

Ravimil on müügiluba lõppenud

LISA I
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Clopidogrel Teva Generics B.V. 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

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

Abiaine:

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 13 mg hüdrogeenitud kastoorõli.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Roosad ümmargused ja veidi kumerad õhukese polümeerikattega tabletid.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Klopidogreel on näidustatud täiskasvanutel ateroskleroosiliste tüsistuste vältimiseks:

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

Lisainformatsiooni palun vt lõik 5.1.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

- Täiskasvanud ja eakad
Klopidogreeli tuleb manustada ühekordse ööpäevase 75 mg annusena koos toiduga või ilma. Ägeda koronaarsündroomiga patsiendid:
 - ST segmendi elevatsioonita ägeda koronaarsündroomiga patsientidel (ebastabiilne stenokardia või Q-sakita müokardiinfarkt): ravi klopidogreeliga alustatakse ühekordse löökannusega 300 mg, seejärel jätkatakse 75 mg-ga üks kord ööpäevas (koos atsetüülsalitsüülhappega (ASH) 75...325 mg ööpäevas). Kuna ASH suuremad annused suurendavad verejooksu riski, ei soovitata suuremaid ASH annuseid kui 100 mg. Ravi optimaalne kestus ei ole teada. Kliiniliste uuringute tulemuste põhjal võiks soovitada kuni 12 kuud kestvat ravi, maksimaalset toimet täheldati 3. kuul (vt lõik 5.1).
 - ST segmendi elevatsiooniga ägeda müokardi infarkt: klopidogreeli tuleb manustada ühekordse ööpäevase annusena 75 mg, alustades 300 mg küllastusannusega kombinatsioonis ASH-ga koos trombolüütiliste ravimitega või ilma. Üle 75 aasta vanustel patsientidel peab alustama ravi klopidogreeliga ilma küllastusannuseta. Kombinatsioonravi peab alustama nii ruttu kui võimalik pärast sümptomite teket ning jätkama vähemalt 4 nädalat. Klopidogreeli ja ASH kombinatsioonravist saadavat kasu üle neljanädalase kasutamise korral ei ole antud tingimustel uuritud (vt lõik 5.1).

- Farmakogeneetika
CYP2C19 puudulikkude metaboliseerimisvõimega kaasneb väiksem ravivastus klopidoogreelile. Optimaalne annustamine nn puudulike metaboliseerijate jaoks vajab veel täpsustamist (vt lõik 5.2).
- Pediaatrilised patsiendid
Klopidoogreeli ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel ei ole veel tõestatud.
- Neerukahjustus
Neerukahjustusega patsientidel on ravikogemus piiratud (vt lõik 4.4).
- Maksakahjustus
Mõõduka maksakahjustusega patsientidel, kellel võib olla verejooksu diatees (vt lõik 4.4), on ravikogemus piiratud.

4.3 Vastunäidustused

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

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Verejooks ja hematoloogilised häired

Riski tõttu verejooksude ja hematoloogiliste kõrvaltoimete tekkeks tuleb määrata vererakkude arv ja/või teha kõik muud vajalikud analüüsid otsekohe, kui ravi ajal ilmnevad mingidki verejooksule viitavad kliinilised sümptomid (vt lõik 4.8). Samas on teiste trombotsüütide agregatsiooni pärssivate ainete kasutamisel klopidoogreeli manustamisel olla ettevaatlik patsientide puhul, kellel on traumade, operatsioonide või muude patoloogiliste seisundite tõttu risk verejooksu tekkeks suurenenud ja patsientide puhul, keda ravitakse ASH, hepariin, 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 invasiivseid kardiaalseid protseduure või kirurgiat. Klopidoogreeli samaaegne kasutamine suukaudsete antikoagulantidega ei ole soovitatav, kuna see võib suurendada verejooksu intensiivsust (vt lõik 4.5).

Kui patsiendile kavatsen tehakse plaaniline operatsioon ja trombotsüütide agregatsiooni vastane toime ei ole ajutiselt soovitud tuleks klopidoogreeli manustamine lõpetada 7 päeva enne operatsiooni. Enne iga kirurgilist protseduuri, samuti enne iga uue ravimi kasutamist peavad patsiendid informeerima arste ja hambakarite, et nad kasutavad klopidoogreeli. Klopidoogreel pikendab veritsusaega, seda tuleb kasutada ettevaatlikult patsientide puhul, kellel esinevad verejooksule kalduvad kahjustused (eriti seedetrakti- ja silmasisesed).

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

Trombootiline trombotsütopeeniline purpur (TTP)

Väga harvadel juhtudel on klopidoogreeli manustamise järgselt teatatud trombootilise trombotsütopeenilise purpuri (TTP) esinemisest, mõnikord isegi pärast lühiajalist kasutamist. Seda iseloomustab trombotsütopeenia ja mikroangiopaatile 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 ole klopidooreeli soovitatav kasutada esimese 7 päeva jooksul pärast ägedat isheemilist insulti.

Tsütokroom P450 2C19 (CYP2C19)

Farmakogeneetika: kirjanduse andmetel on geneetiliselt vähenenud CYP2C19 funktsiooniga patsientidel klopidooreeli aktiivse metaboliidi süsteemne saadavus väiksem ja trombotsüütide vastus vähenenud; pärast müokardi infarkti on kardiovaskulaarsete haigusjuhtude sagedus üldiselt suurem kui CYP2C19 normaalse funktsiooniga patsientidel (vt lõik 5.2).

Klopidooreel metaboliseerub aktiivseks metaboliidiks osaliselt CYP2C19 vahendusel, mistõttu selle ensüümi aktiivsust pärssivad ravimid vähendavad eeldatavasti klopidooreeli aktiivse metaboliidi taset. Selle koostoime kliiniline tähtsus ei ole teada. Ettevaatusabinõuna tuleb vältida CYP2C19 inhibeervate ravimite samaaegset kasutamist (vt lõik 4.5 CYP2C19 inhibeervate nimekiri, vt ka lõik 5.2).

Neerukahjustus

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

Maksakahjustus

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

Abiained

See ravimpreparaat sisaldab hüdrogeenitud kastoorõli, mis võib elutada maoärritust ja kõhulahtisust.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Suukaudsed antikoagulandid: klopidooreeli ja suukaudsete antikoagulantide samaaegne kasutamine ei ole soovitatav, kuna see võib suurendada verejooksude tugevust (vt lõik 4.4).

Glükoproteiin IIb/IIIa inhibiitorid: klopidooreeli tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kes saavad samaaegselt glükoproteiin IIb/IIIa inhibiitoreid (vt. lõik 4.4).

Atsetüülsalitsüülhape (ASH): ASH ei muutnud klopidooreeli toimet pärssida ADP poolt esile kutsutud trombotsüütide agregatsioonile, kuid ASH vähendas klopidooreeli toimet kollageeni poolt esile kutsutud trombotsüütide agregatsioonile. Siiski, 500 mg ASH samaaegne manustamine kaks korda ööpäevas ühe päeva jooksul ei tugevdanud klopidooreeli poolt esile kutsutud veritsusaja pikenemist. Võimalik on klopidooreeli ja atsetüülsalitsüülhappe vaheline farmakodünaamiline interaktsioon, mis suurendab riski verejooksu tekkeks. Seetõttu tuleb nende samaaegsel kasutamisel olla ettevaatlik (vt lõik 4.4). ASH ja klopidooreeli on siiski samaaegselt kasutatud kuni ühe aasta jooksul (vt lõik 5.1).

Hepariin: tervetel vabatahtlikel läbi viidud kliinilises uuringus ei muutnud klopidooreel hepariini toimet koagulatsioonile ning klopidooreeli manustamisel ei olnud hepariini annust vaja muuta. Hepariini samaaegne manustamine ei avaldanud mõju klopidooreeli poolt esile kutsutud trombotsüütide agregatsioonile pärssimisele. Võimalik on klopidooreeli ja hepariini vaheline farmakodünaamiline koostoime, mis suurendab riski verejooksu tekkeks. Seetõttu tuleb nende samaaegsel kasutamisel olla ettevaatlik (vt lõik 4.4).

Trombolüütikumid: ägeda müokardiinfarktiga patsientidel hinnati klopidooreeli, fibrinospetsiifiliste või mitte-fibrinospetsiifiliste trombolüütiliste ravimite ja hepariini samaaegse manustamise ohutust. Kliiniliselt oluliste verejooksude esinemissagedus oli sarnane sellele, mida täheldati trombolüütiliste ravimite ja hepariini manustamisel koos ASH-ga (vt lõik 4.8).

MSPVA-d: tervetel vabatahtlikel läbi viidud kliinilises uuringus suurendas klopidooreeli ja naprokseeni samaaegne manustamine varjatud verekaotust seedetraktist. Kuid kuna puuduvad koostoime uuringud teiste MSPVA-dega, on hetkel ebaselge, kas suurenenud risk seedetrakti

verejooksu tekkeks kaasneb kõigi MSVPA-dega. Järelikult tuleb klopidoogreeli koos MSVPA-dega, sh 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 eeldatavasti klopidoogreeli aktiivse metaboliidi taset. Selle koostoime kliiniline tähtsus ei ole teada. Ettevaatusabinõuna tuleb vältida CYP2C19 inhibeervate ravimite samaaegset kasutamist (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

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

Prootonpumba inhibiitorid (PPI):

Ristuvast kliinilises uuringus manustati 5 päeva jooksul ainult klopidoogreeli (300 mg kullatustusannus, seejärel 75 mg ööpäevas) või klopidoogreeli koos omeprasooliga (samaaegselt 80 mg/). Klopidoogreeli manustamisel koos omeprasooliga vähenes klopidoogreeli aktiivse metaboliidi mõju 45% (1. päev) ja 40% (5. päev) võrra. Klopidoogreeli manustamisel koos omeprasooliga vähenes trombotsüütide agregatsiooni inhibeermine 5 µM ADP-ga keskmiselt 39% (24 tundi) ja 21% (5. päev). Teises uuringus ilmnas, et klopidoogreeli ja omeprasooli manustamine 12-tunnise vahetusega ei hoidnud ära koostoime teket, mis tõenäoliselt on tingitud omeprasooli inhibeervast toimest CYP2C19-le. Esomeprasoolil on oodata sama koostoimet klopidoogreeliga.

Nii jälgimis- kui ka 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. Samaaegne fenobarbitaali või östrogeeni manustamine ei mõjutanud eriti klopidoogreeli farmakodünaamilist aktiivsust.

Klopidoogreeli samaaegne manustamine ei mõjutanud digoksiini ega teofüllüüni 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 kontsentratsiooni suurenemist plasmas. CAPRIE uuringu tulemused näitavad, et fenütoiini ja tolbutamiidi võib ohutult manustada koos klopidoogreeliga.

Peale ülalkirjeldatud spetsiaalsete 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, beetablokaatorid, AKE inhibiitorid, kaltsiumikanali blokaatorid, kolesterooli taset langetavad ained, pärgartereid laiendavad ravimid, antidiabeetilised ravimid (k.a insuliin), antiepileptilised ravimid ja GPIIb/IIIa antagonistid, mis ükski ei põhjutanud kliiniliselt olulisi ebasoovitavaid koostoimeid.

4.6 Rasedus ja imetamine

Kuna klopidoogreeli kasutamise kohta raseduse ajal puuduvad kliinilised andmed, on klopidoogreeli ettevaatuse mõttes parem raseduse ajal mitte kasutada.

Loomuuringutes ei ilmnenu klopidoogreeli kasutamisel tõendeid kahjustava toime kohta rasedusele, embrüonaalsele/loote arengule, poegimisele ja postnataalsele arengule (vt lõik 5.3).

On teadmata, kas klopidoogreel eritub inimese rinnapiima. Loomkatsed on näidanud, et klopidoogreel eritub rinnapiima. Ettevaatusabinõuna ei tohi Clopidogrel Teva Generics B.V. ravi ajal rinnaga toitmist jätkata.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Klopidoogreel ei oma toimet autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele või on see toime ebaoluline.

4.8 Kõrvaltoimed

Klopidoogreeli ohutust on uuritud enam kui 42 000-l kliinilistes uuringutes osalenud patsiendil, kaasa arvatud enam kui 9000 patsienti, keda raviti 1 aasta või kauem. CAPRIE, CURE, CLARITY ja COMMIT uuringutes täheldatud kliiniliselt olulisi reaktsioone käsitletakse alljärgnevalt. Kokkuvõtvalt oli CAPRIE uuringus klopidoogreel annuses 75 mg/ööpäevas võrreldav ASH annusega 325 mg/ööpäevas sõltumata vanusest, soost ja rassist. Lisaks kogemusele kliinilistest uuringutest on teatatud spontaansetest kõrvaltoimetest.

Kliinilistes uuringutes, samuti turustamisjärgselt on kõige sagedasem kõrvaltoime verejooks, millest teatati enamasti esimese ravikuu jooksul.

CAPRIE-uuringus oli mistahes verejooksu üldine esinemissagedus nii klopidoogreeli kui ka ASH-ga ravitud patsientidel 9,3%. Raskete juhtude esinemissagedus oli klopidoogreeliga 1,4% ja ASH-ga 1,6%.

CURE uuringus sõltus suurte verejooksude esinemissagedus klopidoogreel + ASH grupis ASH annusest (<100 mg: 2,6%; 100...200 mg: 3,3%; >200 mg: 4,9%), samuti platseebo + ASH grupis (<100 mg: 2,0%; 100...200 mg: 2,3%; >200 mg: 4,0%). Verejooksu risk (eluohhtlikud, suured, vähemtähtsad ja teised) vähenes uuringu käigus: 0...1 kuu (klopidoogreel: 9,6%; platseebo: 6,6%), 1...3 kuud (klopidoogreel: 4,5%; platseebo 2,3%), 3...6 kuud (klopidoogreel: 3,8%; platseebo 1,6%), 6...9 kuud (klopidoogreel: 3,2%; platseebo: 1,5%), 9...12 kuud (klopidoogreel: 1,9%; platseebo: 1,0%). Klopidoogreel + ASH rühma patsientidel, kes lõpetasid ravi vähemalt viis päeva enne operatsiooni, ei esinenud suuri verejooke 7 päeva jooksul pärast koronaaršunteerimist (4,4% klopidoogreel + ASH vs 5,3% platseebo + ASH). Patsientidel, kes jätkasid selle viie operatsioonini jäänud päeva jooksul ravi, oli verejooksu esinemine 9,6% klopidoogreel + ASH grupis ja 6,3% platseebo + ASH grupis.

CLARITY uuringus suurenes verejooksude üldine esinemissagedus klopidoogreel+ASH grupis (17,4%), võrreldes platseebo+ASH grupiga (12,9%). Suurte verejooksude esinemissagedus oli mõlemas grupis samaväärne (1,3% klopidoogreel+ASH grupis versus 1,1% platseebo+ASH grupis). Sama täheldati lähteomaduste ning fibrinolüütilise või hepariinravi alusel määratletud patsientide alagruppides.

COMMIT uuringus oli mittetsebraalsete ja tsebraalsete suurte verejooksude üldine esinemissagedus madal ning samaväärne mõlemas grupis (0,6% klopidoogreel+ASH grupis versus 0,5% platseebo+ASH grupis).

Kliinilistes uuringutes või spontaanselt registreeritud teised kõrvaltoimed on loetletud alljärgnevas tabelis. Nende esinemissagedus on defineeritud järgmiselt: sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$). 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 (mõnikord on teatatud surmaga lõppenud juhtudest), peavalu, paresteesia, pearinglus		Maitsetundlikkuse häired
Silma kahjustused		Verejooks silmast (konjunktivaalne, silma, reetina)		
Kõrva ja labürindi kahjustused			Vertiigo	
Vaskulaarsed häired	Hematoom			Tõsine hemorraagia, operatsioonihaava verejooks, vaskuliit, hüpotensioon
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Nina-verejooks			Hingamisteede verejooks (hemoptüüs, kopsuverejooks), bronhospasm, interstitsiaalne pneumoniit
Seedetrakti häired	Seedetrakti verejooks, kõhu-lahtisus, kõhuvalu, düspepsia	Maohaavand ja duodenaalhaavand, gastriit, oksendamine, iiveldus, kõhukinnisus, metrorraia	Retroperitoneaalne verejooks	Letaalse lõppega seedetrakti ja retroperitoneaalne verejooks, pankreatiit, koliit (sealhulgas haavandiline või lümfotsütaarne koliit), stomatiit
Maksa ja sapiteede häired				Äge maksakahjustus, hepatiit, kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsides
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Vere-valumite teke	Lööve, kihelus, naha veritsemine (purpur)		Bulloosne dermatiit (toksiiline epidermaalne nekrolüüs, Stevens-Johnsoni sündroom, multiformne erüteem), angioödeem, erütematoosne lööve, urtikaaria, ekseem, lame lihhen
Lihaskoe, sidekoe ja luu kahjustused				Lihaskoe verejooks (hemartroos), artriit, artralgia, müalgia
Neerude ja kuseteede häired		Hematuuria		Glomerulonefriit, kreatiniini tõus veres
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Süstekoha verejooks			Palavik
Uuringud		Veritsusaja pikenemine, neutrofiilide arvu langus,		

Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv
		trombotsüütide arvu langus		

4.9 Üleannustamine

Üleannustamine klopidooreeli manustamisel võib viia veritsusaja pikenemisele ja järgnevatele veritsustüsistustele. Verejooksude tekkimisel tuleb kaaluda vastavat ravi. Klopidooreeli farmakoloogilise toime antidooti ei tunta. Kui on vajalik koheselt pikenenud veritsusaega korrigeerida, võib klopidooreeli toimet pöörata trombotsüütide infusiooni abil.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

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

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

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

Klopidooreeli ohutust ja efektiivsust on hinnatud 4 topletpimemeetodil teostatud uuringus, milles osales üle 20000 patsiendi: CAPRIE uuringus võrreldi klopidooreeli ASH-ga, CURE, CLARITY ja COMMIT uuringutes võrreldi klopidooreeli platseeboga, mõlemat ravimit manustatuna koos ASH ja muulaadse standardraviga.

Hiljutine müokardi infarkt (MI), hiljutine insult või väljakujunenud perifeersete arterite haigus

CAPRIE uuringusse kaasati 19 185 patsienti, kellel aterotromboos oli väljendunud hiljutise müokardiinfarktina (<35 päeva), hiljutise isheemilise insuldina (7 päeva kuni 6 kuud) või perifeersete arterite haigusega (PAD). Patsiendid randomiseeriti saama klopidooreeli 75 mg ööpäevas või ASH-d 325 mg ööpäevas. Neid jälgiti 1...3 aastat. Müokardiinfarkti alarühmas raviti enamikku patsiente infarktile järgnenud paari päeva jooksul ASH-ga.

Võrreldes ASH-ga vähendas klopidooreel oluliselt uute isheemiliste tüsistuste esinemist (kombineeritud tulemusnäitaja: müokardiinfarkt, isheemiline insult ja surm vaskulaarsetel põhjustel). 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 müokardi infarkt) (RRR=23,7%; CI: 8,9...36,2), väiksemat efekti (ei erinenud oluliselt ASH rühmast) täheldati insuldi patsientidel (RRR=7,3%; CI: - 5,7...18,7 [$p=0,258$]). Patsientidel, kes kaasati uuringusse ainult hiljutise müokardiinfarkti põhjal, andis 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.

Äge koronaarsündroom

CURE-uuringusse kaasati 12 562 ST-segmendi elevatsioonita ägeda koronaarsündroomiga patsienti (ebastabiilne stenokardia või Q-sakita müokardiinfarkt), kellel viimane valuhoog rindkeres või isheemia sümptomaatika esines viimase 24 tunni jooksul. Nõutav oli, et patsientidel olid uuele isheemiale viitavad EKG muutused või kardiaalsete ensüümide aktiivsuse tõus või troponiin I või T väärtuse tõus vähemalt kaks korda üle normväärtuse. Patsientide randomiseeriti kahte rühma, kes said klopidooreeli (300 mg löökannusena, sellele järgnes 75 mg ööpäevas, $N=6259$) või platseebot ($N=6303$), mõlemad grupid said ka ASH-d (75...325 mg üks kord ööpäevas) ja muud standardravi. Patsiente raviti kuni üks aasta. CURE-uuringus said 823 (6,6%) patsienti samaaegselt raviks ka GPIIb/IIIa retseptorite antagonistide. Hepariini manustati rohkem kui 90%-le patsientidest. Samaaegne hepariinravi ei mõjutanud märkimisväärselt verejooksude suhtelist taset klopidooreeli ja platseeborühma vahel.

Primaarse tulemusnäitajaga patsientide arv [kardiovaskulaarne (CV) surm, müokardiinfarkt (MI) või insult] oli klopidooreeli rühmas 582 (9,3%) ja platseeborühmas 719 (11,4%), 20%-line suhtelise riski langus (95% CI 10...28%; $p=0,00009$) klopidooreeli rühmas (17%-line suhtelise riski langus konservatiivset ravi saanud patsientidel, 29% kui neil oli perkutaanne transluminaalne koronaaride angioplastika (PTKA) ilma või koos stendiga ja 10% kui neil teostati koronaararterite šunteerimine (KAS)). Uued kardiovaskulaarsed tüsistused (esmane tulemusnäitaja) hoiti ära, 22%-lise (CI: 8,6, 33,4), 32%-lise (CI: 12,8, 46,4), 4%-lise (CI: -26,9, 26,7), 6%-lise (CI: -35,5, 34,3) ja 14%-lise (CI: -31,6, 44,2) suhtelise riski langusega vastavalt 0...1, 1...3, 3...6, 6...9 ja 9...12-kuul hinnatuna. Seega üle 3 kuu kestnud ravi korral klopidooreel + ASH grupis saavutatud kasu enam ei suurenenud, kuid verejooksu risk säilis (vt lõik 4.4).

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

Kombineeritud esmase tulemusnäitajaga (kardiovaskulaarne (CV) surm, MI, insult või refraktoorne isheemia) patsientide arv oli klopidooreeli rühmas 1035 (16,5%) ja platseeborühmas 1187 (18,8%), 14%-line suhtelise riski langus (95% CI 6...21%; $p=0,0005$) klopidooreeli rühmas. See kasu väljendus peamiselt müokardiinfarkti esinemissageduse statistiliselt olulises vähenemises (287 (4,6%) klopidooreeli rühmas ja 363 (5,8%) platseeborühmas). Puudus toime ebastabiilse stenokardiaga patsientide rehospitalseerimise sagedusele.

Erinevate näitajatega (nt ebastabiilne stenokardia, või Q-sakita müokardiinfarkt, madal või kõrge risk, diabeet, revaskularisatsiooni vajadus, vanus, sugu jne) patsiendirühmade tulemused olid vastavuses esmase analüüsi tulemustega. Eriti näitasid *post-hoc* analüüsi andmed 2172 patsiendi kohta (17% CURE kogupopulatsioonist), kellele paigaldati võrkтору (koronaarstent) (stent-CURE), et võrreldes

platseeboga näitas klopidoogreel märkimisväärselt suhtelise riski vähenemist (RRR) 26,2% esmase kombineeritud tulemusnäitaja osas (surm kardiovaskulaarsel põhjusel, MI, insult) ning 23,9% teise esmase kombineeritud tulemusnäitaja osas (surm kardiovaskulaarsel põhjusel, MI, insult või refraktaarne isheemia). Veelgi enam, klopidoogreeli ohutusprofiil selle alagrupi patsientidel ei toonud esile ühtki erilist probleemi. Seega vastavad selle alarühma tulemused uuringu üldistele tulemustele.

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

ST segmendi elevatsiooniga ägeda MI-ga patsientidel uuriti klopidoogreeli efektiivsust ja ohutust 2 randomiseeritud platseebo-kontrollitud topeltpimeetodil teostatud uuringus: CLARITY ja COMMIT.

CLARITY uuringus osales 3491 patsienti, kellel ST segmendi elevatsiooniga MI alguses oli möödunud kuni 12 tundi ning planeeriti trombolüütilist ravi. Patsientidele manustati klopidoogreeli (300 mg küllastusannus, seejärel 75 mg ööpäevas, n=1752) või platseebot (n=1739), mõlemat kombinatsioonis ASH-ga (küllastusannus 150...325 mg, seejärel 75...162 mg ööpäevas), fibrinolüütilise ravimi ja vajadusel hepariiniga. Patsiente jälgiti 30 päeva. Esmase 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 ≥ 65 -aastaseid naisi 19,7% ja mehi 29,2%. Kokku 99,7% patsientidest sai fibrinolüütikume (fibriinspetsiifilisi 68,7% ja mittespetsiifilisi 31,1%), 89,5% hepariini, 78,7% beetablokaatoreid, 54,7% AKE inhibiitoreid ja 63% statiine.

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

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

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

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Klopidoogreel imendub kiiresti pärast ühekordset ja korduvat suukaudset manustamist annuses 75 mg ööpäevas. Muutumatu klopidoogreeli keskmine maksimaalne 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 klopidoogreeli metaboliitide eritumisest uriiniga.

Jaotumine

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

Metabolism

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

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 korduvalt 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 fenotüüpi ja genotüübi esinemissagedus

	Esinemissagedus (%)		
	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 uuritavaal 7 uuringus. 300 või 600 mg küllastusannuse ja 75 mg säilitusannuse manustamise järgselt langesid CYP2C19 vähenenud metabolismiga keskmistel ja puudulikel metaboliseerijatel aktiivse metaboliidi C_{max} ja AUC väärtused 30%...50% võrra. Aktiivse metaboliidi väiksem süsteemne saadavus väljendub trombotsüütide pärssimise langusena või trombotsüütide kõrgema jääkreaktiivsusest. 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.

Võimalikud on muude CYP450 ensüümide geneetilised variandid, mis võivad mõjutada klopidoogreeli aktiivsete metaboliitide teket.

Patsientide erirühmad

Nendes eripopulatsioonides ei ole klopidoogreeli aktiivse metaboliidi farmakokineetika teada.

Neerukahjustus

Klopidoogreeli korduval manustamisel annuses 75 mg ööpäevas 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 ööpäevas. Lisaks oli kliiniline talutavus hea kõigil patsientidel.

Maksakahjustus

Klopidoogreeli korduval manustamisel 10 päeva vältel annuses 75 mg ööpäevas 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 metabolisatsioonivõime erineb sõltuvalt rassist ja etnilisest päritolust (vt Farmakogeneetika). Kirjandusest on olemas piiratud andmed Asia populatsiooni kohta, hindamaks CYP genotüübi kliinilist mõju kliinilistele tulemusnäitajatele.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

Väga suurte annuste korral teatati rottil ja paavianil seedetrakti häiretest (gastriid, maoerosioonid ja/või oksendamine).

Klopidoogreeli 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 ilmnenud kantserogeenset toimet.

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

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

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Mikrokristalne tselluloos
Kolloidne veevaba ränidioksiid
Krospovidoon (tüüp A)
Makrogool 6000
Hüdrogeenitud kastoorõli

Tableti kate:

Hüdroksüpropüütselluloos (E463)
Titaandioksiid (E171)
Punane raudoksiid (E172)
Talk
Propüleenglükool

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

OPA/alumiinium/PVC-alumiinium blistrid karbis, mis sisaldavad 28, 30, 50, 56, 84, 90 ja 100 õhukese polümeerikattega tabletti või perforeeritud üksikannustega blistrid karbis, mis sisaldavad 28x1, 28x1 (kalenderpakend), 30x1, 50x1, 56x1, 84x1, 90x1 ja 100x1 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erinõuded hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

Ravimil on müügiluba lõppenud

LISA II

- A. TOOTMISLOA HOIDJAD, KES VASTUTAVAD
RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST**
- B. MÜÜGILOA TINGIMUSED**

A. TOOTMISLOA HOIDJAD, KES VASTUTAVAD RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST

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

Krka, d.d., Novo mesto- Locna
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Sloveenia

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

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**

Ravimiohutuse süsteem

Müügiloa hoidja peab tagama, et ravimiohutuse järelevalve süsteem, nagu on kirjeldatud müügiloa taotluse moodulis 1.8.1 esitatud versioonis 8 (kuupäevaga november 2009), on loodud ja toimib enne toote turuletulekut ja toote terustamise ajal.

Perioodilised ohutusuaruanded

Clopidogrel Teva Generics B.V. perioodiliste ohutusuaruannete esitamise ajakava peab järgima viidatava ravimi perioodiliste ohutusuaruannete esitamise ajakava.

Ravimil on müügiluba lõppenud

LISA III
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTES

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Clopidogrel Teva Generics B.V. 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid
klopidogreel

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

3. ABIAINED

Sisaldab ka hüdrogeenitud kastoorõli.
Täiendavat teavet vt infolehtelt.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

28 õhukese polümeerikattega tabletti
28x1 õhukese polümeerikattega tabletti
30 õhukese polümeerikattega tabletti
30x1 õhukese polümeerikattega tabletti
50 õhukese polümeerikattega tabletti
50x1 õhukese polümeerikattega tabletti
56 õhukese polümeerikattega tabletti
56x1 õhukese polümeerikattega tabletti
84 õhukese polümeerikattega tabletti
84x1 õhukese polümeerikattega tabletti
90 õhukese polümeerikattega tabletti
90x1 õhukese polümeerikattega tabletti
100 õhukese polümeerikattega tabletti
100x1 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

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

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

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

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

Clopidogrel Teva Generics B.V. 75 mg

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

**BLISTER (28, 28x1, 30, 30x1, 50, 50x1, 56, 56x1, 84, 84x1, 90, 90x1, 100, 100x1 õhukese
polümeerikattega tabletti)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Clopidogrel Teva Generics B.V. 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid
klopidogreel

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Teva Generics B.V.

3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. MUU

Ravimil on müügiluba lõppenud

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

BLISTER (28x1 õhukese polümeerikattega tabletti - kalenderpakend)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Clopidogrel Teva Generics B.V. 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid
klopidogreel

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Teva Generics B.V.

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUBER

Partii nr:

5. MUU

Esmaspäev
Teisipäev
Kolmapäev
Neljäpäev
Reede
Laupäev
Pühapäev

Ravimil on müügiluba lõppenud

B. PAKENDI INFOLEHT

PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE

Clopidogrel Teva Generics B.V. 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 Teva Generics B.V. ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Clopidogrel Teva Generics B.V. võtmist
3. Kuidas Clopidogrel Teva Generics B.V.'d võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Clopidogrel Teva Generics B.V.'d säilitada
6. Lisainfo

1. MIS RAVIM ON CLOPIDOGREL TEVA GENERICS B.V. JA MILLEKS SEDA KASUTATAKSE

Clopidogrel Teva Generics B.V. kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse trombotsüütide agregatsiooni vastasteks ravimiteks. Trombotsüüdid on väga väikesed vere vormelemendid, mis vere hüübimise käigus kokku kleepuvad. Vältides sellist kokkukleepumist, vähendavad agregatsiooni vastased ravimid verehüüvete moodustumise võimalust (seda protsessi nimetatakse tromboosiks).

Clopidogrel Teva Generics B.V.'d võetakse verehüüvete (trombide) vältimiseks, mis tekivad kõvastunud veresoontes (arterites); seda protsessi nimetatakse aterotromboosiks, mis võib viia aterotrombootiliste tüsistusteni (nagu insult, südameatakk või surm).

Teile on määratud Clopidogrel Teva Generics B.V. aitamaks ära hoida verehüübeid ja vähendamaks riski selliste raskete tüsistuste tekkeks, sest:

- teil on arterite seinte jäigastumine (tuntud ka kui ateroskleroos) ja
- teil on eelnevalt olnud südameatakk, insult või perifeersete arterite haigus, või
- te olete tundnud tõsist valu rindkeres, mida nimetatakse "ebastabiilne stenokardia" või "südamelihase infarkt" (südameatakk). Sellise seisundi raviks võidakse paigaldada umbunud või kitsenenud arterisse võrkтору taastamiseks vajalik verevool. Arst võib teile määrata veel atsetüülsalitsüülhapet (seda ravimit kasutatakse valuvaigisti, palavikualandajana ning verehüüvete vältimiseks).

2. MIDA ON VAJA TEADA ENNE CLOPIDOGREL TEVA GENERICS B.V. VÕTMIST

Ärge võtke Clopidogrel Teva Generics B.V.'d

- kui te olete allergiline (ülitundlik) klopidogreeli või Clopidogrel Teva Generics B.V. mõne koostisosa suhtes;
- kui teil esineb haigusseisund, mis praegu põhjustab verejooksu, näiteks maohaavandist või ajuverejooksu;
- kui te põete rasket maksahaigust.

Kui te arvate, et mõni nendest kehtib teie kohta või kui teil tekib mingeid kahtlusi, konsulteerige arstiga enne Clopidogrel Teva Generics B.V. võtmist.

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Clopidogrel Teva Generics B.V.

Kui teil esineb mõni allpool nimetatud seisund, peate sellest arstile rääkima enne kui võtate Clopidogrel Teva Generics B.V.'d:

- teil esineb risk verejooksu tekkeks, nt
 - haigusseisund, millega kaasneb risk sisemise verejooksu tekkeks (nagu maohaavand);
 - verehaigus, millega kaasneb kalduvus sisemistele verejooksudele (verejooks ükskõik millistes teie keha kudedes, organites või liigestes);
 - hiljutine raske vigastus;
 - hiljutine operatsioon (ka hambaoperatsioon);
 - plaaniline kirurgiline operatsioon (sh hambaoperatsioon) eesoleva seitsme päeva jooksul;
- kui teil on olnud aju arteri tromb (isheemiline insult) viimase seitsme päeva jooksul;
- kui teil on neeru- või maksahaigus.

Clopidogrel Teva Generics B.V. võtmise ajal:

- te peate rääkima oma arstile, kui teile on planeeritud kirurgiline operatsioon (sh hambaoperatsioon);
- samuti peate te otsekohe rääkima oma arstile, kui teil tekib haigusseisund (tuntud ka kui trombootiline trombotsütopeeniline purpur või TTP), millega kaasnevad 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 verejooks lesa tavalisest kauem. See on seotud teie ravimi toimega, sest see takistab verehüüvete moodustumist. Väikeste sisselõigete või vigastuste korral, nt sisselõige habeme ajamisel, ei ole tavaliselt muretsemiseks põhjust. Vaatamata sellele, kui verejooks teeb teile muret, peate te otsekohe pöörduma oma arsti poole (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed”);
- teie arst võib teile määrata vereanalüüse.

Clopidogrel Teva Generics B.V. ei ole ette nähtud kasutamiseks lastel või noorukitel.

Kasutamine koos teiste ravimitega

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

Mõned teised ravimid võivad mõjutada Clopidogrel Teva Generics B.V. kasutamist ja vastupidi.

Eriti peate te rääkima oma arstile, kui te võtate

- suukaudseid antikoagulanse, ravimeid, mida kasutatakse vere hüübimise vähendamiseks;
- mittesteroidseid põletikuvastaseid ravimeid, mida tavaliselt kasutatakse lihaste ja/või liigeste valulike ja/või põletikuliste haiguste korral;
- hepariini või teisi ravimeid, mida kasutatakse vere hüübimise vähendamiseks;
- prootonipumpa inhibiitoreid (nt omeprasool) maoärrituse raviks;
- flukonasooli, vorikonasooli, tsiprofloksatsiini või klooramfenikooli, ravimeid, mida kasutatakse bakteriaalsete ja seeninfektsioonide raviks;
- tsimetidiini, ravimit, mida kasutatakse maoärrituse 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.

Kui teil on olnud tugev valu rindkeres (ebastabiilne stenokardia või südameatakk), võib arst teile klopidogreeli välja kirjutada kombineerituna atsetüülsalitsüülhappega, ainega, mida sisaldavad paljud valu ja palaviku vähendamiseks kasutatavad ravimid. Atsetüülsalitsüülhappe juhuslik kasutamine (vähem kui 1000 mg mistahes 24-tunnise perioodi jooksul) ei tohiks üldiselt probleeme tekitada, kuid pikemaajaliseks kasutamiseks teistel asjaoludel peab arstiga nõu pidama.

Clopidogrel Teva Generics B.V. võtmine koos toidu ja joogiga

Clopidogrel Teva Generics B.V. 'd võib võtta koos toiduga või ilma.

Rasedus ja imetamine

Seda ravimit on parem mitte kasutada raseduse ja rinnaga toitmise ajal.

Kui te olete rase või arvate, et võite olla rase, peate te sellest rääkima oma arstile või apteekrile enne kui võtate Clopidogrel Teva Generics B.V.'d. Kui te jääte rasedaks sel ajal, kui võtate Clopidogrel Teva Generics B.V.'d, konsulteerige otsekohe oma arstiga, kuna raseduse ajal ei ole soovitatav klopidooreeli võtta.

Kui te võtate Clopidogrel Teva Generics B.V.'d, konsulteerige oma arstiga lapse rinnaga toitmise teemal.

Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Clopidogrel Teva Generics B.V. ei mõjuta tõenäoliselt teie autojuhtimise või masinate kasutamise võimet.

Oluline teave mõningate Clopidogrel Teva Generics B.V. koostisainete suhtes

Clopidogrel Teva Generics B.V. sisaldab hüdrogeenitud kastoorõli, mis võib tekitada maoärritusnähte ja kõhulahtisust.

3. KUIDAS CLOPIDOGREL TEVA GENERICS B.V.'D VÕTTA

Võtke Clopidogrel Teva Generics B.V.'d alati täpselt nii nagu arst on teile rääkinud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu arsti või apteekriga.

Kui teil on olnud tugev valu rindkeres (ebastabiilne stenokardia või südamelihaseinfarkt), võib teie arst määrata teile ravi alustamiseks ühekordselt 300 mg Clopidogrel Teva Generics B.V.'d (neli 75 mg tabletti). Seejärel on tavaline annus üks 75 mg Clopidogrel Teva Generics B.V. tablett ööpäevas suukaudselt koos toiduga või ilma ja iga päev samal ajal.

Te peate võtma Clopidogrel Teva Generics B.V.'d nii kaua, kui arst teile seda välja kirjutab.

Kui te võtate Clopidogrel Teva Generics B.V.'d rohkem kui ette nähtud

Pöörduge otsekohe oma arsti poole või minge lähima haigla erakorralise meditsiini osakonda, kuna teil on suurenenud risk verejooksu tekkeks.

Kui te unustate Clopidogrel Teva Generics B.V.'d võtta

Kui te unustate Clopidogrel Teva Generics B.V. annuse võtmata, kuid see meenub teile lähema 12 tunni jooksul, võtke tablett otsekohe sisse ning järgmine annus võtke tavapärasel ajal.

Kui unustate tableti võtmata rohkem kui 12 tunni jooksul, võtke lihtsalt järgmine annus tavapärasel ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui tablett jäi eelmisel korral võtmata.

Pakendiga suuruses 28x1 tabletti saate te kontrollida tableti viimase võtmise päeva, kasutades blistrile trükitud kalendrit.

Kui te lõpetate Clopidogrel Teva Generics B.V. võtmise

Ärge lõpetage ravi. Enne ravi lõpetamist pöörduge oma arsti või apteekri poole.

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

4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED

Nagu kõik ravimid, võib ka Clopidogrel Teva Generics B.V. põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Võtke otsekohe ühendust oma arstiga, kui teil tekib:

- palavik, infektsiooni nähud või äärmine väsimus. Need võivad olla põhjustatud teatud vereliblede arvu vähenemisest.
- maksaprobleemide nähud nagu naha ja/või silmade kollasus (kollatõbi) koos nahaaluse verejooksuga või ilma, mis ilmneb punaste täppidena nahal, ja/või segasus (vt lõik 2 „Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Clopidogrel Teva Generics B.V.”).
- turse suus või nahahäired nagu lööve ja sügelus, villid nahal. Need võivad olla allergilise reaktsiooni nähud.

Kõige sagedasem kõrvaltoime (esineb 1...10 patsiendil 100-st), millest on teatatud Clopidogrel Teva Generics B.V. kasutamisel, on verejooks.

Verejooks võib esineda mao- või sooleverejooksu, nahaaluse verevalumi, hematoomi (ebaavaline nahaalune verejooks või verevalum), ninaverejooksuna, verena uriinis. Vähestel juhtudel on teatatud ka silmade, koljusisese, kopsude või liigeste verejooksust.

Kui Clopidogrel Teva Generics B.V. võtmise ajal pikeneb veritsusaeg

Kui te lõikate endale sisse või vigastate ennast, võib verejooksu peatumine võtta pisut rohkem aega kui tavaliselt. See on seotud viisiga, kuidas teie ravim toimib, hoides ära verehüübide teket. Väiksemate haavade ja vigastuste korral, näiteks sisselõikamisel habemeajamisel, ei ole tavaliselt põhjust muretsemiseks. Kui verejooks teeb teile siiski muret, peate te otsekohe pöörduma oma arsti poole (vt lõik 2 „Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Clopidogrel Teva Generics B.V.”).

Teised kõrvaltoimed, millest on teatatud Clopidogrel Teva Generics B.V. kasutamisel:

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

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

Harva esinevad kõrvaltoimed (esinevad 1...10 patsiendil 10 000-st): peapööritus.

Väga harva esinevad kõrvaltoimed (esinevad vähem kui 1 patsiendil 10 000-st): kollatõbi; tugev kõhuvalu koos seljavaluga või ilma; palavik, hingamisraskused, vahel kaasneva kõhaga; generaliseerunud allergilised reaktsioonid; turse suus; villid nahal; allergia nahal; suu põletik (stomatiit); vererõhu langus; segasus; hallutsinatsioonid; liigesevalu; lihasvalu; maitsetundlikkuse muutused.

Lisaks võib teie arst leida 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 TEVA GENERICS B.V.'d SÄILITADA

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage Clopidogrel Teva Generics B.V.'d pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

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 Teva Generics B.V. sisaldab

- Toimeaine on klopidoogreel. Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 75 mg klopidoogreeli (vesinikkloriidina).
- Abiained on mikrokristalne tselluloos, kolloidne veevaba ränidioksiid, krospovidoon (tüüp A), makrogool 6000, hüdrogeenitud kastoorõli tableti sisus ja hüdroksüpropüültselluloos (E463), titaandioksiid (E171), punane raudoksiid (E172), talk ja propüleenglükool tableti kattes.

Kuidas Clopidogrel Teva Generics B.V. välja näeb ja pakendi sisu

Õhukese polümeerikattega tabletid on roosad, ümmargused ja kergelt kumerad. Saadaval on karbid, milles on 28, 30, 50, 56, 84, 90 või 100 õhukese polümeerikattega tabletti blistrites ning karbid, milles on 28x1, 28x1 (kalenderpakend), 30x1, 50x1, 56x1, 84x1, 90x1 või 100x1 õhukese polümeerikattega tabletti perforatsiooniga üksikannustega blistrites.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

Teva Generics B.V., Computerweg 10, 3542 DR Utrecht, Holland

Tootja

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Sloveenia
Pharmachemie B.V., Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Holland

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

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

Teva Generics GmbH
Tel: (49) 351 834 0

Norge

Teva Sweden AB
Tlf: (46) 42 12 11 00

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech
Eesti filiaal
Tel: +372 611 2409

Österreich

Teva Generics GmbH
Tel: (49) 351 834 0

Ελλάδα

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

España

TEVA PHARMA, S.L.U.
Tél: +(34) 91 387 32 80

France

Teva Santé
Tél: +(33) 1 55 91 7800

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 (0)42 9395 892

Ísland

Teva UK Limited
Sími: +(44) 1323 501 111.

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +(39) 0289179805

Κύπρος

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

Latvija

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 67 784 980

Lietuva

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

Polska

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

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: (351) 214 235 910

România

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

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +(44) 1323 501 111

Infoleht on viimati kooskõrastatud

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