombootiliste juhtumite sekundaarseks preventsooniks täiskasvanud patsientidel, kes juba võtavad nii klopidogreeli kui atsetüülsalitsüülhapet (ASH). Klopidogreel/Atsetüülsalitsüülhape Zentiva on fikseeritud annusega kombinatsioonravim ravi jätkamiseks:

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

Täiendav informatsioon vt lõik 5.1.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud ja eakad

Klopidogreel/Atsetüülsalitsüülhape Zentiva 75 mg/75 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Klopidogreel/Atsetüülsalitsüülhape Zentiva't tuleb manustada ühekordse ööpäevase annusena 75 mg/75 mg.

Klopidogreel/Atsetüülsalitsüülhape Zentiva 75 mg/100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Klopidogreel/Atsetüülsalitsüülhape Zentiva't tuleb manustada ühekordse ööpäevase annusena 75 mg/100 mg.

Klopidogreel/Atsetüülsalitsüülhape Zentiva fikseeritud annusega kombinatsiooni kasutatakse pärast ravi alustamist eraldi manustatavate klopidogreeli ja ASH-ga ning see asendab klopidogreeli ja ASH eraldi manustatavaid ravimeid.

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

Kui annus jääb vahele:

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

Lapsed

Lastel ja alla 18 aasta vanustel noorukitel puuduvad andmed Klopidogreel/Atsetüülsalitsüülhape Zentiva ohutuse ja efektiivsuse kohta. Klopidogreel/Atsetüülsalitsüülhape Zentiva't ei soovitata selles populatsioonis.

Neerukahjustus

Klopidogreel/Atsetüülsalitsüülhape Zentiva't ei tohi kasutada raske neerukahjustusega patsientidel (vt lõik 4.3).

Kerge ja mõõduka neerukahjustusega patsientide ravikogemus on piiratud (vt lõik 4.4). Seetõttu peab nendel patsientidel kasutama Klopidogreel/Atsetüülsalitsüülhape Zentiva't ettevaatlikult.

Maksakahjustus

Klopidogreel/Atsetüülsalitsüülhape Zentiva't ei tohi kasutada raske maksakahjustusega patsientidel (vt lõik 4.3). Ravikogemus on piiratud mõõduka maksahaigusega patsientidel, kellel võib olla veritsuskalduvus (vt lõik 4.4). Seetõttu peab nendel patsientidel kasutama Klopidogreel/Atsetüülsalitsüülhape Zentiva't ettevaatlikult.

Manustamisviis

Suukaudne.

Manustada võib koos toiduga või ilma.

4.3 Vastunäidustused

Ravimi kummagi toimeaine tõttu on Klopidoogreel/Atsetüülsalitsüülhappe Zentiva vastunäidustatud järgnevatel juhtudel:

- Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mistahes abiainetes suhtes.
- Raske maksakahjustus.
- Aktiivne patoloogiline verejooks, nt peptilisest haavandist või koljusisene verejooks.

ASH sisalduse tõttu on selle kasutamine lisaks vastunäidustatud:

- Ülitundlikkuse korral mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVA) vastu ning astmat, riniiti ja ninapolüüpe hõlmava sündroomi korral. Olemasoleva mastotsütoosiga patsientidel, kellel atsetüülsalitsüülhappe kasutamine võib põhjustada raskekujulisi ülitundlikkusreaktsioone (sh vereringe šokk õhetuse, hüpotensiooni, tahhükardia ja oksendamisega).
- Raske neerukahjustuse korral (kreatiniini kliirens <30 ml/min).
- Raseduse kolmandal trimestril (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Verejooks ja hematoloogilised häired

Veritsusohu ja hematoloogiliste kõrvaltoimete riski tõttu tuleb vererakkude arvu määrata ja/või kõiki muid vajalikke analüüse kaaluda otsekohe, kui ravi ajal ilmnevad mingidki veritsusele viitavad kliinilised sümptomid (vt lõik 4.8). Kahte trombotsüütide agregatsiooni pärssivat ainet sisaldava Klopidoogreel/Atsetüülsalitsüülhappe Zentiva manustamisel tuleb olla ettevaatlik patsientide puhul, kellel on suurenenud veritsusohu trauma, operatsiooni või muude patoloogiliste seisundite tõttu, ja patsientide puhul, keda ravitakse ASH, hepariini, glükoproteiin IIb/IIIa inhibiitorite või mittesteroidsete põletikuvastaste ainetega (MSPVA), k.a Cox-2 inhibiitorid, selektiivsete serotoniini tagasihaarde inhibiitoritega (SSRI) või teiste ravimitega, millega seondub veritsusohu, nt pentoksüfülliin (vt lõik 4.5). Kõiki verejooksule viitavaid sümptomeid patsientidel tuleb väga hoolikalt jälgida, kaasa arvatud varjatud verejooksud, eriti esimeste ravinädalate jooksul ja/või pärast invasiivset kardiaalset protseduuri või kirurgiat. Klopidoogreel/Atsetüülsalitsüülhappe Zentiva samaaegset kasutamist suukaudsete antikoagulantidega ei soovitata, sest see võib suurendada veritsuse intensiivsust (vt lõik 4.5).

Patsiendid peavad teavitama arsti ja hambaarsti sellest, et nad võtavad Klopidoogreel/Atsetüülsalitsüülhappe Zentiva't enne mistahes planeeritud kirurgilist vahelesegamist ning enne mistahes uue ravimi võtmist. Kirurgilise valikravi planeerimisel tuleb üle vaadata trombotsüütide agregatsioonivastase kaksikravi vajadus ja kaaluda ühe toimeainega ravimi kasutamist. Kui patsiendid peavad ajutiselt katkestama trombotsüütide agregatsioonivastase ravi, tuleb Klopidoogreel/Atsetüülsalitsüülhappe Zentiva manustamine lõpetada 7 päeva enne kirurgiat.

Klopidoogreel/Atsetüülsalitsüülhappe Zentiva pikendab veritsusaega ja seda tuleb kasutada ettevaatlikult patsientidel, kellel on veritsusele kalduvad kahjustused (eriti seedetrakti- ja silmasisesed).

Patsiente tuleb samuti teavitada, et verejooksu peatamine võtab tavalisest enam aega Klopidoogreel/Atsetüülsalitsüülhappe Zentiva võtmise ajal ning vajadusest informeerida arsti mistahes ebatavalisest (koht või kestus) verejooksust.

Trombootiline trombotsütopeeniline purpur (TTP)

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

Omandatud hemofiilia

Klopidoogreeli kasutamise järgselt on teatatud omandatud hemofiiliast. Aktiveeritud osalise tromboplastiini aja (ingl *activated Partial Thromboplastin Time* - aPTT) tõendatud pikenemise üksikjuhtudel kas koos veritsemisega või ilma tuleb kaaluda omandatud hemofiiliat. Omandatud

hemofiilia kinnitatud diagnoosiga patsientide ravi peavad korraldama ja neid ravima erialaspetsialistid ning ravi klopidoogreeliga tuleb lõpetada.

Hiljutine transitoorne isheemiahoog või insult

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

Tsütokroom P4502C19 (CYP2C19)

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

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

CYP2C8 substraadid

Patsientide samaaegsel ravil klopidoogreeli ja CYP2C8 substraadiks olevate ravimitega peab olema ettevaatlik (vt lõik 4.5).

Ristreaktiivne allergia tienopüridiiniidega

Patsientidel tuleb uurida varasemat ülitundlikkust tienopüridiiniide (nt klopidoogreel, tiklopidiin, prasugreel) suhtes, kuna on teatatud tienopüridiiniide ristreaktiivsest allergiast (vt lõik 4.8). Tienopüridiiniidid võivad tekitada kergeid kuni raskeid allergilisi reaktsioone nagu lööve, angioödeem või hematoloogilisi ristreaktsioone nagu trombotsütopeeniat ja neutropeeniat. Patsientidel, kellel on varasemalt esinenud allergilisi reaktsioone ja/või hematoloogilisi reaktsioone ühe tienopüridiini suhtes, võib olla suurenenud risk sama või muu reaktsiooni tekkeks teiste tienopüridiiniide suhtes. Patsiente, kellel on varasemalt esinenud ülitundlikkust tienopüridiiniide suhtes, on soovitatav hoolikalt jälgida ülitundlikkuse suhtes.

ASH tõttu peab olema ettevaatlik

- Varasema astma või allergilise häirega patsiendid, sest neil on suurem risk ülitundlikkusreaktsioonide tekkeks;
- Podagra patsiendid, sest ASH väiksed annused suurendavad uraaside kontsentratsiooni;
- Lastel vanuses kuni 18 aastat on võimalik seos ASH ja Reye sündroomi tekke vahel. Reye sündroom on väga harva esinev haigus, mis võib lõppeda surmaga.
- Glükoos-6-fosfaatdehüdrogenaasi puudulikkusega patsientidele peab seda ravimit manustama hoolika arstliku järelvalve all hemolüüsiohu tõttu (vt lõik 4.8).
- Alkoholi tarbimine ravi ajal ASH-ga võib suurendada seedetrakti kahjustuse riski. Patsiente peab nõustama seedetrakti kahjustuse riski ja veritsusriski suhtes, mis kaasneb alkoholi kroonilise rohke tarbimisega ravi ajal klopidoogreeli ja ASH-ga. (vt lõik 4.5).

Seedetrakt

Klopidoogreel/Atsetüülsalitsüülhappe Zentiva't tuleb kasutada ettevaatlikult patsientidel, kellel on varasemalt olnud peptiline haavand, gastroduodenaalne verejooks või seedetrakti ülaosa vähesed sümptomid, mille põhjuseks võib olla maohaavand, mis võib viia maoverejooksuni. Võivad tekkida seedetrakti kõrvaltoimed, k.a maovalu, kõrvetised, iiveldus, oksendamine ja gastrointestinaalne verejooks. Seedetrakti ülaosa vähenenud sümptomaatika, nt düspepsia on sage ja võib ilmneda millal iganes ravi ajal. Arstid peavad säilitama valvsuse seedetrakti haavandi ja verejooksu ilmingute suhtes isegi seedetrakti sümptomite puudumisel. Patsiente tuleb teavitada seedetrakti kõrvaltoimete ilmingutest ja sümptomitest ning sellest, mida teha, kui need tekivad. (Vt lõik 4.8).

Patsientidel, kes saavad samaaegset ravi nikorandiili ja mittesteroidsete põletikuvastaste ravimitega, k.a atsetüülsalitsüülhape ja lüsiin-atsetüülsalitsüülhape, on raskete tüsistuste, nt seedetrakti haavandumise, mulgustumise ja verejooksu, risk suurem (vt lõik 4.5).

Abiained

Klopidogreel/Atsetüülsalitsüülhape Zentiva sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, laktaasipuudulikkuse või glükoosi-galaktoosi imendumishäirega patsiendid ei tohi seda ravimit võtta.

See ravim sisaldab hüdrogeenitud riitsinusõli, mis võib põhjustada maoärritust ja kõhulahtisust.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ravimid, millega seondub veritsusohu. Toimete võimaliku liitumise tõttu on veritsusohu suurem. Manustades samaaegselt ravimeid, mis on seotud veritsusohuga, peab olema ettevaatlik (vt lõik 4.4).

Suukaudsed antikoagulandid

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

Glükoproteiin IIb/IIIa inhibiitorid

Klopidogreel/Atsetüülsalitsüülhape Zentiva manustamisel tuleb olla ettevaatlik patsientide puhul keda samaaegselt ravitakse glükoproteiin IIb/IIIa inhibiitoritega (vt. lõik 4.4).

Hepariin

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

Trombolüütikumid

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

MSPVA

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

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

Metamisool

Samaaegselt manustatud metamisool võib vähendada ASH toimet trombotsüütide agregatsioonile. Seetõttu tuleb seda kombinatsiooni kasutada ettevaatusega patsientidel, kes võtavad väikeses annuses ASH-d südame kaitseks.

SSRI

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

Muu samaaegne ravi klopidoogreeliga

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

Ravimite hulka, mis on CYP2C19 tugevad või mõõdukad inhibiitorid, kuuluvad nt omeprasool ja esomeprasool, fluvoksamiin, fluoksetiin, moklobemiid, vorikonasool, flukonasool, tiklopidiin, karbamasepiin ja efavirens.

Prootonpumba inhibiitorid (PPI)

Omeprasool, manustatuna annuses 80 mg üks kord ööpäevas klopidoogreeliga samal ajal või 12-tunnise vahetega, 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 selle kohta, et teised ravimid, mis vähendavad maohappe produktsiooni, nt H2 blokaatorid või antatsiidid mõjutaksid klopidoogreeli trombotsüütide agregatsioonivastast aktiivsust.

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. Fenobarbitaali ega östrogeenide samaaegne manustamine ei mõjutanud oluliselt 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 fenütoiini ja tolbutamiidi võib klopidoogreeliga ohutult koos manustada.

Ravimid, mis on CYP2C8 substraadiks. Tervetel vabatahtlikel on tõendatud, et klopidoogreel suurendab repagliniidi süsteemset saadavust. *In vitro* uuringud on näidanud, et repagliniidi süsteemse saadavuse suurenemine on tingitud CYP2C8 pärssimisest klopidoogreeli glükluroniidmetaboliidi poolt.

Kontsentratsiooni tõusu ohu tõttu vereplasmas peab samaaegsel ravil klopidoogreeli ja CYP2C8 substraadiks olevate ravimitega (nt repagliniid, paklitakseel) olema ettevaatlik (vt lõik 4.4).

Muu samaaegne ravi ASH-ga

Kirjeldataud on koostoimeid järgnevate ravimitega:

Kusihappe eritumist soodustavad ained (bensbromaroon, probenetsiid, sulfiinpüraasoon): vajalik on ettevaatus, sest ASH võib pärssida kusihappe eritumist soodustava aine toimet konkureeriva eliminatsiooni tõttu kusihappega.

Metotreksaat

ASH sisalduse tõttu peab metotreksaadi annuseid üle 20 mg/nädalas kasutama koos Klopidoogreel/Atsetüülsalitsüülhappe Zentiva'ga ettevaatlikult, sest see võib pärssida metotreksaadi eemaldamist neerude kaudu, mis võib viia luuüdi toksilisuse tekkeni.

Tenofoviir

Tenofoviirdisoproksiilfumaraadi ja MSPVA-de samaaegne manustamine võib suurendada neerupuudulikkuse ohtu.

Valproehape

Salitsülaatide ja valproehappe samaaegsel manustamisel võib väheneda valproehappe seondumine valkudega ja pidurduda valproehappe metabolism, mille tulemusel suurenevad valproehappe üldine ja vaba fraktsiooni sisaldus seerumis.

Tuulerõugevaktsiin

Ajavahemikus 6 nädalat pärast tuulerõugete vastast vaktsineerimist ei soovitata salitsülaate patsientidele manustada. On olnud Reye sündroomi juhtumeid pärast salitsülaatide manustamist tuulerõugete ajal (vt lõik 4.4).

Atsetasolamiid

Salitsülaatide ja atsetasolamiidi koosmanustamisel on soovitatav olla ettevaatlik, sest on suurem oht metaboolse atsidoosi tekkeks.

Nikorandiil

Patsientidel, kes saavad samaaegset ravi nikorandiili ja mittesteroidsete põletikuvastaste ravimitega, k.a atsetüülsalitsüülhappe ja lüsiin-atsetüülsalitsüülhappe, on raskete tüsistuste, nt seedetrakti haavandumise, mulgustumise ja verejooksu, risk suurem (vt lõik 4.4).

Teised koostoimed ASH-ga

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

Alkohol

Alkoholi tarbimine ravi ajal ASH-ga võib suurendada seedetrakti kahjustuse riski. Patsiente peab nõustama seedetrakti kahjustuse riski ja veritsusriski suhtes, mis kaasneb alkoholi kroonilise rohke tarbimisega ravi ajal klopidoogreeli ja ASH-ga (vt lõik 4.4).

Muud koostoimed klopidoogreeli ja ASH-ga

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

Lisaks ülalkirjeldatud spetsiifilistele koostoimetele ei ole Klopidooreel/Atsetüülsalitsüülhappe Zentiva ja mõnede teiste aterotrombootiliste haigustega patsientidele tavapäraselt manustatavate ravimite koostoimeid uuritud.

Sarnaselt teiste suukaudsete P2Y₁₂ inhibiitoritega võib opioidagonistide samaaegne manustamine aeglustada ja vähendada klopidooreeli imendumist eeldatavasti mao tühjenemise aeglustumise tõttu. Selle kliiniline tähtsus ei ole teada. Kaaluge parenteraalse tromboosivastase ravimi kasutamist ägeda koronaarsündroomiga patsientidel, kes saavad samaaegset ravi morfiini või teiste opioidagonistidega.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Klopidooreel/Atsetüülsalitsüülhappe Zentiva kasutamise kohta raseduse ajal puuduvad kliinilised andmed. Klopidooreel/Atsetüülsalitsüülhappe Zentiva't ei tohi kasutada raseduse esimese kahe trimestri ajal, välja arvatud juhul, kui naise kliiniline seisund nõuab ravi klopidooreel/ASH-ga.

ASH tõttu on Klopidooreel/Atsetüülsalitsüülhappe Zentiva vastunäidustatud raseduse kolmanda trimestri ajal.

Klopidooreel:

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

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

ASH:

Väikesed annused (kuni 100 mg/ööpäev).

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

Annused 100...500 mg/ööpäev:

Kliiniline kogemus annuste kohta üle 100 mg/ööpäev kuni 500 mg/ööpäev on piiratud. Seetõttu kehtivad selle annusvahemiku kohta alljärgnevad soovitusel annuste kohta 500 mg/ööpäev ja üle selle.

Annused 500 mg/ööpäev ja üle selle:

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

Alates raseduse kuuendast kuust võivad kõik prostaglandiinide sünteesi inhibiitorid põhjustada:

- lootel
 - kardiopulmonaarset toksilisust (koos *ductus arteriosus*'e enneaegse sulgumise ja pulmonaalse hüpertensiooniga),
 - neerude düsfunktsiooni, mis võib progresseeruda neerupuudulikkuseks koos oligohüdramnioosiga
- emal ja vastsündinul, raseduse lõpus

- veritsusaja võimalikku pikenemist, agregatsioonivastast toimet, mis võib avalduda isegi väga väikeste annuste korral,
- emaka kontraktsioonide pärssimist, mistõttu sünnitus hilineb või pikeneb.

Imetamine

Ei ole teada, kas klopidoogreel eritub inimese rinnapiima. Loomkatsed on näidanud, et klopidoogreel eritub rinnapiima. Teadaolevalt eritub ASH inimese rinnapiima. Ravi ajaks Klopidoogreel/Atsetüülsalitsüülhappe Zentiva'ga tuleb imetamine katkestada.

Fertiilsus

Fertiilsusandmed Klopidoogreel/Atsetüülsalitsüülhappe Zentiva kohta puuduvad. Klopidoogreel ei kahjustanud fertiilsust loomkatsetes. Ei ole teada kas Klopidoogreel/Atsetüülsalitsüülhappe Zentiva's sisalduv ASH annus kahjustab fertiilsust.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Klopidoogreel/Atsetüülsalitsüülhappe Zentiva ei oma või omab ebaolulist toimet autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

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

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

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

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

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

COMMIT uuringus oli mittetseerebraalsete ja tseerebraalsete suurte verejooksude üldine esinemissagedus madal ning samaväärne mõlemas grupis.

Kõrvaltoimete tabel

Alljärgnevas tabelis on esitatud kõrvaltoimed kliinilistest uuringutest ja kõrvaltoime teatistest klopidoogreeli monoterapiast, ASH monoterapiast või klopidoogreeli ja ASH kombinatsioonravi kohta. Nende esinemissagedus on defineeritud järgmiselt: sage (>1/100 kuni <1/10); aeg-ajalt (> 1/1000 kuni <1/100); harv (>1/10000 kuni <1/1000); väga harv (<1/10000) või 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), luuüdi kahjustus*, aplastiline aneemia, pantsütopeenia, bitsütopeenia*, agranulotsütoos, raske trombotsütopeenia, omandatud A hemofiilia, granulotsütopeenia, aneemia, hemolüütiline aneemia glükoos-6-fosfaatdehüdrogenaasi puudulikkusega* patsientidel (vt lõik 4.4)
Südame häired				Kounis'e sündroom (vasospastiline allergiline stenokardia/allergiline müokardiinfarkt) osana ülitundlikkusreaktsioonist atsetüülsalitsüülhappele* või klopidoogreelile**.
Immuunsüsteemi häired				Anafülaktiline sokk*, seerumtõbi, anafülaktoidsed reaktsioonid, ravimi ristreaktiivne ülitundlikkus tienopüridiini vahel (nt tiklopidiin, prasugreel; vt lõik 4.4)*, allergiliste sümptomite ja toiduallergia süvenemine*, autoimmuunne insuliinisündroom, mis võib põhjustada rasket hüpoglükeemiat, eriti HLA DRA4 alamtüübiga patsientidel (sagedasem Jaapani populatsioonis)
Ainevahetus- ja toitumishäired				Hüpoglükeemia*, podagra* (vt lõik 4.4)
Psühhiaatrilised häired				Hallutsinatsioonid, segasus
Närvisüsteemi häired		Intrakraniaalne verejooks (mõnel juhul lõppes surmaga, eriti eakatel), peavalu, paresteesia, peapööritus		Maitsehäired, maitsetundetus

Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv, teadmata*
Silma kahjustused		Veritsus silmast (konjunktivaalne, silma, reetina)		
Kõrva ja labürindi kahjustused			Vertiigo	Kuulmise kadu* või tinnitus*
Vaskulaarsed häired	Hematoom			Tõsine hemorraagia, operatsioonihaava veritsus, vaskuliit (sh Henoch-Schönlein'i purpur*), hüpotensioon
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Epistaksis			Veritsus hingamisteedes (hemoptüüs, kopsuverejooks), bronhospasm, interstitsiaalne pneumoniit, eosinofiilne pneumoonia, mittekardiogeenne kopsuturse korduval kasutamisel ja atsetüülsalitsüülhappest tingitud ülitundlikkusreaktsiooni taustal*

Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv, teadmata*
Seedetrakti häired	Seedetrakti verejooks, diarröa, kõhuvalu, düspepsia	Maohaavand ja duodenaalhaavand, gastriit, oksendamine, iiveldus, kõhukinnisus, meteorism	Retro-peritoneaalne verejooks	Seedetrakti ja retroperitoneaalne verejooks fataalse lõpuga, pankreatiit, seedetrakti ülaosa häired (ösofagiit, söögitoru haavandid, mulgustumine, erosiivne gastriit, erosiivne duodeniit, mao-kaksteistsõrmiku haavand/perforatsioon)*; seedetrakti alaosa häired (peensoole (tühi- ja niudesool) ja jämesool (jämesool ja pärasool) haavandid, koliit ja soole mulgustumine)*, seedetrakti ülaosa sümptomid* nt gastralgia (vt lõik 4.4); need ASH'st tingitud seedetrakti reaktsioonid võivad olla seotud verejooksuga või mitte ning võivad esineda atsetüülsalitsüülhappe mistahes annusega ja hoiatavate sümptomitega patsientidel või ilma või varasemate seedetrakti tõsiste juhtudega või ilma*; koliit (sh haavandiline või lümfotsütaarne koliit); stomatiit, äge pankreatiit osana ülitundlikkusreaktsioonist atsetüülsalitsüülhappele*
Maksa ja sapiteede häired				Äge maksapuudulikkus, hepatiit, normist erinevad maksafunktsiooni näitajad, krooniline hepatiit*

Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv, teadmata*
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Verevalumid	Lööve, sügelemine, naha veritsemine (purpura)		Bulloosne dermatiit (toksiline epidermise nekrolüüs, Stevensi-Johnsoni sündroom, multiformne erüteem), äge generaliseerunud eksanteemne pustuloos, angioödeem, ravimist tingitud ülitundlikkussündroom, ravimist tingitud lööve koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (ingl DRESS), eritematoosne või eksfoliatiivne lööve, urtikaaria, ekseem, lame lihhen, fikseerunud lööve*
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired			Günekomastia	
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused				Lihask-skeleti veritsus (hemartroos), artriit, artralgia, müalgia
Neerude ja kuseteede häired		Hematuuria		Neerupuudulikkus*, äge neerukahjustus (eriti olemasoleva neerukahjustusega, südame dekompensatsiooniga, nefriitilise sündroomiga patsientidel või samaaegse ravi korral diureetikumidega*, glomerulonefriit, kreatiniini tõus veres
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Süstekoha veritsus			Palavik, turse*
Uuringud		Veritsusaja pikenemine, neutrofiilide arvu langus, trombotsüütide arvu langus		

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

** Klopidoogreeliga 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

Klopidogreel

Üleannustamine klopidogreeli manustamisel võib viia veritsusaja pikenemisele ja järgnevatele veritsustüsistustele. Veritsuse täheldamisel tuleb kaaluda asjakohast ravi.

Klopidogreeli farmakoloogilise toime antidooti ei tunta. Kui on tarvilik pikenenud veritsusaja kohene korrigeerimine, võib trombotsüütide infusioon avaldada klopidogreelile vastupidist toimet.

ASH

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

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

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

ASH/klopidogreeli fikseeritud annuste kombinatsiooni üleannustamine võib olla seotud suurenenud veritsemise ja veritsusele järgnevate tüsistustega, mis on tingitud klopidogreeli ja ASH farmakoloogilistest toimetest.

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

Toksilise annuse sissevõtmisel on vajalik hospitaliseerimine. Mõõduka intoksikatsiooni korral võib esile kutsuda oksendamist; ebaõnnestumise korral on näidustatud maoloputus. Seejärel manustatakse aktiivsütt (absorbent) ja naatriumsulfaati (laksatiiv). Näidustatud on uriini leelistamine (250 mmol naatriumbikarbonaati 3 tunni vältel) jälgides uriini pH-d. Tõsise intoksikatsiooni eelistatud ravimeetodiks on hemodialüüs. Teisi intoksikatsiooninähte ravitakse sümptomaatiliselt.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Toimemehhanism

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

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

Farmakodünaamilised toimed

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

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

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

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

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

CURE uuringusse kaasati 12562 ST-segменти elevatsioonita ägeda koronaarsündroomiga patsienti (ebastabiilne stenokardia või Q-sakita müokardiinfarkt), kellel viimase valuhoo algusest rindkeres või isheemiale viitavate sümptomite tekkest oli möödunud kuni 24 tundi. Nõutav oli, et patsientidel olid uuele isheemiale viitavad EKG muutused või kardiaalsete ensüümide aktiivsuse tõus või troponiin I või T väärtuse tõus vähemalt kaks korda üle normväärtuse. Patsiendid randomiseeriti saama ravi klopidogreeliga (300 mg küllastusannusena, millele järgnes 75 mg/ööpäev, N=6259) pluss ASH (75...325 mg üks kord ööpäevas) või ainult ASH-ga (N=6303, 75...325 mg üks kord ööpäevas) lisaks standardravile. Patsiente raviti kuni üks aasta. CURE uuringus said 823 (6,6%) patsienti samaaegselt raviks ka GPIIb/IIIa retseptorite antagonistide. Hepariini manustati rohkem kui 90% patsientidest ning kaasuv ravi hepariiniga ei mõjutanud märkimisväärselt veritsuste suhtarvu klopidogreel + ASH ja ainult ASH vahel.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Üleminek nõrgema toimega P2Y₁₂ inhibiitorile ägeda koronaarsündroomi ravis (ravi de-eskaleerimine)
Üleminekut tugevamatoimeliselt P2Y₁₂ retseptori antagonistilt klopidoogreelile koos aspiriiniga pärast ägeda koronaarsündroomi akuutset faasi on uuritud kahes juhuslikustatud, uurija rahastatud, kliiniliste tulemusnäitajatega uuringus TOPIC ja TROPICAL-ACS.

Tugevamatoimeliste P2Y₁₂ inhibiitorite, tikagreeloori ja prasugreeli kliiniline kasu keskses uuringutes on seotud korduvate isheemiajuhtude (k.a akuutne ja subakuutne stendi tromboos, müokardiinfarkt ja erakorraline revaskularisatsioon) olulise vähenemisega. Ehkki kliiniline kasu isheemia vähenemisest püsis ühtviisi kogu esimese aasta vältel, täheldati ägeda koronaarsündroomi järgse isheemia taastekke suurimat vähenemist esimestel päevadel pärast ravi alustamist. Tagasivaatavad analüüsid näitasid hoopis veritsusohu statistiliselt olulist suurenemist tugevamatoimeliste P2Y₁₂ inhibiitoritega pärast ägeda koronaarsündroomi järgset esimest kuud. TOPIC ja TROPICAL-ACS olid kavandatud uurima, kuidas vähendada veritsusjuhte, säilitades samal ajal efektiivsust.

TOPIC (*Timing of Platelet Inhibition after acute Coronary syndrome*)

Sellesse juhuslikustatud avatud uuringusse kaasati ägeda koronaarsündroomiga patsiente, kes vajasisid perkutaanset koronaarinterventsiooni. Aspiriini ja tugevamatoimelise P2Y₁₂ inhibiitoriga ravitavad patsiendid, kellel ühe kuu jooksul ei olnud kõrvaltoimeid, viidi üle kombinatsioonravile aspiriini ja klopidoogreeliga kindlates annustes (trombotsüütide agregatsiooni vastane de-eskaleeritud kaksikravi (*dual antiplatelet therapy*, DAPT)) või nad jätkasid oma raviskeemi (muutumatu DAPT).

Kokku analüüsiti 645 patsienti 646-st, kellel oli STEMI või NSTEMI või ebastabiilne stenokardia; neist 322 patsienti de-eskaleeritud DAPT rühmas ja 323 patsienti muutumatu DAPT rühmas. Järelkontroll pärast ühe aasta möödumist tehti 316 patsiendile (98,1%) de-eskaleeritud DAPT rühmas ja 318 patsiendile (98,5%) muutumatu DAPT rühmas. Mediaanne jälgimisperiood oli 359 päeva mõlemas rühmas. Uuritava kohordi parameetrid mõlemas rühmas olid sarnased.

Esmane liittulemusnäitaja, mis hõlmas surma südame-veresoonkonnaga seotud põhjusel, insuldi, erakorralist revaskularisatsiooni ja ≥ 2 veritsust BARC (*Bleeding Academic Research Consortium*) määratluse alusel ühe aasta jooksul pärast ägedat koronaarsündroomi, tekkis 43 patsiendil (13,4%) de-eskaleeritud DAPT rühmas ja 85 patsiendil (26,3%) muutumatu DAPT rühmas ($p < 0,01$). See statistiliselt oluline erinevus oli tingitud peamiselt veritsusjuhtude vähesusest, ilma olulise erinevuseta isheemiat kajastavates tulemusnäitajates ($p = 0,36$). BARC ≥ 2 veritsused tekkisid de-eskaleeritud DAPT rühmas harvem (4,0%) kui muutumatu DAPT rühmas (14,9%; $p < 0,01$). Kõikidele BARC määratlustele vastavaid veritsusi tekkis 30 patsiendil (9,3%) de-eskaleeritud DAPT rühmas ja 76 patsiendil (23,5%) muutumatu DAPT rühmas ($p < 0,01$).

TROPICAL-ACS (*Testing Responsiveness to Platelet Inhibition on Chronic Antiplatelet Treatment for Acute Coronary Syndromes*)

Sellesse juhuslikustatud avatud uuringusse kaasati 2610 ägeda koronaarsündroomiga, biomarkerite laboratoorse leiuiga patsienti pärast edukat perkutaanset koronaarinterventsiooni. Patsiendid juhuslikustati saama ravi prasugreeliga annuses 5 või 10 mg/ööpäev (päevad 0...14; $n = 1306$) või ravi prasugreeliga annuses 5 või 10 mg/ööpäev (päevad 0...7), järgneva üleminekuga klopidoogreelile annuses 75 mg/ööpäev (päevad 8...14; $n = 1304$), kombinatsioonis atsetüülsalitsüülhappega (< 100 mg/ööpäev). 14. päeval tehti trombotsüütide funktsiooni uuring (PFT, *platelet function testing*). Ainult prasugreeliga ravitavad patsiendid jätkasid ravi 11,5 kuud.

De-eskaleeritud ravi saavatele patsientidele tehti trombotsüütide kõrge reaktiivsuse uuring (HPR, *high platelet reactivity*). Kui $HPR \geq 46$ ühikut, viidi patsiendid uuesti üle ravile prasugreeliga annuses 5 või 10 mg/ööpäev 11,5 kuud; kui $HPR < 46$ ühikut, jätkasid patsiendid ravi klopidoogreeliga annuses 75 mg/ööpäev 11,5 kuud. Seetõttu oli juhitud de-eskalatsiooni uuringuhaaras nii prasugreeliga ravitavaid patsiente (40%) kui ka klopidoogreeliga ravitavaid patsiente (60%). Kõik patsiendid jätkasid ravi aspiriiniga ning patsiente jälgiti üks aasta.

Esmane liittulemusnäitaja (südame-veresoonkonnaga seotud surma, müokardiinfarkti, insuldi ja BARC ≥ 2 veritsuse kombineeritud tekkesagedus 12 kuu vältel) saavutati ning see näitas samaväärsust.

Tulemusnäitajas sisalduv juht tekkis 95 patsiendil (7%) juhitud de-eskalatsiooni rühmas ja 118 patsiendil (9%) kontrollrühmas ($p=0,0004$ samaväärsuse suhtes). Juhitud de-eskalatsiooni tulemusel isheemiajuhtude koondrisk ei suurenenud (2,5% de-eskalatsiooni rühmas vs 3,2% kontrollrühmas, $p=0,0115$ samaväärsuse suhtes); samuti ei suurenenud olulise teisese tulemusnäitaja, BARC ≥ 2 veritsusjuhtude risk (5% de-eskalatsiooni rühmas vs 6% kontrollrühmas, $p=0,23$). Kõikide veritsusjuhtude (BARC klass 1...5) kumulatiivne tekkesagedus oli juhitud de-eskalatsiooni rühmas 9% (114 juhtu) ja kontrollrühmas 11% (137 juhtu; $p=0,14$).

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on loobunud nõudest esitada Klopidoogreel/Atsetüülsalitsüülhape Zentiva uuringute andmed pediatrilise populatsiooni kõikide alarühmade kohta koronaarteroskleroosi ravis (teavet pediatrilise kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Klopidoogreel

Imendumine

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

Jaotumine

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

Biotransformatsioon

Klopidoogreel metaboliseerub ulatuslikult maksas. *In vitro* ja *in vivo* metaboliseeritakse klopidoogreel 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 klopidoogreel vahemetaboliidiks – 2-okso-klopidoogreeliks. Vahemetaboliit 2-okso-klopidoogreeli edasise metabolismi tulemusena tekib aktiivne metaboliit – klopidoogreeli tiolderivaat. Aktiivne metaboliit tekib peamiselt CYP2C19 vahendusel, millele aitavad kaasa mitmed teised CYP-ensüümid, k.a CYP1A2, CYP2B6 ja CYP3A4. 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

Klopidoogreeli ^{14}C -ga märgistatud annuse suukaudsel manustamisel inimesele eritus ligikaudu 50% uriiniga ja ligikaudu 46% väljaheitega 120 tunni jooksul pärast manustamist. Pärast ühekordset manustamist suu kaudu annuses 75 mg on klopidoogreeli poolväärtusaeg ligikaudu 6 tundi. Peamise tsirkuleeriva (inaktiivse) metaboliidi eliminatsiooni poolväärtusaeg pärast ühekordset annust ja korduval manustamisel oli 8 tundi.

Farmakogeneetika

CYP2C19 osaleb nii aktiivse metaboliidi kui ka 2-okso-vahemetaboliidi moodustumises. Klopidoogreeli aktiivse metaboliidi farmakokineetika ja trombotsüütide agregatsiooni vastane efekt varieeruvad *ex vivo* mõõdetud trombotsüütide agregatsiooni alusel CYP2C19 genotüübist sõltuvalt. CYP2C19*1 alleel vastab täielikult toimivale metabolismile, kuid CYP2C19*2 ja CYP2C19*3 alleelid on mittefunktsionaalsed. Enamikul valgenahalistest (85%) ja asiaatidest (99%) on puudulik metabolism seotud CYP2C19*2 ja CYP2C19*3 alleelidega. Vähenenud metabolismiga seotud muud alleelid on CYP2C19*4, *5, *6, *7 ja *8. Puuduliku metabolismiga patsiendil on kaks

eelnevalt määratletud mittefunktsioneerivad 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 tervel uuritava (10 igast neljast CYP2C19 metabolismigrupist – ülikiire, ulatuslik, vahepealne ja puudulik) farmakokineetikat ja trombotsüütide ravivastust pärast klopidooreeli 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 isikutel 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 klopidooreeliga 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 erinevades 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 klopidooreeliga 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 (surm, müokardi infarkt, insult) ja stenditromboosi esinemissagedus kui ulatusliku metabolismiga isikutel.

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

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

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

Eripopulatsioonid

Klopidooreeli aktiivse metaboliidi farmakokineetika nendes eripopulatsioonides ei ole teada.

Neerukahjustus

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

Maksakahjustus

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

Rass

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

Atsetüülsalitsüülhape (ASH)

Imendumine

Pärast imendumist hüdrolyüsub Klopidoorel/Atsetüülsalitsüülhape Zentiva's sisalduv ASH salitsüülhappeks; atsetüülsalitsüülhappe maksimaalne kontsentratsioon vereplasmas saavutatakse 1 tunni jooksul pärast manustamist ja ASH tase vereplasmas ei ole määratav 1,5...3 tundi pärast manustamist.

Jaotumine

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

Biotransformatsioon ja eritumine

Klopidoorel/Atsetüülsalitsüülhape Zentiva's sisalduv ASH hüdrolyüsitakse vereplasmas kiiresti salitsüülhappeks poolväärtusajaga 0,3...0,4 tundi ASH annuste kohta 75...100 mg. Salitsüülhappe konjugeeritakse esmaselt maksas salitsüülkusiiniks, fenoolglükuroniidiks, atsüülgükuroniidiks ja mitmeks väiksemaks metaboliidiks. Klopidoorel/Atsetüülsalitsüülhape Zentiva's sisalduva salitsüülhappe poolväärtusaeg vereplasmas on ligikaudu 2 tundi. Salitsülaadi ainevahetus on küllastuv ja kõrgete kontsentratsioonide korral seerumis organismi kogukliirens väheneb maksa piiratud võime tõttu moodustada salitsüülhapet ja fenoolglükuronidi. Toksilise annuse (10...20 g) korral võib poolväärtusaeg vereplasmas pikeneda üle 20 tunni. ASH suurte annuste korral on salitsüülhappe eritumine null-kineetikaga (nt eritumise kiirus on ühtlane vereplasma kontsentratsiooni suhtes) koos poolväärtusajaga 6 tundi või enam. Muutumatult toimeaine eritumine neerude kaudu sõltub uriini pH-st. Uriini pH tõustes üle 6,5 suureneb vaba salitsülaadi eritumine neerude kaudu tasemelt <5% tasemele >80%. Terapeutiliste annuste korral on uriinis leitud ligikaudu 10% salitsüülhapet, 75% salitsüülkusiinist, 10% fenool- ja 5% atsüülgükuroniidisalitsüülhapet.

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Klopidoorel

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

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

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

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

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

Atsetüülsalitsüülhape

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

Reproduktsioonitoksilisuse andmed näitavad ASH teratogeensust mitmetel laboriloomadel.

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

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tuum

Mannitool (E421)

Makrogool 6000

Mikrokristalne tselluloos

Madalasendatud hüdroksüpropüülselluloos

Maisitärklis

Hüdrogeenitud riitsinusõli

Steariinhape

Veevaba kolloidne ränidioksiid

Klopidogreel/Atsetüülsalitsüülhape Zentiva 75 mg/75 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Kate

Laktoosmonohüdraat

Hüpromelloos (E464)

Titaandioksiid (E171)

Triatsetiin (E1518)

Kollane raudoksiid (E172)

Klopidogreel/Atsetüülsalitsüülhape Zentiva 75 mg/100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Kate

Laktoosmonohüdraat

Hüpromelloos (E464)

Titaandioksiid (E171)

Triatsetiin (E1518)

Punane raudoksiid (E172)

Läikeaine

Karnaubavaha

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Klopidogreel/Atsetüülsalitsüülhape Zentiva 75 mg/75 mg õhukese polümeerikattega tabletid

14, 28, 30 ja 84 õhukese polümeerikattega tabletti pakendatud alumiiniumist blisterpakendisse, mis on pappkarbis.

30x1, 50x1, 90x1 ja 100x1 õhukese polümeerikattega tabletti alumiiniumist üheannuselises perforeeritud blisterpakendis, mis on pappkarbis.

Klopidogreel/Atsetüülsalitsüülhape Zentiva 75 mg/100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

14, 28 ja 84 õhukese polümeerikattega tabletti pakendatud alumiiniumist blisterpakendisse, mis on pappkarbis.

30x1, 50x1, 90x1 ja 100x1 õhukese polümeerikattega tabletti alumiiniumist üheannuselises perforeeritud blisterpakendis, mis on pappkarbis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

sanofi-aventis groupe

54, rue La Boétie

F-75008 Paris

Prantsusmaa

8. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

Klopidogreel/Atsetüülsalitsüülhape Zentiva 75 mg/75 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/10/623/001 – karp 14 õhukese polümeerikattega tabletiga alumiiniumblistris

EU/1/10/623/002 – karp 28 õhukese polümeerikattega tabletiga alumiiniumblistris

EU/1/10/623/003 – karp 30 x 1 õhukese polümeerikattega tabletiga alumiiniumblistris

EU/1/10/623/004 – karp 50 x 1 õhukese polümeerikattega tabletiga alumiiniumblistris

EU/1/10/623/005 – karp 84 õhukese polümeerikattega tabletiga alumiiniumblistris

EU/1/10/623/006 – karp 90 x 1 õhukese polümeerikattega tabletiga alumiiniumblistris

EU/1/10/623/007 – karp 100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletiga alumiiniumblistris

EU/1/10/623/015 – karp 30 õhukese polümeerikattega tabletiga alumiiniumblistris

Klopidogreel/Atsetüülsalitsüülhape Zentiva 75 mg/100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/10/623/008 – karp 14 õhukese polümeerikattega tabletiga alumiiniumblistris

EU/1/10/623/009 – karp 28 õhukese polümeerikattega tabletiga alumiiniumblistris

EU/1/10/623/010 – karp 30 x 1 õhukese polümeerikattega tabletiga alumiiniumblistris

EU/1/10/623/011 – karp 50 x 1 õhukese polümeerikattega tabletiga alumiiniumblistris

EU/1/10/623/012 – karp 84 õhukese polümeerikattega tabletiga alumiiniumblistris

EU/1/10/623/013 – karp 90 x 1 õhukese polümeerikattega tabletiga alumiiniumblistris

EU/1/10/623/014 – karp 100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletiga alumiiniumblistris

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 15.märts 2010

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 15. märts 2015

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel

<http://www.ema.europa.eu>.

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

Sanofi Winthrop Industrie
1 rue de la Vierge
Ambarès et Lagrave
F-33565 Carbon Blanc Cedex
Prantsusmaa

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

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

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Ei kohaldata.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Klopidogreel/Atsetüülsalitsüülhape Zentiva 75 mg/75 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Clopidogrelum/Acidum acetylsalicylicum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

3. ABIAINED

Sisaldab ka hüdrogeenitud riitsinusõli ja laktoosi.
Täiendav informatsioon vt infoleht.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 õhukese polümeerikattega tabletti
28 õhukese polümeerikattega tabletti
30 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
50 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
84 õhukese polümeerikattega tabletti
90 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
30 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

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

Järgida hävitamise kohalikke nõudeid.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
F-75008 Paris
Prantsusmaa

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/10/623/001 – 14 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/10/623/002 – 28 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/10/623/003 – 30 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/10/623/004 – 50 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/10/623/005 – 84 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/10/623/006 – 90 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/10/623/007 – 100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/10/623/015 – 30 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

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

Klopidogreel/Atsetüülsalitsüülhape Zentiva 75 mg/75 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC:
SN:
NN:

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

BLISTER/ 14, 28 ja 84 tabletiga

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Klopidogreel/Atsetüülsalitsüülhape Zentiva 75 mg/75 mg tabletid
Clpidogrelum/Acidum acetylsalicylicum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

sanofi-aventis groupe

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

E
T
K
N
R
L
P

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

BLISTER /30, 30x1, 50x1, 90x1 ja 100x1 tabletiga

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Klopidogreel/Atsetüülsalitsüülhape Zentiva 75 mg/75 mg tabletid
Clpidogrelum/Acidum acetylsalicylicum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

sanofi-aventis groupe

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Klopidogreel/Atsetüülsalitsüülhape Zentiva 75 mg/100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Clpidogrelum/Acidum acetylsalicylicum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

3. ABIAINED

Sisaldab ka hüdrogeenitud riitsinusõli ja laktoosi.
Täiendav informatsioon vt infoleht.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 õhukese polümeerikattega tabletti
28 õhukese polümeerikattega tabletti
30 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
50 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
84 õhukese polümeerikattega tabletti
90 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

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

Järgida hävitamise kohalikke nõudeid.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
F-75008 Paris
Prantsusmaa

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/10/623/008 – 14 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/10/623/009 – 28 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/10/623/010 – 30 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/10/623/011 – 50 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/10/623/012 - 84 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/10/623/013 – 90 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/10/623/014 – 100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

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

Klopidogreel/Atsetüülsalitsüülhape Zentiva 75 mg/100 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:

SN:
NN:

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

BLISTER/ 14, 28 ja 84 tabletiga

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Klopidogreel/Atsetüülsalitsüülhape Zentiva 75 mg/100 mg tabletid
Clpidogrelum/Acidum acetylsalicylicum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

sanofi-aventis groupe

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

E
T
K
N
R
L
P

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

BLISTER/ 30 x 1, 50 x 1, 90 x 1 ja 100 x 1 tabletiga

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Klopidogreel/Atsetüülsalitsüülhape Zentiva 75 mg/100 mg tabletid
Clpidogrelum/Acidum acetylsalicylicum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

sanofi-aventis groupe

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Klopidogreel/Atsetüülsalitsüülhape Zentiva 75 mg/75 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Klopidogreel/Atsetüülsalitsüülhape Zentiva 75 mg/100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Klopidogreel/atsetüülsalitsüülhape (*clopidogrelum/acidum acetylsalicylicum*)

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 Klopidogreel/Atsetüülsalitsüülhape Zentiva ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Klopidogreel/Atsetüülsalitsüülhape Zentiva võtmist
3. Kuidas Klopidogreel/Atsetüülsalitsüülhape Zentiva't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Klopidogreel/Atsetüülsalitsüülhape Zentiva't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Klopidogreel/Atsetüülsalitsüülhape Zentiva ja milleks seda kasutatakse

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

Klopidogreel/Atsetüülsalitsüülhape Zentiva't võtavad täiskasvanud, et ära hoida verehüüvete (trombide) teket, mis võib viia aterotrombootiliste juhtumite tekkeni (nt insult, südameatakk või surm).

Teile on määratud Klopidogreel/Atsetüülsalitsüülhape Zentiva kahe üksikravimi, klopidogreeli ja ASH asemel, aitamaks ära hoida verehüübeid, sest te olete tundnud tõsist valu rindkeres, mida nimetatakse „ebastabiilseks stenokardiaks” või „südameatakiks” (müokardiinfarkt). Sellise seisundi raviks võidakse paigaldada umbunud või kitsenenud arterisse võrkтору taastamiseks vajalik verevool.

2. Mida on vaja teada enne Klopidogreel/Atsetüülsalitsüülhape Zentiva võtmist

Ärge võtke Klopidogreel/Atsetüülsalitsüülhape Zentiva't

- kui te olete klopidogreeli, atsetüülsalitsüülhappe (ASH) või selle ravimi mistahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui te olete allergiline teiste ravimite suhtes, mida kutsutakse mittesteroidseteks põletikuvastasteks aineteks ning kasutatakse lihaste või liigeste põletikuliste seisundite ja/või valulikkuse raviks;
- kui teil esineb tervisehäire, millega võib kombineeruda astma, eritus ninast (nohu) ja polüübid (teatud tüüpi moodustised ninaõõnes.);
- kui teil esineb tervisehäire, millega võib kaasneda verejooks, näiteks maohaavandist või ajusisene verejooks;
- kui te põete rasket maksahaigust;
- kui te põete rasket neeruhaigust;
- kui teie rasedus on viimases trimestris.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Kui mistahes alljärgnevast kehtib teie kohta, peate sellest enne Klopidooreel/Atsetüülsalitsüülhappe Zentiva võtmist oma arstile rääkima:

- kui teil on verejooksu oht seoses alljärgnevaga:
 - tervisehäire, millega kaasneb sisemise verejooksu oht (nt maohaavand);
 - verehaigus, millega kaasneb kalduvus sisemistele verejooksudele (veritsus ükskõik millistes teie keha kudedes, organites või liigestes);
 - hiljutine raske vigastus;
 - hiljuti tehtud kirurgiline operatsioon (ka hambaoperatsioon);
 - teil on plaanis minna kirurgilisele operatsioonile (sh hambaoperatsioonile) lähema seitsme päeva jooksul.
- kui teil on olnud ajuarteris tromb (isheemiline insult) viimase seitsme päeva jooksul;
- kui te põete neeru- või maksahaigust;
- kui teil on astma või on olnud allergilisi reaktsioone, sh allergia teie raviks kasutatud mis tahes ravimi suhtes;
- kui teil on podagra;
- kui te joote alkoholi, sest seedetrakti kahjustuse või veritsuse risk suureneb;
- kui teil on seisund, mida nimetatakse glükoos-6-fosfaatdehüdrogenaasi puudulikkuseks, sest sellega kaasneb teatud liiki aneemia (punaste vererakkude arvu langus) oht.

Klopidooreel/Atsetüülsalitsüülhappe Zentiva võtmise ajal:

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

Lapsed ja noorukid

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

Muud ravimid ja Klopidooreel/Atsetüülsalitsüülhappe Zentiva

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

Mõned teised ravimid võivad mõjutada Klopidooreel/Atsetüülsalitsüülhappe Zentiva toimet ja vastupidi.

Te peate rääkima oma arstile, eriti kui võtate:

- ravimeid, mis võivad suurendada veritsusohu, näiteks
 - 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,
 - tiklopidiini, teist ravimit, mis toimib vereliistakutele,
 - tavaliselt depressiooni raviks kasutatavaid ravimeid: selektiivse toimega serotoniini tagasihaarde inhibiitoreid (k.a fluoksetiin või fluvoksamiin jt),

- omeprasooli või esomeprasooli, ravimeid, millega ravitakse maoärritust,
- metotreksaati, mida kasutatakse raske liigeshaiguse (reumatoidartriidi) või nahahaiguse (psoriaasi) raviks;
- atsetasoolamiidi, mida kasutatakse glaukoomi (silmasisese rõhu tõusu) või epilepsia raviks või uriinierituse suurendamiseks;
- probenetsiidi, bensbromarooni või sulfiinpüraasooni, mida kasutatakse podagra raviks;
- flukonasooli või vorikonasooli, ravimeid, mida kasutatakse seeninfektsioonide raviks,
- efavirensi või tenofoviiri - ravimeid, mida kasutatakse HIV (inimese immuunpuudulikkuse viirus) infektsiooni raviks,
- valproehapet, valproaati või karbamasepiini, mida kasutatakse epilepsia teatud vormide raviks,
- kui teid on vaktsineeritud tuulerõugete või vöötohatis vastu 6 nädala vältel enne Klopidoogreel/Atsetüülsalitsüülhappe Zentiva võtmist või teil on tuulerõuged või vöötohatis (vt lõik 2: Lapsed ja noorukid);
- moklobemiidi, ravimit, mida kasutatakse depressiooni raviks,
- repagliniidi suhkurtõve raviks,
- kasvajakavast ravimit paklitakseli,
- stenokardiaravimit nikorandiili,
- opioide; ravi ajal klopidoogreeliga peate teavitama oma arsti enne teile mis tahes opioidiga ravi määramist.

Klopidoogreel/Atsetüülsalitsüülhappe Zentiva võtmise ajal ei tohi te võtta teisi klopidoogreeli sisaldavaid ravimeid.

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

Rasedus ja imetamine

Ärge võtke Klopidoogreel/Atsetüülsalitsüülhappe Zentiva't raseduse kolmandal trimestril.

On soovitatav seda ravimit mitte võtta raseduse esimesel ja teisel trimestril.

Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne Klopidoogreel/Atsetüülsalitsüülhappe Zentiva võtmist nõu oma arsti või apteekriga. Kui jääte rasedaks Klopidoogreel/Atsetüülsalitsüülhappe Zentiva kasutamise ajal, konsulteerige viivitamatult oma arstiga, sest Klopidoogreel/Atsetüülsalitsüülhappe Zentiva võtmine raseduse ajal ei ole soovitatav.

Selle ravimi kasutamise ajal ei tohi te imetada.

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

Enne mistahes ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Klopidoogreel/Atsetüülsalitsüülhappe Zentiva ei peaks avaldama mõju teie autojuhtimise või masinate käsitlemise võimele.

Klopidoogreel/Atsetüülsalitsüülhappe Zentiva sisaldab laktoosi.

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

Klopidoogreel/Atsetüülsalitsüülhappe Zentiva sisaldab hüdrogeenitud riitsinusõli.

See võib tekitada maoärritust või kõhulahtisust.

3. Kuidas Klopidooreel/Atsetüülsalitsüülhappe Zentiva't võtta

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

Soovitav annus on üks tablett Klopidooreel/Atsetüülsalitsüülhappe Zentiva't päevas, võetuna suu kaudu klaasitäie veega, koos toiduga või ilma.

Te peate võtma oma ravimit iga päev samal kellaajal.

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

Kui te võtate Klopidooreel/Atsetüülsalitsüülhappe Zentiva't rohkem kui ette nähtud

Võtke otsekohe ühendust oma arstiga või minge lähima haigla erakorralisse vastuvõttu kõrge veritsusohu tõttu.

Kui te unustate Klopidooreel/Atsetüülsalitsüülhappe Zentiva't võtta

Kui te unustate Klopidooreel/Atsetüülsalitsüülhappe Zentiva 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 ununes eelmisel korral võtmata.

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

Kui te lõpetate Klopidooreel/Atsetüülsalitsüülhappe Zentiva võtmise

Ärge lõpetage ravi, kui arst ei ole seda palunud teha. Enne ravi lõpetamist või ravi uuesti alustamist, pidage nõu oma arsti 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 on:

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

Klopidooreel/Atsetüülsalitsüülhappe Zentiva kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimeks on veritsus. Verejooks võib avalduda maos või sooles, verevalumitena, hematoomina (ebatavaline verejooks või nahaalune verevalum), ninaverejooksuna, verena uriinis. Harvadel juhtudel on täheldatud verejookse silmades, koljusiseselt (eriti eakatel), kopsudes või liigestes.

Kui teil tekib kauakestev veritsus ravi ajal Klopidooreel/Atsetüülsalitsüülhappe Zentiva'ga

Kui te vigastate ennast, võib veritsuse lõppemiseni kuluda rohkem aega kui tavaliselt. See on tingitud selle ravimi toimest, mis takistab verehüüvete teket. Väiksemate löikehaavade ja vigastuste korral, nt

sisselõige, habemeajamine, ei ole see tavaliselt probleemiks. Kui tekkinud veritsus teeb teile muret, võtke otsekohe oma arstiga ühendust (vt lõik 2 „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).

Teised kõrvaltoimed on järgmised:

Sagedad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 inimesel 10-st):
kõhulahtisus, kõhuvalu, seedehäired või kõrvetised.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 inimesel 100-st):
peavalu, maohaavand, oksendamine, iiveldus, kõhukinnisus, gaaside teke maos või sooltes, lööve, sügelus, pearinglus, torkimistunne ja tundetud.

Harva esinev kõrvaltoime (võib tekkida kuni 1 inimesel 1000-st):
peapööritus, rinnanäärme suurenemine meestel.

Väga harva esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 inimesel 10000-st):
kollatõbi (naha ja/või silma limaskestade kollasus), kõrvetised maos ja/või söögitorus, tugev kõhuvalu koos seljavaluga või ilma, palavik, hingamisraskused mõnikord koos kõhaga, üldised allergilised reaktsioonid (nt üldine kuumatunne ootamatu üldise ebamugavustundega kuni minestamiseni), suu limaskesta turse, villid nahal, nahaallergia, suu limaskesta haavandid (stomatiit), vererõhu langus, segasus, hallutsinatsioonid, liigesvalu, lihasvalu, toidu maitse muutus või maitsetundetud, väikeste veresoonte põletik.

Teadmata esinemissagedusega kõrvaltoime (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):
haavandi mulgustumine, heli kõrvus, kuulmise kadu, ootamatud eluohtlikud allergilised reaktsioonid või ülitundlikkusreaktsioonid, sh valu rindkeres või kõhus, neeruhaigus, madal veresuhkur, podagra (valulike, turses liigestega seisund, mida põhjustavad kusihaiguse kristallid) ja toiduallergia süvenemine, teatud aneemia vorm (punaste vererakkude arvu langus; vt lõik 2 „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“), turse, madala veresuhkru püsivad sümptomid.

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

Kõrvaltoimetest teavitamine

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

5. Kuidas Klopidoogreel/Atsetüülsalitsüülhappe Zentiva't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate nähtavaid riknemise märke.

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Klopidooreel/Atsetüülsalitsüülhappe Zentiva sisaldab

Klopidooreel/Atsetüülsalitsüülhappe Zentiva 75 mg/75 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Toimeained on klopidooreel ja atsetüülsalitsüülhappe (ASH). Iga tablett sisaldab 75 mg klopidooreeli (vesiniksulfaadina) ja 75 mg atsetüülsalitsüülhapet.

Teised koostisosad on:

- Tableti sisu: mannitool (E421), makrogool 6000, mikrokristalne tselluloos, madalasendatud hüdroksüpropüülselluloos, maisitärklis, hüdrogeenitud riitsinusõli (vt lõik 2 „Klopidooreel/Atsetüülsalitsüülhappe Zentiva sisaldab hüdrogeenitud riitsinusõli“), steariinhape ja veevaba koloidne ränidioksiid.
- Tableti kate: laktoosmonohüdraat (vt lõik 2 „Klopidooreel/Atsetüülsalitsüülhappe Zentiva sisaldab laktoosi“), hüpromelloos (E464), titaandioksiid (E171), triatsetiin (E1518), kollane raudoksiid (E172).
- Läikeaine: karnaubavaha.

Klopidooreel/Atsetüülsalitsüülhappe Zentiva 75 mg/100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Toimeained on klopidooreel ja atsetüülsalitsüülhappe (ASH). Iga tablett sisaldab 75 mg klopidooreeli (vesiniksulfaadina) ja 100 mg atsetüülsalitsüülhapet.

Teised koostisosad on:

- Tableti sisu: mannitool (E421), makrogool 6000, mikrokristalne tselluloos, madalasendatud hüdroksüpropüülselluloos, maisitärklis, hüdrogeenitud riitsinusõli (vt lõik 2 „DuoPlavin sisaldab hüdrogeenitud riitsinusõli“), steariinhape ja veevaba koloidne ränidioksiid.
- Tableti kate: laktoosmonohüdraat (vt lõik 2 „Klopidooreel/Atsetüülsalitsüülhappe Zentiva sisaldab laktoosi“), hüpromelloos (E464), titaandioksiid (E171), triatsetiin (E1518), punane raudoksiid (E172).
- Läikeaine: karnaubavaha.

Kuidas Klopidooreel/Atsetüülsalitsüülhappe Zentiva välja näeb ja pakendi sisu

Klopidooreel/Atsetüülsalitsüülhappe Zentiva 75 mg/75 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Klopidooreel/Atsetüülsalitsüülhappe Zentiva 75 mg/75 mg õhukese polümeerikattega tabletid (tabletid) on ovaalsed, mõlemalt poolt veidi kumerad, kollased, ühel küljel on sissepressitud kiri „C75“ ja teisel küljel „A75“.

Klopidooreel/Atsetüülsalitsüülhappe Zentiva on saadaval kartongkarbis, mis sisaldab:

- 14, 28, 30 ja 84 tabletti täisalumiiniumblistris
- 30 x 1, 50 x 1, 90 x 1 ja 100 x 1 tabletti üheannuselises täisalumiiniumblistris.

Klopidooreel/Atsetüülsalitsüülhappe Zentiva 75 mg/100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Klopidooreel/Atsetüülsalitsüülhappe Zentiva 75 mg/100 mg õhukese polümeerikattega tabletid (tabletid) on ovaalsed, mõlemalt poolt veidi kumerad, heleroosad, ühel küljel on graveering „C75“ ja teisel küljel „A100“.

Klopidooreel/Atsetüülsalitsüülhappe Zentiva on saadaval kartongkarbis, mis sisaldab:

- 14, 28 ja 84 tabletti alumiiniumblistris
- 30 x 1, 50 x 1, 90 x 1 ja 100 x 1 tabletti üheannuselises alumiiniumblistris.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja ja tootja

Müügiloa hoidja:
sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
F-75008 Paris

Prantsusmaa

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

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

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

UAB „SANOFI-AVENTIS LIETUVA“
Tel: +370 5 2755224

България

SANOFI BULGARIA EOOD
Тел: +359 (0)2 970 53 00

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

Sanofi Malta Ltd.
Tel: +356 21493022

Deutschland

Zentiva Pharma GmbH
Tel: +49 (0)180 20 200 10

Nederland

sanofi-aventis Netherlands B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Eesti

sanofi-aventis Estonia OÜ
Tel: +372 627 3488

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Ελλάδα

sanofi-aventis AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel: +48 22 280 00 00

France

sanofi-aventis France
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

Hrvatska

sanofi-aventis Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 600 34 00

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Slovenija

sanofi-aventis d.o.o.
Tel: +386 1 560 48 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.p.A.
Tel: 800.536 389

Κύπρος

sanofi-aventis Cyprus Ltd.
Τηλ: +357 22 871600

Latvija

sanofi-aventis Latvia SIA
Tel: +371 67 33 24 51

Slovenská republika

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 33 100 100

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom

Sanofi
Tel: +44 (0) 845 372 7101

Infoleht on viimati uuendatud <kuu AAAA>.

Muud teabeallikad

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