

LISA I

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Clopidogrel Sandoz 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

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

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

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett

Valged kuni valkjad marmorjad ümmargused ja kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Klopidooreel on näidustatud täiskasvanutel aterotrombootiliste nähtude vältimiseks:

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

Lisainformatsiooni vt lõik 5.1.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

- Täiskasvanud ja vanurid
Klopidooreeli tuleb manustada ühekordse ööpäevase 75 mg annusena koos toiduga või ilma.
- Farmakogeneetika
CYP2C19 puudulikkus metaboliseerimisvõimet seostatakse väiksema ravivastusega klopidooreelile. Optimaalne annustamine nn puudulike metaboliseerijate jaoks vajab veel täpsustamist (vt lõik 5.2).
- Pediaatrilised patsiendid
Lastel ja noorukitel puuduvad andmed klopidooreeli ohutuse ja efektiivsuse kohta.
- Neerukahjustus
Neerukahjustusega patsientidel on kasutamise kogemus piiratud (vt lõik 4.4).
- Maksakahjustus
Mõõduka maksakahjustusega patsientidel, kellel võib olla verejooksu diatees (vt lõik 4.4), on kasutamise kogemus piiratud.

4.3 Vastunäidustused

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

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Veritsemine ja hematoloogilised häired

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

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

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

Trombootiline trombotsütopeeniline purpur (TTP)

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

Hiljutine isheemiline insult

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

Tsütokroom P450 2C19 (CYP2C19)

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

Klopidoogreel metaboliseerub 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 inhibeervate ravimite samaaegset kasutamist (vt lõik 4.5 CYP2C19 inhibeeriivate ravimite nimekiri, vt ka lõik 5.2).

Neerukahjustus

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

Maksakahjustus

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

Abiained

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

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

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

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

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

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

Trombolüütikumid: klopidoogreeli, fibriin-spetsiifiliste või mittespetsiifiliste trombolüütiliste ravimite ja hepariinide samaaegse manustamise ohutust hinnati ägeda müokardiinfarktiga patsientidel. Kliiniliselt oluliste veritsuste esinemissagedus oli sarnane sellele, mida täheldati trombolüütiliste ravimite ja hepariini manustamisel koos ASH-ga (vt lõik 4.4).

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

Muu kaasuv ravi:

Klopidoogreel metaboliseerub 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 inhibiitorite ravimite samaaegset kasutamist (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

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

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

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

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

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

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

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

Peale ülalkirjeldatud koostoimeuuringute ei ole klopidoogreeli ja mõnede teiste, aterotrombootiliste haigustega patsientidele tavapäraselt manustatavate ravimite kohta koostoimete alaseid uuringuid veel teostatud. Siiski, kliinilistes uuringutes osalenud patsientidele manustati koos klopidoogreeliga väga paljusid erinevaid ravimeid, s.h diureetikumid, beeta-adrenoblokaatorid, AKE inhibiitorid, kaltsiumikanali blokaatorid, kolesterooli taset langetavad ained, pärgartereid laiendavad ravimid, antidiabeetilised ravimid (k.a insuliin), antiepileptilised ravimid ja GPIIb/IIIa antagonistid, mis ükski ei põhjutanud kliiniliselt olulisi ebasoovitavaid koostoimeid.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

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

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

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

4.8 Kõrvaltoimed

Kogemused kliinilistes uuringutes

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

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

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

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

Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv
Vere ja lümfisüsteemi häired		Trombotsütopeenia, leukopeenia, eosinofiilia	Neutropeenia, sh raske neutropeenia	Trombootiline trombotsütopeeniline purpur (TTP) (vt lõik 4.4), aplastiline aneemia, pantsütopeenia, agranulotsütoos, raske trombotsütopeenia, granulotsütopeenia, aneemia
Immuunsüsteemi häired				Seerumtõbi, anafülaktoidsed reaktsioonid
Psühhiaatrilised häired				Hallutsinatsioonid, segasus
Närvisüsteemi häired		Koljusisene verejooks (mõnel juhul lõppes surmaga), peavalu, paresteesia, pearinglus		Maitsetundlikkuse häired
Silma kahjustused		Tõsised veritsused silmast (konjunktivaalne, silma, reetina)		
Kõrva ja labürindi kahjustused			Vertiigo	
Vaskulaarsed häired	Hematoom			Tõsine hemorraagia, operatsioonihaava veritsus, hematoom, vaskuliit, hüpotensioon
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Epistaksis			Respiratoorse trakti veritsus (hemoptüüs, kopsuveritsus), bronhospasm, interstitsiaalne pneumoniit
Seedetrakti häired	Seedetrakti veritsus, diarröa, kõhuvalu, düspepsia	Maohaavand ja duodenaalhaavand, gastriit, oksendamine, iiveldus, kõhukinnisus, meteorism	Retroperitoneaalne veritsus	Letaalse lõppega seedetrakti ja retroperitoneaalne veritsus, pankreatiit, koliit (sealhulgas haavandiline või lümfotsütaarne koliit), stomatiit

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

4.9 Üleannustamine

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Klopidoogreel on eelravim, üks selle metaboliitidest on trombotsüütide agregatsiooni inhibiitor. Klopidoogreel peab metaboliseeruma CYP450 ensüümide vahendusel, et moodustuks aktiivne metaboliit, mis inhibeerib trombotsüütide agregatsiooni. Klopidoogreeli aktiivne metaboliit pärssib valikuliselt adenosindifosfaadi (ADP) seondumist trombotsüütide P2Y₁₂ retseptoriga ja järgnevat ADP vahendatud glükoproteiin GPIIb/IIIa kompleksi aktiveerumist, pärssides seeläbi trombotsüütide agregatsiooni. Seoses pöörduvatu seondumisega on mõjutatud trombotsüüdid kahjustatud elutsükli lõpuni (ligikaudu 7...10 päeva) ja trombotsüütide normaalne funktsioon taastub vastavuses trombotsüütide taastekke kiirusega. Teiste, ADP-st erinevate agonistide poolt esile kutsutav trombotsüütide agregatsioon on samuti pärssitud seoses blokeeritud trombotsüütide aktivatsiooni võimendumisega vabanenud ADP poolt.

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

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

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

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

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

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

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

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

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

Jaotumine

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

Metabolism

Klopidooreel metaboliseerub ulatuslikult maksas. *In vitro* ja *in vivo* metaboliseeritakse klopidooreel 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 klopidooreel vahemetaboliidiks – 2-okso-

klopidogreeliks. Vahemetaboliit 2-okso-klopidogreeli edasise metabolismi tulemusena tekib aktiivne metaboliit – klopidogreeli tioolderivaat. Seda metaboolset rada vahendavad *in vitro* CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 ja CYP2B6. Aktiivne tioolmetaboliit, mis on isoleeritud *in vitro*, seondub kiiresti ja pöördumatult trombotsüütide retseptoritega, pärssides sellega trombotsüütide agregatsiooni.

Eliminatsioon

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

Farmakogeneetika

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

CYP2C19 fenotüübi ja genotüübi esinemissagedus

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

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

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

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

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

Eripopulatsioonid

Nendes eripopulatsioonides ei ole klopidoogreeli aktiivse metaboliidi farmakokineetika teada.

Neerukahjustus

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

Maksakahjustus

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

Rass

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

Väga suurte annuste kasutamisel täheldati rottil ja paavianil seedetrakti häireid (gastritiit, maoerosioonid ja/või oksendamise).

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

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

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

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Makrogool 6000

Tselluloos, mikrokristalne (E460)

Krospovidoon, A-tüüpi

Kastoorõli, hüdrogeenitud

Õhuke polümeerikate:
Makrogool 6000
Etüülselluloos (E462)
Titaandioksiid (E171)

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaal-blisterpakendis niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

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

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Acino Pharma GmbH
Am Windfeld 35
83714 Miesbach
Saksamaa

8 MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/09/547/001-007

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

21/09/2009

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

LISA II

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

A. TOOTMISLOA HOIDJA, KES VASTUTAB RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Acino AG
Am Windfeld 35
83714 Miesbach
Saksamaa

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

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

B. MÜÜGILOA TINGIMUSED

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

Retseptiravim.

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

Ei ole kohaldatav.

- **MUUD TINGIMUSED**

Ohutusseire süsteem

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

Riskijuhtimiskava

Ei ole kohaldatav.

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

Perioodilised ajakohastatud ohutusuaruanded

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

LISA III

PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Clopidogrel Sandoz 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid klopidogreel
Klopidogreel

2 TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

3. ABIAINED

Sisaldab ka hüdrogeenitud kastoorõli. Enamat teavet lugege pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

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

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaal-blisterpakendis niiskuse eest kaitstult.

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

Acino Pharma GmbH
Am Windfeld 35
83714 Miesbach
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/09/547/001-007

13. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

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

Clopidogrel Sandoz 75 mg

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

BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Clopidogrel Sandoz 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Klopidogreel

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Acino Pharma GmbH

3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni

4. PARTII NUMBER

Partii nr

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE

Clopidogrel Sandoz 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid Klopidogreel

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte.

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

Infolehes antakse ülevaade:

1. Mis ravim on Clopidogrel Sandoz ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Clopidogrel Sandoz'e kasutamist
3. Kuidas Clopidogrel Sandoz't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Clopidogrel Sandoz't säilitada
6. Lisainfo

1. MIS RAVIM ON CLOPIDOGREL SANDOZ JA MILLEKS SEDA KASUTATAKSE

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

Clopidogrel Sandoz't võetakse verehüübivate (trombide) vältimiseks, mis tekivad kõvastunud veresoontes (arterites). Seda protsessi nimetatakse aterotromboosiks, mis võib viia aterotrombootiliste kahjustusteni (nagu insult, südameatakk või surm).

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

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

2. MIDA ON VAJA TEADA ENNE CLOPIDOGREL SANDOZ'E KASUTAMIST

Ärge kasutage Clopidogrel Sandoz't:

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

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

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Clopidogrel Sandoz:

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

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

Clopidogrel Sandoz võtmise ajal:

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

Lapsed ja noorukid

Clopidogrel Sandoz ei ole ette nähtud lastele või noorukitele.

Kasutamine koos teiste ravimitega:

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

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

Eriti peate te rääkima oma arstile kui kasutate

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

Atsetüülsalitsüülhape on aine, mida sisaldavad paljud valu- ja palavikuvastased ravimid.

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

Clopidogrel Sandoz võtmine koos toidu ja joogiga

Clopidogrel Sandoz'it võib võtta koos toiduga või ilma.

Rasedus ja imetamine

Seda ravimit pole soovitatav kasutada raseduse ja rinnaga toitmise ajal.

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

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

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

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

Oluline teave mõningate Clopidogrel Sandoz koostisainete suhtes:

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

3. KUIDAS CLOPIDOGREL SANDOZ'T KASUTADA

Võtke Clopidogrel Sandoz't alati täpselt nii nagu arst on teile rääkinud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu arsti või apteekriga.

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

Clopidogrel Sandoz't tuleb kasutada nii kaua, kui arst teile seda välja kirjutab.

Kui te võtate Clopidogrel Sandoz't rohkem kui ette nähtud

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

Kui te unustate Clopidogrel Sandoz't võtta

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

Kui te lõpetate Clopidogrel Sandoz'e võtmise

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

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

4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED

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

Võtke otsekohe ühendust oma arstiga, kui teil tekib:

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

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

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

Kõrvaltoimed võivad esineda teatud esinemissagedusega, mida määratletakse järgmiselt.

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

Teised kõrvaltoimed, mida on täheldatud klopidoogreeli kasutamisel:

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

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

5. KUIDAS CLOPIDOGREL SANDOZ SÄILITADA

Hoida originaalblistris niiskuse eest kaitstult.

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

Ärge kasutage Clopidogrel Sandoz’ t, kui märkate blisteri või õhukese polümeerikattega tablettide silmaga nähtavat mis tahes kahjustust.

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

6. LISAINFO

Mida Clopidogrel Sandoz sisaldab

Toimeaine on klopidoogreel. Iga tablett sisaldab 75 mg klopidoogreeli (besilaadina).

Abiained on:

Tableti sisu:

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

Õhuke polümeerikate:

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

Kuidas Clopidogrel Sandoz välja näeb ja pakendi sisu

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

Müügiloa hoidja

Acino Pharma GmbH
Am Windfeld 35
83714 Miesbach
Saksamaa

Tootja

Acino AG
Am Windfeld 35
83714 Miesbach
Saksamaa

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

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

België/Belgique/Belgien

Sandoz N.V.
Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde
Tél/Tel: +32 (0)2 722 97 97

България

Representative office Sandoz d.d.
Business Park Sofia, buil. 8B, fl. 6
BG-1766 Sofia
Тел.: + 359 2 970 47 47

Česká republika

Sandoz s.r.o.
Jeseniova 30
CZ-13000 Praha 3
Tel: +420 221 421 611
office.cz@sandoz.com,

Danmark

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
info.sandoz-dk@sandoz.com

Deutschland

Sandoz Pharmaceuticals GmbH
Raiffeisenstraße 11
D-83607 Holzkirchen
Tel: +49 8024 902 4000
info@sandoz.de

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal,
Pärnu mnt 105,
EE-11312 Tallinn,
Tel: +372 6652400

Ελλάδα

Sambrook Med SA
Καρτισβάνη 6
Π. Φάληρο
GR-175 64 Πειραιας
Τηλ: + 30 210 8194 322
ldimomeleti@gerolymatos.gr

España

Sandoz Farmacéutica, SA
Avda. Osa Mayor, 4
E-28023 Aravaca (Madrid)
Tel. +34 917401280
sandoz.responde@sandoz.com

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz Pharmaceuticals GmbH
Raiffeisenstraße 11
D-83607 Holzkirchen
Deutschland
Tél/Tel: +49 8024 902 4000
info@sandoz.de

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.
Tímár u. 20.
H-1034 Budapest
Tel: +36 1 430 2890
info.hungary@sandoz.com

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
79, Simpson Street
MT-Marsa HMR 14
Tel: + 356 21220174
info@vjsalomone.com

Nederland

Sandoz B.V.
Veluwezoom 22
NL-1327 AH Almere
Tel: +31 36 5241600
info.sandoz-nl@sandoz.com

Norge

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmark
info.sandoz-dk@sandoz.com

Österreich

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl
Tel: +43 (0)53382000

Polska

Lek Polska Sp.z o.o.
ul. Domaniewska 50 C
PL - 02-672 Warszawa
Tel: +48 22 549 15 00

Portugal

Sandoz Farmacêutica Lda.
Alameda da Beloura
Edifício 1, 2º andar - Escritório 15
P-2710-693 Sintra
Tel: +351 21 0008781

France

Sandoz SAS
49, avenue Georges Pompidou
F-92593 Levallois-Perret Cedex
Tél: +33 1 4964 4800

Ireland

Sandoz Pharmaceuticals GmbH
Raiffeisenstraße 11
D-83607 Holzkirchen
Germany
Tel: +49 8024 902 4000
info@sandoz.de

Ísland

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmörk
info.sandoz-dk@sandoz.com

Italia

Sandoz S.p.A.
Largo Umberto Boccioni, 1
I-21040 Origgio / VA
Tel: +39 02 96541

Κύπρος

Panicos Hadjigeorgiou
για P. T. Hadjigeorgiou Co Ltd
Ταχυδρομική Διεύθυνση: T.K. 53158 CY-3301
Λεμεσός
Διεύθυνση γραφείου: Γιλτίζ 31 CY-3042
Λεμεσός
Τηλ: 00357 25372425
hapanicos@cytanet.com.cy

Latvija

Sandoz d.d. Representative Office in Latvia
Meza Str. 4
LV-1048, Riga
Tel: +371 67892006

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d.,
Branch Office Lithuania
Seimyniskiu Str. 3A
LT-09312 Vilnius
Tel: +370 5 2636037

România

Sandoz Pharma Services S.R.L.
Victoria Business Park
Soseaua Bucuresti-Ploiesti 73-81
Corp 2, etaj 2, Sector 1-RO
Tel: +40 21 4075183

Slovenija

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
SI-1526 Ljubljana
Tel: +386 1 5802111
info.lek@sandoz.com

Slovenská republika

Sandoz d.d. - organizačná zložka
Galvaniho 15/C
SK-821 04 Bratislava
Tel: +421 2 48 200 600

Suomi/Finland

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Tanska/Danmark
info.sandoz-dk@sandoz.com

Sverige

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmark
info.sandoz-dk@sandoz.com

United Kingdom

Sandoz Ltd
37 Woolmer Way
Bordon GU35 9QE – UK
Tel: +44 1420 478301
uk.drugsafety@sandoz.com

Infoleht on viimati kooskõlastatud

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

Ravimil on müügiluba lõppenud