

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris 75 mg/75 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris 75 mg/100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris 75 mg/75 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 75 mg klopidooreeli (vesiniksulfaadina) ja 75 mg atsetüülsalitsüülhapet (ASH).

Taedaolevat toimet omavad abiained

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 48 mg laktoosi.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris 75 mg/100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 75 mg klopidooreeli (vesiniksulfaadina) ja 100 mg atsetüülsalitsüülhapet (ASH).

Taedaolevat toimet omavad abiained

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 48 mg laktoosi ja 0,81 mg *Allura Red AC*-d.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett)

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris 75 mg/75 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Kollased ovaalsed kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, ligikaudu 14,5 mm x 7,4 mm, ühel küljel on pimetrükk „CA2“ ja teisel küljel on „M“.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris 75 mg/100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Roosad ovaalsed kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, ligikaudu 14,8 mm x 7,8 mm, ühel küljel on pimetrükk „CA3“ ja teisel küljel on „M“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris on näidustatud aterotrombootiliste juhtumite sekundaarseks preventatsiooniks täiskasvanud patsientidel, kes juba võtavad nii klopidooreeli kui atsetüülsalitsüülhapet (ASH). Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris on fikseeritud annusega kombinatsioonravim ravi jätkamiseks:

- ST-segmendi elevatsioonita ägeda koronaarsündroomi (ebastabiilne stenokardia või Q-sakita müokardiinfarkt) korral, sealhulgas patsiendid, kellele paigaldatakse veresoonte võrkтору (stent) perkutaanse koronaarse interventsiooni (*percutaneous coronary intervention*, PCI) käigus
- ST-segmendi elevatsiooniga ägeda müokardi infarkti (*ST segment elevation acute myocardial infarction*, STEMI) korral patsientidel, kellel viiakse läbi perkutaanset koronaarset interventsiooni (sh patsiendid, kellele paigaldatakse koronaarstent), või farmakoteraapiat saavatel patsientidel, kellele on näidustatud trombolüütiline/fibrinolüütiline ravi

Täiendav informatsioon vt lõik 5.1.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud ja eakad

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris 75 mg/75 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris't tuleb manustada ühekordse ööpäevase annusena 75 mg/75 mg.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris 75 mg/100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris't tuleb manustada ühekordse ööpäevase annusena 75 mg/100 mg.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris'e fikseeritud annusega kombinatsiooni kasutatakse pärast ravi alustamist eraldi manustatavate klopidogreeli ja ASH-ga ning see asendab klopidogreeli ja ASH eraldi manustatavaid ravimeid.

- *ST-segmendi elevatsioonita ägeda koronaarsündroomiga patsientidel* (ebastabiilne stenokardia või Q-sakita müokardiinfarkt). Ravi optimaalne kestus on formaalselt kindlaks tegemata. Kliiniliste uuringute andmed toetavad kasutamist kuni 12 kuud ja maksimaalset efekti täheldati 3. kuul (vt lõik 5.1). Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris'e kasutamise katkestamisel võib patsiendile olla kasulik jätkata ühe trombotsüütide agregatsiooni vastase ravimiga.
- *ST-segmendi elevatsiooniga äge müokardi infarkt.*
 - Farmakoterapiat saavatel patsientidel peab ravi Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris'ega alustama nii ruttu kui võimalik pärast sümptomite teket ning jätkama vähemalt 4 nädalat. Klopidogreeli ja ASH kombinatsioonravist saadavat kasu üle neljanädalase kasutamise korral ei ole antud näidustusel uuritud (vt lõik 5.1). Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris'e kasutamise katkestamisel võib patsiendile olla kasulik jätkata ühe trombotsüütide agregatsiooni vastase ravimiga.
 - Kui näidustatud on perkutaanne koronaarne interventsioon, peab ravi Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris'ega alustama nii ruttu kui võimalik pärast sümptomite teket ning jätkama vähemalt 12 kuud (vt lõik 5.1).

Kui annus jääb vahele:

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

Lapsed

Lastel ja alla 18 aasta vanustel noorukitel puuduvad andmed klopidogreel/atsetüülsalitsüülhappe ohutuse ja efektiivsuse kohta. Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris ei ole soovitatav selles populatsioonis.

Neerukahjustus

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris't ei tohi kasutada raske neerukahjustusega patsientidel (vt lõik 4.3). Kerge ja mõõduka neerukahjustusega patsientide ravikogemus on piiratud (vt lõik 4.4). Seetõttu peab nendel patsientidel kasutama Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris't ettevaatlikult.

Maksakahjustus

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

Manustamisviis

Suukaudne.

Manustada võib koos toiduga või ilma.

4.3 Vastunäidustused

Ravimi mõlema toimeaine tõttu on Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris vastunäidustatud järgnevatel juhtudel:

- Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Raske maksakahjustus.
- Aktiivne patoloogiline veritsus, nt peptilisest haavandist või koljusisene verejooks.

ASH sisalduse tõttu on selle kasutamine lisaks vastunäidustatud:

- Ülitundlikkuse korral mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVA) vastu ning astmat, riniiti ja ninapolüüpe hõlmava sündroomi korral. Olemasoleva mastotsütoosiga patsientidel, kellel atsetüülsalitsüülhappe kasutamine võib põhjustada raskeid ülitundlikkusreaktsioone (sh vereringe šokk õhetuse, hüpotensiooni, tahhükardia ja oksendamisega).
- Raske neerukahjustuse korral (kreatiniini kliirens <30 ml/min).
- Annused > 100 mg ööpäevas raseduse kolmandal trimestril (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Veritsus ja hematoloogilised häired

Veritsusohu ja hematoloogiliste kõrvaltoimete riski tõttu tuleb vererakkude arvu määrata ja/või kõiki muid vajalikke analüüse kaaluda otsekohe, kui ravi ajal ilmnevad mingidki veritsusele viitavad kliinilised sümptomid (vt lõik 4.8). Kahte trombotsüütide agregatsiooni pärssivat ainet sisaldava Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris'e manustamisel tuleb olla ettevaatlik patsientide puhul, kellel on suurenenud veritsusohu trauma, operatsiooni või muude patoloogiliste seisundite tõttu, ja patsientide puhul, keda ravitakse ASH, hepariini, glükoproteiin IIb/IIIa inhibiitorite või mittesteroidsete põletikuvastaste ainetega (MSPVA), k.a Cox-2 inhibiitorid, selektiivsete serotoniini tagasihaarde inhibiitoritega (SSRI), tugevate CYP2C19 indutseerijatega, trombolüütikumidega või teiste ravimitega, millega seondub veritsusohu, nt pentoksüfülliin (vt lõik 4.5). Suurenenud hemorraagiariski tõttu ei soovitata ägeda mitteakardiaalse isheemilise insuldi või transitoorse ajuisheemiaga patsientidel insuldi sekundaarseks preventiooniks trombotsüütidevastast kolmikravi (klopidogreel + atsetüülsalitsüülhappe + dipüridamool) (vt lõik 4.5 ja lõik 4.8). Kõiki veritsusele viitavaid sümptomeid patsientidel tuleb väga hoolikalt jälgida, kaasa arvatud varjatud veritsused, eriti esimeste ravinädalate jooksul ja/või pärast invasiivset kardiaalset protseduuri või kirurgiat. Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris'e samaaegset kasutamist suukaudsete antikoagulantidega ei soovitata, sest see võib suurendada veritsuse intensiivsust (vt lõik 4.5).

Patsiendid peavad teavitama arsti ja hambaarsti sellest, et nad võtavad Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris't, enne mis tahes planeeritud kirurgilist vahelesegamist ning enne mis tahes uue ravimi võtmist. Kirurgilise valikravi planeerimisel tuleb üle vaadata trombotsüütide agregatsiooni vastase kaksikravi vajadus ja kaaluda ühe toimeainega ravimi kasutamist. Kui patsiendid peavad ajutiselt katkestama trombotsüütide agregatsiooni vastase ravi, tuleb Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris'e manustamine lõpetada 7 päeva enne kirurgiat.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris pikendab veritsusaega ja seda tuleb kasutada ettevaatlikult patsientidel, kellel on veritsusele kalduvad kahjustused (eriti seedetrakti- ja silmasisesed).

Patsiente tuleb samuti teavitada, et veritsuse peatamine võtab tavalisest enam aega Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris'e võtmise ajal, ning vajadusest informeerida arsti mis tahes ebatavalisest (koht või kestus) veritsusest.

Trombootiline trombotsütopeeniline purpur (TTP)

Väga harva on teatatud trombootilise trombotsütopeenilise purpuri (TTP) tekkest pärast klopidoogreeli manustamist, mõnikord 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 plasmaferesi.

Omandatud hemofiilia

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

Hiljutine transitoorne isheemiline atakk või insult

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

Tsütokroom P4502C19 (CYP2C19)

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

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

CYP2C19 aktiivsust indutseerivate ravimite kasutamise ootuspäraseks tulemuseks on klopidoogreeli aktiivse metaboliidi sisalduse tõus ja veritsusriski suurenemine. Ettevaatusabinõuna tuleb vältida CYP2C19 tugevalt indutseerivate ravimite samaaegset kasutamist (vt lõik 4.5).

CYP2C8 substraadid

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

Ristreaktiivne allergia tienopüridiiniidega

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

ASH tõttu peab olema ettevaatlik

- Varasema astma või allergilise häirega patsiendid, sest neil on suurem risk ülitundlikkusreaktsioonide tekkeks;
- Podagra patsiendid, sest ASH väiksed annused suurendavad uraate kontsentratsiooni;
- Lastel vanuses kuni 18 aastat on võimalik seos ASH ja Reye sündroomi tekke vahel. Reye sündroom on väga harva esinev haigus, mis võib lõppeda surmaga.
- Glükoos-6-fosfaatdehüdrogenaasi puudulikkusega patsientidele peab seda ravimit manustama hoolika arstliku järelevalve all hemolüüsiohu tõttu (vt lõik 4.8).

- Alkoholi tarbimine ravi ajal ASH-ga võib suurendada seedetrakti kahjustuse riski. Patsiente peab nõustama seedetrakti kahjustuse riski ja veritsusriski suhtes, mis kaasneb alkoholi kroonilise rohke tarbimisega ravi ajal klopidooreeli ja ASH-ga. (vt lõik 4.5).

Eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioon (DRESS)

MSPVA-sid, nt ASH-d võtvatel patsientidel on teatatud eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioonist (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS). Mõned neist juhtudest on olnud eluohtlikud või lõppenud surmaga. Tüüpiliselt, kuigi mitte alati, avaldub DRESS palaviku, lööbe, lümfadenopaatia ja/või näotursena. Teiste kliiniliste ilmingute hulka võivad kuuluda hepatiit, nefriit, hematoloogilised kõrvalekalded, müokardiit või müosiit. Mõnikord võivad DRESS-i sümptomid meenutada ägedat viirusinfektsiooni. Tihti esineb eosinofiilia. Kuna selle häire avaldumine on mitmekesine, võivad olla haaratud ka teised organsüsteemid, mida siinkohal ei ole mainitud. Oluline on märkida, et ülitundlikkuse esmased ilmingud, nagu palavik või lümfadenopaatia, võivad esineda ka ilma lööbeta. Selliste nähtude või sümptomite esinemisel tuleb lõpetada ASH kasutamine ja hinnata kohe patsiendi seisundit (vt lõik 4.8).

Seedetrakt

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

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

Abiained

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tableti, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris 75 mg/100 mg õhukese polümeerikattega tabletid sisaldavad *Allura red AC-d*, mis võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ravimid, millega seondub veritsusohu

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

Suukaudsed antikoagulandid

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris'e samaaegset kasutamist suukaudsete antikoagulantidega ei soovitata, sest see võib suurendada veritsuse intensiivsust (vt lõik 4.4). Ehkki klopidooreel, manustatuna annuses 75 mg ööpäevas, ei mõjutanud S-varfariini farmakokineetikat või INR-i (*international normalised ratio*) varfariiniga pikaajalist ravi saavatel patsientidel, suurendab klopidooreeli ja varfariini koosmanustamine veritsusohu kummagi ravimi sõltumatu toime tõttu hemostaasile.

Glükoproteiin IIb/IIIa inhibiitorid

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris'e manustamisel tuleb olla ettevaatlik patsientide puhul, keda samaaegselt ravitakse glükoproteiin IIb/IIIa inhibiitoritega (vt lõik 4.4).

Hepariin

Kliinilises uuringus tervete vabatahtlikega ei kaasnenud klopidoogreeliga vajadust hepariini annuse muutmiseks ega muutunud hepariini toime koagulatsioonile. Hepariini samaaegne manustamine ei avaldanud mõju klopidoogreeli poolt esile kutsutud trombotsüütide agregatsiooni pärssimisele. Võimalik on Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatrix'e 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 4.8). Klopidoogrel/atsetüülsalitsüülhappe ja teiste trombolüütiliste ainete samaaegse manustamise ohutust ei ole formaalselt kindlaks tehtud ja sel puhul peab olema ettevaatlik (vt lõik 4.4).

MSPVA

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

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

Metamisool

Metamisooliga koosmanustamisel võib väheneda ASH trombotsüütide agregatsiooni inhibeeriv toime. Seetõttu tuleb kardioproteksiooniks väikses annuses ASH-d võtvatel patsientidel kasutada seda ravimikombinatsiooni ettevaatusega.

SSRI

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

Muu samaaegne ravi klopidoogreeliga

CYP2C19 indutseerijad

Klopidoogrel metaboliseerub aktiivseks metaboliidiks osaliselt CYP2C19 vahendusel, mistõttu selle ensüümi aktiivsust indutseerivad ravimid suurendavad tõenäoliselt klopidoogreeli aktiivse metaboliidi sisaldust.

Rifampitsiin indutseerib tugevasti CYP2C19, põhjustades nii klopidoogreeli aktiivse metaboliidi sisalduse tõusu kui ka trombotsüütide pärssimist, mis võib eriti suurendada veritsusriski. Ettevaatusabinõuna tuleb vältida CYP2C19 tugevalt indutseerivate ravimite samaaegset kasutamist (vt lõik 4.4).

CYP2C19 inhibiitorid

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

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

Prootonpumba inhibiitorid (PPI)

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

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

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

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

Puuduvad tõendid selle kohta, et teised ravimid, mis vähendavad maohappe produktsiooni, nt H₂-blokaatorid või antatsiidid mõjutaksid klopidoogreeli trombotsüütide agregatsiooni vastast aktiivsust.

Võimendatud retroviirusvastane ravi: võimendatud retroviirusvastast ravi saavatel HIV infektsiooniga patsientidel on suur risk veresoonkonna haigusjuhtude tekkeks.

Ritonaviiriga või kobitsistaadiga võimendatud retroviirusvastast ravi saavatel HIV infektsiooniga patsientidel on trombotsüütide agregatsiooni pärssimine oluliselt nõrgem. Ehkki selle leiu kliiniline tähendus ei ole selge, on olnud spontaanseid teatise veresoonesulguse taastekke juhtudest pärast valendiku avamist või tromboosijuhtudest küllastusravi ajal klopidoogreeliga HIV infektsiooniga patsientidel, kes saavad ritonaviiriga võimendatud retroviirusvastast ravi. Samaaegsel ravil ritonaviiri ja klopidoogreeliga võib trombotsüütide agregatsiooni pärssimine olla keskmisest väiksem. Seetõttu ei ole soovitatav kasutada klopidoogreeli samaaegselt võimendatud antiretroviirusvastase raviga.

Muud ravimid

Klopidoogreeli ja teiste ravimitega on tehtud mitmeid kliinilisi uuringuid võimalike farmakodünaamiliste ja farmakokineetiliste koostoimete avastamiseks. Ühtegi kliiniliselt olulist farmakodünaamilist koostoimet ei täheldatud klopidoogreeli samaaegsel manustamisel atenolooli, nifedipiini või mõlema – atenolooli ja nifedipiiniga. Fenobarbitaali ega östrogeenide samaaegne manustamine ei mõjutanud oluliselt klopidoogreeli farmakodünaamilist aktiivsust.

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

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

Ravimid, mis on CYP2C8 substraadiks. Tervetel vabatahtlikel on tõendatud, et klopidoogreel suurendab repagliniidi süsteemset saadavust. *In vitro* uuringud on näidanud, et repagliniidi süsteemse saadavuse suurenemine on tingitud CYP2C8 pärssimisest klopidoogreeli glükuroniidmetaboliidi poolt. Kontsentratsiooni tõusu ohu tõttu vereplasmas peab samaaegsel ravil klopidoogreeli ja CYP2C8 substraadiks olevate ravimitega (nt repagliniid, paklitaksel) olema ettevaatlik (vt lõik 4.4).

Rosuvastatiin: on tõestatud, et pärast korduvat manustamist annuses 75 mg suurendab klopidoogreel patsientidel rosuvastatiini süsteemset saadavust (AUC) 1,4 korda, mõjutamata maksimaalset kontsentratsiooni vereplasmas (C_{max}).

Muu samaaegne ravi ASH-ga

Kirjeldatud on koostoimeid järgnevate ravimitega:

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

Metotreksaat

ASH sisalduse tõttu peab metotreksaadi annuseid üle 20 mg/nädalas kasutama koos Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris'ega ettevaatlikult, sest see võib pärssida metotreksaadi eemaldamist neerude kaudu, mis võib viia luuüdi toksilisuse tekkeni.

Tenofoviir

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

Valproehape

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

Tuulerõugevaktsiin

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

Atsetasolamiid

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

Nikorandiil

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

Teised koostoimed ASH-ga

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

Alkohol

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

Muud koostoimed klopidooreeli ja ASH-ga

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

Lisaks ülalkirjeldatud spetsiifilistele koostoimetele ei ole Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris'e ja mõnede teiste aterotrombootiliste haigustega patsientidele tavapäraselt manustatavate ravimite koostoimeid uuritud.

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

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Klopidoogreel/atsetüülsalitsüülhappe kasutamise kohta raseduse ajal puuduvad kliinilised andmed. Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris't ei tohi kasutada raseduse esimese kahe trimestri ajal, välja arvatud juhul, kui naise kliiniline seisund nõuab ravi klopidoogreel/ASH-ga.

ASH tõttu on Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris vastunäidustatud raseduse kolmanda trimestri ajal.

Klopidoogreel

Klopidoogreeli kasutamise kohta raseduse ajal puuduvad kliinilised andmed, mistõttu 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).

ASH:

Väikesed annused (kuni ja kaasa arvatud 100 mg/päevas)

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

Annused üle 100 mg ööpäevas ja kuni 500 mg/ööpäevas

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

Annused 500 mg/ööpäevas ja üle selle

Prostaglandiinide sünteesi pärssimine võib kahjulikult mõjutada rasedust ja/või embrüo/loote arengut. Epidemioloogiliste uuringute andmed näitavad suurenenud riski raseduse katkemise, südame vääraarengute ja gastroskiisi tekkeks pärast prostaglandiinide sünteesi inhibiitorite kasutamist raseduse varajases staadiumis. Kardiovaskulaarse vääraarengu absoluutne risk suurenes tasemelt alla 1% tasemele ligikaudu 1,5%. Usutavasti tõuseb risk koos annuse ja ravi kestusega. Loomadel on prostaglandiinide sünteesi inhibiitori manustamise tulemuseks reproduktiivsustoksilisus (vt lõik 5.3).

Alates 20. rasedusnädalast võib atsetüülsalitsüülhappe kasutamine põhjustada loote neerufunktsiooni häiretest põhjustatud oligohüdramnioni. See võib tekkida vahetult pärast ravi alustamist ja on tavaliselt pärast ravi katkestamist pöörduv. Lisaks on teatatud arterioosjuha ahenemisest pärast ravimi kasutamist teisel trimestril, mis enamikul juhtudel lahenes pärast ravi lõpetamist. Seetõttu ei tohi atsetüülsalitsüülhapet manustada raseduse esimesel ja teisel trimestril, välja arvatud juhul, kui see on hädavajalik. Atsetüülsalitsüülhappe kasutamisel rasedust üritavatel naistel või raseduse esimesel ja teisel trimestril peab annus olema võimalikult väike ja ravi kestus võimalikult lühike. Pärast mitme päevast atsetüülsalitsüülhappega kokkupuudet alates 20. rasedusnädalast tuleb kaaluda raseda sünnieelset jälgimist oligohüdramnioni ja arterioosjuha ahenemise suhtes. Oligohüdramnioni või arterioosjuha ahenemise ilmnemisel tuleb atsetüülsalitsüülhappe kasutamine lõpetada.

Raseduse kolmandal trimestril võivad kõik prostaglandiinide sünteesi inhibiitorid põhjustada:

- lootel:
 - kardiopulmonaarset toksilisust (*ductus arteriosus*'e enneaegne ahenemine/sulgumine ja pulmonaalne hüpertensioon),
 - neerude düsfunktsiooni (vt eespool)

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

Sellest tulenevalt on atsetüülsalitsüülhappe suuremates annustes kui 100 mg ööpäevas raseduse kolmandal trimestril vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Annuseid kuni 100 mg ööpäevas (kaasa arvatud) võib kasutada ainult sünnitusabi range jälgimise all.

Imetamine

Ei ole teada, kas klopidoogreel eritub inimese rinnapiima. Loomkatsed on näidanud, et klopidoogreel eritub rinnapiima. Teadaolevalt eritub ASH inimese rinnapiima. Ravi ajaks Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris'ega tuleb imetamine katkestada.

Fertiilsus

Fertiilsusandmed klopidoogreel/atsetüülsalitsüülhappe kohta puuduvad. Klopidoogreel ei kahjustanud fertiilsust loomkatsetes. Ei ole teada kas Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris'es sisalduv ASH annus kahjustab fertiilsust.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

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

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

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

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

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

COMMIT uuringus oli mittetsebraalsete ja tsebraalsete suurte verejooksude üldine esinemissagedus madal ning samaväärne mõlemas grupis.

TARDIS uuringus esines hiljuti isheemilise insuldi saanud patsientidel, kes said intensiivset trombotsüütide agregatsiooni vastast ravi kolme ravimiga (atsetüülsalitsüülhape + klopidoogreel + dipüridamool), rohkem ja raskemat verejooksu, võrreldes kas ainult klopidoogreeli või kombineeritud atsetüülsalitsüülhappe ja dipüridamooliga (kohandatud üldine šansside suhe 2,54; 95% CI 2,05...3,16, $p < 0,0001$).

Kõrvaltoimete tabel

Alljärgnevas tabelis on esitatud kõrvaltoimed kliinilistest uuringutest ja kõrvaltoime teatistest klopidoogreeli monoterapiast, ASH monoterapiast või klopidoogreeli ja ASH kombinatsioonravi kohta. Nende esinemissagedus on defineeritud järgmiselt: sage ($>1/100$ kuni $<1/10$); aeg-ajalt ($>1/1000$ kuni $<1/100$); harv ($>1/10\,000$ kuni $<1/1000$); väga harv ($<1/10\,000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas organsüsteemi klassis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv, teadmata
Vere ja lümfisüsteemi häired		Trombotsütopeenia, leukopeenia, eosinofiilia	Neutropeenia, sh raske neutropeenia	Trombootiline trombotsütopeeniline purpur (TTP; vt lõik 4.4), luuüdi kahjustus*, aplastiline aneemia, pantsütopeenia, bitsütopeenia*, agranulotsütoos, raske trombotsütopeenia, omandatud A-hemofiilia, granulotsütopeenia, aneemia, hemolüütiline aneemia glükoos-6-fosfaatdehüdrogenaasi puudulikkusega* patsientidel (vt lõik 4.4)
Südame häired				Kounis'e sündroom (vasospastiline allergiline stenokardia/allergiline müokardiinfarkt) osana ülitundlikkusreaktsioonis t atsetüülsalitsüülhappele* või klopidoogreelile**
Immuunsüsteemi häired				Anafülaktiline sokk*, seerumtõbi, anafülaktoidsed reaktsioonid, ravimi ristreaktiivne ülitundlikkus tienopüridiiniidele (nt tiklopidiin, prasugreel; vt lõik 4.4)***, autoimmuunne insuliinisündroom, mis võib põhjustada rasket hüpoglükeemiat, eriti HLA DRA4 alamtüübiga patsientidel (sagedasem Jaapani

Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv, teadmata
				populatsioonis)**, allergiliste sümptomite ja toiduallergia süvenemine*
Ainevahetus- ja toitumishäired				Hüpo-glükeemia*, podagra* (vt lõik 4.4)
Psühhiaatrilised häired				Hallutsinatsioonid, segasus
Närvisüsteemi häired		Intrakraniaalne verejooks (mõnel juhul lõppes surmaga, eriti eakatel), peavalu, paresteesia, peapööritus		Maitsehäired, maitsetundetus
Silma kahjustused		Veritsus silmast (konjunktivaalne, silma, reetina)		
Kõrva ja labürindi kahjustused			Vertiigo	Kuulmise kadu* või tinnitus*
Vaskulaarsed häired	Hematoom			Tõsine hemorraagia, operatsioonihaava veritsus, vaskuliit (sh Henochi-Schönleini purpur*), hüpotensioon
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Epistaksis			Veritsus hingamisteedes (hemoptüüs, kopsuverejooks), bronhospasm, interstitsiaalne pneumoniit, mittekardiogeenne kopsuturse korduval kasutamisel ja atsetüülsalitsüülhappest tingitud ülitundlikkusreaktsiooni taustal*, eosinofiilne pneumoonia

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

Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv, teadmata
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Verevalumid	Lööve, kihelus, naha veritsemine (purpur)		Bulloosne dermatiit (toksiiline epidermise nekrolüüs, Stevensi-Johnsoni sündroom, multiformne erüteem, äge generaliseerunud eksanteemne pustuloos (AGEP)), angioödeem, ravimist tingitud ülitundlikkussündroom, eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioon (DRESS) (vt lõik 4.4)*, erütematoosne või eksfoliatiivne lööve, urtikaaria, ekseem, lame lihhen, fikseerunud lööve*
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired			Günekomastia	
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused				Lihaskoe veritsus (hemartroos), artriit, artralgia, müalgia
Neerude ja kuseteede häired		Hematuuria		Neerupuudulikkus*, äge neerukahjustus (eriti olemasoleva neerukahjustusega, südame dekompensatsiooniga, nefriitilise sündroomiga patsientidel või samaaegse ravi korral diureetikumidega)*, glomerulonefriit, kreatiniini tõus veres
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Süstekoha veritsus			Palavik, turse*
Uuringud		Veritsusaja pikenemine, neutrofiilide arvu langus, trombotsüütide arvu langus		

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

** Klopidoogreeliga seotud teave, esinemissagedus „teadmata“.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Klopidogreel

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

ASH

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

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

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

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

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

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Toimemehhanism

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

kutsutud trombotsüütide agregatsiooni, blokeerides trombotsüütide aktivatsiooni võimendamist vabanenud ADP poolt.

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

Farmakodünaamilised toimed

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

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

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

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

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

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

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

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

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

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

ST-segmendi elevatsiooniga ägeda MI-ga patsientidel uuriti klopidogreeli efektiivsust ja ohutust 2 randomiseeritud platseebokontrolliga topeltblindmeetodil teostatud uuringus: CLARITY, prospektiivne CLARITY alamrühma analüüs (CLARITY PCI), ja COMMIT.

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

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

CLARITY PCI alamrühma analüüs hõlmas 1863 STEMI-ga patsienti, kellele tehti perkutaanne koronaarne interventsioon. Patsientidel, kes said 300 mg klopidogreeli küllastusannuse ($n = 933$), vähenes oluliselt kardiovaskulaarse surma, müokardiinfarkti või insuldi esinemissagedus pärast perkutaanset koronaarset interventsiooni võrreldes platseebot saanud patsientidega ($n = 930$) (3,6% eelneva ravi korral klopidogreeliga võrreldes 6,2%-ga platseeborühmas, OR: 0,54; 95% CI: 0,35...0,85; $p = 0,008$). Klopidogreeli 300 mg küllastusannuse saanud patsientidel vähenes oluliselt kardiovaskulaarse surma, müokardiinfarkti või insuldi esinemissagedus 30 päeva jooksul pärast perkutaanset koronaarset interventsiooni võrreldes platseebot saanud patsientidega (7,5% eelneva ravi korral klopidogreeliga võrreldes 12,0%-ga platseeborühmas, OR: 0,59; 95% CI: 0,43...0,81; $p = 0,001$). Siiski ei olnud see koondtulemusnäitaja CLARITY uuringu üldpopulatsioonis hinnates statistiliselt oluline teisene tulemusnäitaja. Kummagi raviviisi puhul ei täheldatud olulist erinevust suurte või väikeste verejooksude määrades (2,0% eelneva ravi korral klopidogreeliga võrreldes 1,9%-ga platseeborühmas, $p > 0,99$). Selle analüüsi leiud toetavad klopidogreeli küllastusannuse

varajast kasutamist STEMI korral ja rutiinse klopidooreli eelneva klopidooreliga ravi strateegiat patsientidel, kellele tehakse perkutaanset koronaarset interventsiooni.

2x2-faktorilise ülesehitusega COMMIT uuringus osales 45 852 patsienti, kellel MI kahtlusele viitavate sümptomite algusest oli möödunud kuni 24 tundi ja EKG-s olid seda toetavad muutused (st elevatsioon, ST depressioon või His'i kimbu vasaku sääre blokaad). Patsientidele manustati klopidooreli (75 mg/ööpäevas, n=22 961) pluss ASH-d (162 mg/ööpäevas) või ainult ASH-d (162 mg/ööpäevas, n=22 891) 28 päeva jooksul või kuni haiglast väljakirjutamiseni. Esmased liitulemusnäitajad olid surm mis tahes põhjusel ja kombinatsioonnäitaja esmasest kordusinfarktist, insuldist või surmast. Populatsioonis oli naised 27,8%, ≥60-aastaseid 58,4% (≥70-aastaseid 26%) ja fibrinolüütikume manustati 54,5% patsientidest.

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

STEMI-ga patsientide pikaajaline (12 kuud) ravi klopidooreli ja atsetüülsalitsüülhappega pärast perkutaanset koronaarset interventsiooni

CREDO (klopidooreli kasutamine kõrvaltoimete vähendamiseks jälgimisperioodil (*Clopidogrel for the Reduction of Adverse Events During Observation*))

See randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga uuring viidi läbi Ameerika Ühendriikides ja Kanadas, et hinnata klopidooreli pikaajalise (12 kuud) ravi kasu pärast perkutaanset koronaarset interventsiooni. Uuringus randomiseeriti 2116 patsienti saama kas 300 mg klopidooreli küllastusannust (n = 1053) või platseebot (n = 1063) 3 kuni 24 tundi enne perkutaanset koronaarset interventsiooni. Kõigile patsientidele anti ka 325 mg aspiriini. Seejärel said kõik patsiendid mõlemas rühmas 28. päevani 75 mg klopidooreli. Alates 29. päevast kuni 12 kuu täitumiseni said klopidooreli rühma patsiendid 75 mg klopidooreli ööpäevas ja kontrollrühma patsiendid said platseebot. Mõlemad rühmad said kogu uuringu kestel atsetüülsalitsüülhapet (81 kuni 325 mg ööpäevas). 1 aasta pärast täheldati klopidooreli rühmas võrreldes platseeboga olulist surma, müokardiinfarkti või insuldi kombineeritud riski vähenemist (26,9% suhteline vähenemine, 95% CI: 3,9%...44,4%; p = 0,02; absoluutne vähenemine 3%). 1 aasta pärast ei täheldatud märkimisväärset suurte verejooksude (8,8% klopidooreli versus 6,7% platseeborühmas, p = 0,07) ega väikeste verejooksude (5,3% klopidooreli versus 5,6% platseeborühmas, p = 0,84) määra suurenemist. Selle uuringu peamiseks leiuks oli, et klopidooreli ja atsetüülsalitsüülhappega ravi jätkamine vähemalt 1 aasta jooksul annab tulemuseks suurte tromboosjuhtude statistiliselt ja kliiniliselt olulise vähenemise.

EXCELLENT (stentide Xience/Promus versus Cypher'i efektiivsus koronaarstentimise hiliskahjude vältimisel (*Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting*))

Selles prospektiivses avatud randomiseeritud uuringus, mis viidi läbi Koreas eesmärgiga hinnata 6 kuud kestva trombotsüütide agregatsiooni pärssiva kaksikravi (*dual antiplatelet therapy*, DAPT) mittehalevust võrreldes 12 kuud kestva DAPT-ga pärast ravimit vabastava stendi implanteerimist. Uuring hõlmas 1443 implantatsiooni patsienti, kes randomiseeriti saama kas 6 kuud kestvat DAPT-d (100...200 mg atsetüülsalitsüülhapet ööpäevas pluss 75 mg klopidooreli ööpäevas 6 kuu jooksul ja seejärel ainult atsetüülsalitsüülhapet kuni 12 kuu täitumiseni) või 12 kuud kestvat DAPT-d (100...200 mg atsetüülsalitsüülhapet ööpäevas pluss 75 mg klopidooreli ööpäevas 12 kuu jooksul). 6 kuu ja 12 kuu DAPT-rühmade vahel ei täheldatud olulist erinevust sihtveresoonte puudulikkuse (südasurma, müokardiinfarkti või sihtveresoone revaskulariseerimise koond) esinemissageduses, mis oli esmane tulemusnäitaja (HR: 1,14; 95% CI: 0,70; 1,86; p = 0,60). Samuti ei olnud uuringus olulisi erinevusi ohutuse tulemusnäitajas (surma, müokardiinfarkti, insuldi, stenditromboosi või müokardiinfarkti trombolüüsiga (*thrombolysis in myocardial infarction*, TIMI) seotud suure verejooksu koond) 6 kuu ja 12 kuu DAPT-rühmade vahel (HR: 1,15; 95% CI: 0,64...2,06; p = 0,64). Selle uuringu peamine järeldus oli, et sihtveresoonte puudulikkuse riski poolest ei olnud 6 kuu DAPT halvem kui 12 kuu DAPT.

Üleminek nõrgema toimega P2Y₁₂ inhibiitorile ägeda koronaarsündroomi ravis (ravi de-eskaleerimine)

Üleminekut tugevamatoimeliselt P2Y₁₂ retseptori antagonistilt klopidoogreelile koos aspiriiniga pärast ägeda koronaarsündroomi akuutset faasi on uuritud kahes juhuslikustatud, uurija rahastatud, kliiniliste tulemusnäitajatega uuringus TOPIC ja TROPICAL-ACS.

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

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

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

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

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

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

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

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

Esmane liittulemusnäitaja (südame-veresoonkonnaga seotud surma, müokardiinfarkti, insuldi ja BARC ≥ 2 veritsuse kombineeritud tekkesagedus 12 kuu vältel) saavutati ning see näitas samaväärsust. Tulemusnäitajas sisalduv juht tekkis 95 patsiendil (7%) juhitud de-eskalatsiooni rühmas ja 118 patsiendil (9%) kontrollrühmas ($p=0,0004$ samaväärsuse suhtes). Juhitud de-eskalatsiooni tulemusel isheemiajuhtude koondrisk ei suurenenud (2,5% de-eskalatsiooni rühmas vs. 3,2% kontrollrühmas, $p=0,0115$ samaväärsuse suhtes); samuti ei suurenenud olulise teisese tulemusnäitaja, BARC ≥ 2 veritsusjuhtude risk (5% de-eskalatsiooni rühmas vs. 6% kontrollrühmas, $p=0,23$). Kõikide veritsusjuhtude (BARC klass 1...5) kumulatiivne tekkesagedus oli juhitud de-eskalatsiooni rühmas 9% (114 juhtu) ja kontrollrühmas 11% (137 juhtu; $p=0,14$).

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama klopidoogreel/atsetüülsalitsüülhapet sisaldava viidatava ravimiga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta koronaarateroskleroosi ravis (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Klopidoogreel:

Imendumine

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

Jaotumine

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

Biotransformatsioon

Klopidoogreel metaboliseerub ulatuslikult maksas. *In vitro* ja *in vivo* metaboliseeritakse klopidoogreel põhiliselt kahes metaboolses rajas: üht vahendavad esteraasid ja see viib hüdrolüüsini inaktiivseks karboksüülhappe derivaadiks (85% tsirkuleerivast metaboliidist), teine toimub mitmete P450 tsütokroomide vahendusel. Esmalt metaboliseeritakse klopidoogreel vahemetaboliidiks – 2-okso-klopidoogreeliks. Vahemetaboliit 2-okso-klopidoogreeli edasise metabolismi tulemusena tekib aktiivne metaboliit – klopidoogreeli tiolderivaat. Aktiivne metaboliit tekib peamiselt CYP2C19 vahendusel, millele aitavad kaasa mitmed teised CYP-ensüümid, k.a CYP1A2, CYP2B6 ja CYP3A4. Aktiivne tiolmetaboliit, mis on isoleeritud *in vitro*, seondub kiiresti ja pöördumatult trombotsüütide retseptoritega, pärssides sellega trombotsüütide agregatsiooni.

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

Eritumine

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

Farmakogeneetika

CYP2C19 osaleb nii aktiivse metaboliidi kui ka 2-okso-vahemetaboliidi moodustumises. Klopidoogreeli aktiivse metaboliidi farmakokineetika ja trombotsüütide agregatsiooni vastane efekt varieeruvad *ex vivo* mõõdetud trombotsüütide agregatsiooni alusel CYP2C19 genotüübist sõltuvalt.

CYP2C19*1 alleel vastab täielikult toimivale metabolismile, kuid CYP2C19*2 ja CYP2C19*3 alleelid on mittefunktsionaalsed. Enamikul valgenahalistest (85%) ja asiaatidest (99%) on puudulik metabolism seotud CYP2C19*2 ja CYP2C19*3 alleelidega. Vähenenud metabolismiga seotud muud alleelid on CYP2C19*4, *5, *6, *7 ja *8. Puuduliku metabolismiga patsiendil on kaks eelnevalt määratletud mittefunktsioneerivat alleeli. CYP2C19 puuduliku metaboliiseerimisvõimega genotüüpide publitseeritud esinemissagedused on 2% valgenahalistel, 4% mustanahalistel ja 14% asiaatidel. On olemas diagnostilised proovid patsiendi CYP2C19 genotüübi määramiseks.

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

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

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

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

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

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

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

Eripopulatsioonid

Klopidogreeli aktiivse metaboliidi farmakokineetika nendes eripopulatsioonides ei ole teada.

Neerukahjustus

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

Maksakahjustus

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

Rass

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

Atsetüülsalitsüülhape (ASH)

Imendumine

Pärast imendumist hüdrolyüsib Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris'es sisalduv ASH salitsüülhappeks; atsetüülsalitsüülhappe maksimaalne kontsentratsioon vereplasmas saavutatakse 1 tunni jooksul pärast manustamist ja ASH tase vereplasmas ei ole määratav 1,5...3 tundi pärast manustamist.

Jaotumine

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

Biotransformatsioon ja eritumine

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

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Klopidogreel

Loomkatsetes rottide ja paavianitega täheldati kõige sagedamini muutusi maksas. Muutused ilmsesid 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 klopidogreeli manustamisel terapeutilistes annustes täheldatud mõju metabolismis osalevatele maksaensüümide aktiivsusele.

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

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

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

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

Atsetüülsalitsüülhape

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

Reproduktsioonitoksilisuse andmed näitavad ASH teratogeensust mitmetel laboriloomadel.

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

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti tuum

Mikrokristalliline tselluloos

Laktoos

Naatriumkroskarmelloos

Hüdroksüpropüülselluloos

Kolloidne veevaba ränidioksiid

Talk

Hüdrogeenitud riitsinusõli

Eelželatiniseeritud tärklis

Steariinhape

Kollane raudoksiid (E172)

Tableti kate

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris 75 mg/75 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Hüpromelloos

Triatsetiin

Talk

Polü(vinüülalkohol) (osaliselt hüdrolüüsitud)

Titaandioksiid (E171)

Kollane raudoksiid (E172)

Glütseroolmonokaprülökapaat (E422)

Naatriumlaaurüülsulfaat

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris 75 mg/100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Hüpromelloos

Triatsetiin

Talk

Polü(vinüülalkohol) (osaliselt hüdrolüüsitud)

Titaandioksiid (E171)

Allura Red AC (E129)

Glütseroolmonokaprülökapaat (E422)

Naatriumlaaurüülsulfaat

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

Blistrid: 2 aastat

Pudelid: 15 kuud

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Kuivatusaine kihiga alumiiniumblistrid, milles on 28 või 30 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kuivatusaine kihiga perforeeritud üksikannuse alumiiniumblistrid, milles on 28 või 30 õhukese polümeerikattega tabletti.

Alumiiniumist induktsoontihendiga, kuivatusainet sisaldavad, valge läbipaistmatu polüpropüleenist keeratava korgiga HDPE pudelid, milles on 100 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Viatris Limited

Damastown Industrial Park,

Mulhuddart, Dublin 15,

DUBLIN

Iirimaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris 75 mg/75 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/19/1395/001 - Karp 28 õhukese polümeerikattega tabletiga alumiiniumblistris

EU/1/19/1395/002 - Karp 30 õhukese polümeerikattega tabletiga alumiiniumblistris

EU/1/19/1395/003 - Karp 28 x 1 (üksikannus) õhukese polümeerikattega tabletiga alumiiniumblistris

EU/1/19/1395/004 - Karp 30 x 1 (üksikannus) õhukese polümeerikattega tabletiga alumiiniumblistris

EU/1/19/1395/005 - Karp 100 õhukese polümeerikattega tabletiga HDPE pudelis

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris 75 mg/100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/19/1395/006 - Karp 28 õhukese polümeerikattega tabletiga alumiiniumblistris

EU/1/19/1395/007 - Karp 30 õhukese polümeerikattega tabletiga alumiiniumblistris

EU/1/19/1395/008 - Karp 28 x 1 (üksikannus) õhukese polümeerikattega tabletiga alumiiniumblistris

EU/1/19/1395/009 - Karp 30 x 1 (üksikannus) õhukese polümeerikattega tabletiga alumiiniumblistris

EU/1/19/1395/010 - Karp 100 õhukese polümeerikattega tabletiga HDPE pudelis

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloo esmase väljastamise kuupäev: 09. jaanuar 2020

Müügiloo viimase uuendamise kuupäev: 08. märts 2024

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

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

II LISA

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

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

McDermott Laboratories Limited trading as Gerard Laboratories trading as Mylan Dublin, 35/36
Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13, Iirimaa.
Mylan Hungary Kft., Mylan utca 1, Komárom, H-2900, Ungari.

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris 75 mg/75 mg õhukese polümeerikattega tabletid
clopidogrelum/acidum acetylsalicylicum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 75 mg klopidooreeli (vesiniksulfaadina) ja 75 mg atsetüülsalitsüülhapet.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.
Lisateavet lugege pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

Blistrid

28 õhukese polümeerikattega tabletti

30 õhukese polümeerikattega tabletti

Üksikannuse blistrid

28 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

30 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

Pudelid

100 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne
Ärge neelake kuivatusainet.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

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

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/19/1395/001 - Karp 28 õhukese polümeerikattega tabletiga alumiiniumblistris
EU/1/19/1395/002 - Karp 30 õhukese polümeerikattega tabletiga alumiiniumblistris
EU/1/19/1395/003 - Karp 28 x 1 (üksikannus) õhukese polümeerikattega tabletiga alumiiniumblistris
EU/1/19/1395/004 - Karp 30 x 1 (üksikannus) õhukese polümeerikattega tabletiga alumiiniumblistris
EU/1/19/1395/005 - Karp 100 õhukese polümeerikattega tabletiga HDPE pudelis

13. PARTII NUMBER

Lot

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

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viartis 75 mg/75 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDELI SILT****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris 75 mg/75 mg õhukese polümeerikattega tabletid
clopidogrelum/acidum acetylsalicylicum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 75 mg klopidooreeli (vesiniksulfaadina) ja 75 mg atsetüülsalitsüülhapet.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.
Lisateavet lugege pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

100 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne
Ärge neelake kuivatusainet.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/19/1395/005

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris 75 mg/75 mg tabletid

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Viatris Limited

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

ÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris 75 mg/100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
clopidogrelum/acidum acetylsalicylicum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 75 mg klopidooreeli (vesiniksulfaadina) ja 100 mg atsetüülsalitsüülhapet

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi ja *Allura red AC-d*.
Lisateavet lugege pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

Blistrid

28 õhukese polümeerikattega tabletti

30 õhukese polümeerikattega tabletti

Üksikannuse blisterid

28 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

30 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

Pudelid

100 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne
Ärge neelake kuivatusainet.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

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

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/19/1395/006 - Karp 28 õhukese polümeerikattega tabletiga alumiiniumblistris
EU/1/19/1395/007 - Karp 30 õhukese polümeerikattega tabletiga alumiiniumblistris
EU/1/19/1395/008 - Karp 28 x 1 (üksikannus) õhukese polümeerikattega tabletiga alumiiniumblistris
EU/1/19/1395/009 - Karp 30 x 1 (üksikannus) õhukese polümeerikattega tabletiga alumiiniumblistris
EU/1/19/1395/010 - Karp 100 õhukese polümeerikattega tabletiga HDPE pudelis

13. PARTII NUMBER

Lot

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

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viartis 75 mg/100 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDELI SILT****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris 75 mg/100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
clopidogrelum/acidum acetylsalicylicum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 75 mg klopidooreeli (vesiniksulfaadina) ja 100 mg atsetüülsalitsüülhapet.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi ja *Allura red AC-d*.
Lisateavet lugege pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

100 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne
Ärge neelake kuivatusainet.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/19/1395/010

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris 75 mg/100 mg tabletid

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Viatris Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris 75 mg/75 mg õhukese polümeerikattega tabletid Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris 75 mg/100 mg õhukese polümeerikattega tabletid klopidogreel/atsetüülsalitsüülhappe (*clopidogrelum/acidum acetylsalicylicum*)

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

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

Infolehe sisukord

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

1. Mis ravim on Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris ja milleks seda kasutatakse

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

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris't võtavad täiskasvanud, et ära hoida verehüüvete (trombide) teket arterites, mis võib viia aterotrombootiliste juhtumite tekkeni (nt insult, südameatakk või surm).

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

2. Mida on vaja teada enne Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris'e võtmist

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris't ei tohi võtta

- kui olete klopidogreeli, atsetüülsalitsüülhappe (ASH) või selle ravimi mistahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui te olete allergiline teiste ravimite suhtes, mida kutsutakse mittesteroidseteks põletikuvastasteks aineteks ning kasutatakse lihaste või liigeste põletikuliste seisundite ja/või valulikkuse raviks;
- kui teil on tervisehäire, millega võib kombineeruda astma, eritis ninast (nohu) ja polüübid (teatud tüüpi moodustised ninaõõnes);
- kui teil on tervisehäire, millega võib kaasneda verejooks, näiteks maohaavandist või ajusisene verejooks;
- kui te põete rasket maksahaigust;
- kui te põete rasket neeruhaigust;
- kui teil on viimased kolm raseduskuud, ei tohi te kasutada suuremaid annuseid kui 100 mg ööpäevas (vt lõik „Rasedus, imetamine ja viljakus“).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Kui midagi alljärgnevast kehtib teie kohta, peate sellest enne Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris'e võtmist oma arstile rääkima.

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

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris'e võtmise ajal

- Peate teavitama oma arsti,
 - kui teil on plaanis minna kirurgilisele operatsioonile (k.a hambaoperatsioon);
 - kui teil on mao- või kõhuvalu või veritsus maost või sooltest (punane või must väljaheide).
- Te peate kohe teavitama oma arsti, kui teil tekib seisund, mis on tuntud kui trombootiline trombotsütopeeniline purpur ehk TTP, millega kaasneb palavik ja nahaalused verevalumid, mis võivad olla punased täppverevalumid, koos seletamatu äärmise väsimusega või ilma, segasus, naha või silma limaskestade kollasus (kollatõbi) (vt lõik 4).
- Kui te lõikate endale sisse või vigastate ennast, võib veritsuse seiskumiseks kuluda tavalisest rohkem aega. See on seotud ravimi toimega, sest see ennetab veretrombide teket. Väikeste sisselõigete või vigastuste korral, nt sisselõikamisel, habemeajamisel, ei ole tavaliselt muretsemiseks põhjust. Kui te siiski olete mures veritsemise pärast, võtke kohe ühendust oma arstiga (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“).
- Teie arst võib määrata vereanalüüse.
- Te peate kohe rääkima oma arstile, kui teil tekivad eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsiooni (DRESS) sümptomid või nähud, mille hulka võivad kuuluda gripilaadsed sümptomid ning lööve koos palavikuga, suurenenud lümfisõlmedega ja teatud tüüpi vere valgeliblede arvu suurenemisega (eosinofiilia). Teiste vereanalüüsi kõrvalekallete seas võib esineda näiteks, kuid mitte ainult maksaensüümide aktiivsuse suurenemine (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“).

Lapsed ja noorukid

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

Muud ravimid ja Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris

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

Mõned teised ravimid võivad mõjutada Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris'e toimet ja vastupidi. Te peate rääkima oma arstile, eriti kui kasutate

- ravimeid, mis võivad suurendada veritsusohu, näiteks
 - suukaudseid antikoagulantere; ravimeid, mida kasutatakse verehüübimise vähendamiseks,
 - ASH-d või teisi mittesteroidseid põletikuvastaseid ravimeid, mida tavaliselt kasutatakse lihaste ja/või liigeste valulike ja/või põletikuliste haiguste korral,
 - hepariini või teisi süstitavaid ravimeid, mis vähendavad vere hüübimist,
 - tiklopidiini või teisi ravimeid, mis toimivad vereliistakutele,
 - tavaliselt depressiooni raviks kasutatavaid ravimeid: selektiivse toimega serotoniini tagasihaarde inhibiitoreid (k.a fluoksetiin või fluvoksamiin jt),
 - rifampitsiini (kasutatakse tõsiste infektsioonide raviks);
- omeprasooli või esomeprasooli, ravimid, millega ravitakse maoärritust,
- metotreksaati, mida kasutatakse raske liigeshaiguse (reumatoidartriidi) või nahahaiguse (psoriaasi) raviks;
- atsetasoolamiidi, mida kasutatakse glaukoomi (silmasisese rõhu tõusu) või epilepsia raviks või uriinierituse suurendamiseks;
- probenetsiidi, bensbromarooni või sulfiinpüraasooni, mida kasutatakse podagra raviks;
- flukonasooli või vorikonasooli, ravimid, mida kasutatakse seeninfektsioonide raviks,
- efavirensi või tenofoviiri või teisi retroviirusvastaseid ravimeid (HIV-infektsiooni ravimid),
- valproehapet, valproaati või karbamasepiini, mida kasutatakse epilepsia teatud vormide raviks,
- kui teid on vaktsineeritud tuulerõugete või vöötohatis vastu 6 nädala vältel enne Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris'e võtmist või teil on tuulerõuged või vöötohatis (vt lõik 2 „Lapsed ja noorukid“);
- moklobemiidi, ravim, mida kasutatakse depressiooni raviks,
- repagliniidi suhkurtõve raviks,
- kasvavastast ravimit paklitakseeli;
- stenokardiaravimit nikorandiili;
- opioide; ravi ajal klopidogreeliga peate teavitama oma arsti enne teile mis tahes opioidi määramist (tugeva valu raviks);
- rosuvastatiini (kasutatakse vere kolesteroolisisalduse vähendamiseks).

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris'e võtmise ajal ei tohi te võtta teisi klopidogreeli sisaldavaid ravimeid.

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

Samaaegsel kasutamisel võib metamisool (valu vaigistav ja palavikku alandav aine) väheneda atsetüülsalitsüülhappe trombotsüütide agregatsiooni (vererakkude kokkukleepumine ja verehüübe moodustumine) takistavat toimet. Seetõttu tuleb südame kaitseks väikses annuses atsetüülsalitsüülhapet võtvatel patsientidel kasutada sellist ravimikombinatsiooni ettevaatusega.

Rasedus ja imetamine

Ärge võtke Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris't raseduse kolmandal trimestril.

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

Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris'e võtmist nõu oma arsti või apteekriga. Kui jääte rasedaks Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris'e võtmise ajal, konsulteerige viivitamatult oma arstiga, sest Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris'e võtmine raseduse ajal ei ole soovitatav.

Kui jätkate või alustate ravi Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris'ega raseduse ajal arsti juhiste kohaselt, siis kasutage Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatrist arsti juhiste järgi ja ärge kasutage soovitatavast suuremat annust.

Rasedus – viimane trimester

Ärge võtke Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatrist rohkem kui 100 mg ööpäevas raseduse viimase 3 kuu jooksul, sest see võib kahjustada teie sündimata last või põhjustada probleeme sünnitusel. See võib teie sündimata lapsel põhjustada neeru- ja südameprobleeme. Ravim võib soodustada veritsuste teket teil ja teie lapsel ning põhjustada sünnituse hilinemist või pikenemist.

Kui te võtate Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatrist väikestes annustes (kuni 100 mg ööpäevas (kaasa arvatud)), vajate arsti nõuannete kohaselt ranget sünnitusabi jälgimist.

Rasedus – esimene ja teine trimester

Te ei tohi Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatrist võtta raseduse esimese 6 kuu jooksul, välja arvatud juhul, kui see on hädavajalik ja teie arst on seda soovitanud. Kui vajate ravi sel perioodil või ajal, kui proovite rasestuda, tuleb kasutada väikseimat annust võimalikult lühikese aja jooksul. Kui Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatrist võetakse rohkem kui mõne päeva jooksul alates 20. rasedusnädalast, võib see põhjustada teie sündimata lapsel neeruprobleeme, mis võivad põhjustada last ümbritseva lootevedeliku madalat taset (oligohüdramnion) või ühe veresoone (arterioosjuha) ahenemist lapse südames. Kui vajate ravi kauem kui mõni päev, võib arst soovitada täiendavat jälgimist.

Selle ravimi kasutamise ajal ei tohi te imetada.

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

Enne mistahes ravimi võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris ei peaks avaldama mõju teie autojuhtimise või masinate käsitlemise võimele.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris sisaldab laktoosi

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

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris 75 mg/100 mg õhukese polümeerikattega tabletid sisaldavad ka *Allura red AC-d*

Allura red AC võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

3. Kuidas Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris't võtta

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

Soovitav annus on üks tablett Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris't ööpäevas, võetuna suu kaudu klaasitäie veega, koos toiduga või ilma.

Te peate võtma oma ravimit iga päev samal kellaajal.

Sõltuvalt teie seisundist määrab teie arst aja kestuse, mille vältel te peate võtma Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris't. Kui teil on olnud südameatakk, määratakse ravi vähemalt neljaks nädalaks. Igäl juhul peate te ravimit võtma senikaua, kuni arst seda teile määrab.

Kui te võtate Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris't rohkem, kui ette nähtud

Võtke kohe ühendust oma arstiga või minge lähima haigla erakorralisse vastuvõttu kõrgenenud veritsusohu tõttu.

Kui te unustate Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris't võtta

Kui te unustate Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris'e annuse võtmata, kuid see meenub teile lähema 12 tunni jooksul, võtke tablett kohe sisse ning järgmine annus võtke tavapärasel ajal.

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

Kui te lõpetate Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris'e võtmise

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

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Võtke kohe ühendust oma arstiga, kui teil on:

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

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris'e kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimeks on

veritsus. Veritsus võib esineda maos või sooltes, verevalumitena, hematoomina (ebatavaline veritsus või nahaalune verevalum), ninaverejooksuna, verena uriinis. Harvadel juhtudel on veritsusi täheldatud silmades, koljusiseselt (eriti eakatel), kopsudes või liigestes.

Kui teil tekib kauakestev veritsus ravi ajal Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris'ega

Kui te vigastate ennast, võib veritsuse lõppemiseni kuluda rohkem aega kui tavaliselt. See on tingitud selle ravimi toimest, mis takistab verehüüvete teket. Väiksemate löikehaavade ja vigastuste korral, nt sisselõige, habemeajamine, ei ole see tavaliselt probleemiks. Kui tekkinud veritsus teeb teile muret, võtke otsekohe oma arstiga ühendust (vt lõik 2 „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).

Teised kõrvaltoimed on järgmised:

Sagedad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 inimesel 10-st):

kõhulahtisus, kõhuvalu, sedehyäired või kõrvetised.

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

peavalu, maohaavand, oksendamine, iiveldus, kõhukinnisus, gaaside teke maos või sooltes, lööve, sügelus, pearinglus, torkimistunne ja tundetud.

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

peapööritus, rinnanäärme suurenemine meestel.

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

Kollatõbi (naha ja/või silma limaskestade kollasus), kõrvetised maos ja/või söögitorus, tugev kõhuvalu koos seljavaluga või ilma, palavik, hingamisraskused, mõnikord koos kõhaga, üldised allergilised reaktsioonid (nt üldine kuumatunne ootamatu üldise ebamugavustundega kuni minestamiseni), suu limaskesta turse, villid nahal, nahaallergia, suu limaskesta haavandid (stomatiit), vererõhu langus, segasus, hallutsinatsioonid, liigesevalu, lihasvalu, toidu maitse muutus või maitsetundetus, väikeste veresoonte põletik.

Teadmata esinemissagedusega kõrvaltoimed (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

haavandi mulgustumine, heli kõrvus, kuulmise kadu, ootamatud eluohtlikud allergilised reaktsioonid või ülitundlikkusreaktsioonid koos valuga rindkeres või kõhus, neeruhaigus, madal veresuhkur, podagra (valulike, turses liigestega seisund, mida põhjustavad kusihaape kristallid) ja toiduallergia süvenemine, teatud aneemia vorm (punaste vererakkude arvu langus; vt lõik 2 „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“), turse.

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

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate nähtavaid rikkumise märke.

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris sisaldab

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris 75 mg/75 mg õhukese polümeerikattega tablett

Toimeained on klopidoogreel ja atsetüülsalitsüülhape. Üks tablett sisaldab 75 mg klopidoogreeli (vesiniksulfaadina) ja 75 mg atsetüülsalitsüülhapet.

Teised koostisosad on:

Tableti tuum: mikrokristalliline tselluloos, laktoos (vt lõik 2 „Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris sisaldab laktoosi“), naatriumkroskarmelloos, hüdroksüpropüültselluloos, kolloidne veevaba ränidioksiid, talk, hüdrogeenitud riitsinusõli, eelželatiniseeritud tärklis, steariinhape, kollane raudoksiid (E172).

Tableti kate: hüpromelloos, triatsetiin, talk, polü(vinüülalkohol) (osaliselt hüdrolüüsitud), titaandioksiid (E171), glütseroolmonokaprülokapaat (E422), naatriumlaurüülsulfaat, kollane raudoksiid (E172).

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris 75 mg/100 mg õhukese polümeerikattega tablett
Toimeained on klopidoogreel ja atsetüülsalitsüülhape. Üks tablett sisaldab 75 mg klopidoogreeli (vesiniksulfaadina) ja 100 mg atsetüülsalitsüülhapet.

Teised koostisosad on:

Tableti tuum: mikrokristalliline tselluloos, laktoos (vt lõik 2 „Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris sisaldab laktoosi“), naatriumkroskarmelloos, hüdroksüpropüülselluloos, kolloidne veevaba ränidioksiid, talk, hüdrogeenitud riitsinusõli, eelželatiniseeritud tärklis, steariinhape, kollane raudoksiid (E172).

Tableti kate: hüpromelloos, triatsetiin, talk, polü(vinüülalkohol) (osaliselt hüdrolüüsitud), titaandioksiid (E171), glütseroolmonokaprülokapraat (E422), naatriumlaurüülsulfaat, *Allura Red AC* (E129) (vt lõik 2 „Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris sisaldab *Allura red AC*-d“).

Kuidas Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris välja näeb ja pakendi sisu

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris 75 mg/75 mg õhukese polümeerikattega tabletid on kollased ovaalsed kaksikkumerad tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „CA2“ ja teisel küljel on „M“.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris 75 mg/100 mg õhukese polümeerikattega tabletid on roosad ovaalsed kaksikkumerad tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „CA3“ ja teisel küljel on „M“.

Tabletid on saadaval blisterpakendites, mis sisaldavad 28 või 30 tabletti, või perforeeritud üksikannuse blisterpakendites, mis sisaldavad 28 või 30 tabletti, või plastpudelites, mis sisaldavad 100 tabletti. Pudelis on kuivatusaine. Kuivatusainet ei tohi süüa.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

Viatis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Iirimaa

Tootjad

McDermott Laboratories Limited trading as Gerard Laboratories trading as Mylan Dublin, 35/36
Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13, Iirimaa.
Mylan Hungaria Kft., H-2900 Komárom, Mylan utca 1, Ungari.

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

België/Belgique/Belgien

Viatis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatis UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatis CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Viatis Healthcare Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatriis ApS
Tlf.: +45 28 11 69 32

Deutschland

Viatriis Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti

Viatriis OÜ
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Viatriis Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

España

Viatriis Pharmaceuticals, S.L.
Tel: + 34 900 102 712

France

Viatriis Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Viatriis Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Viatriis Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Viatriis Italia S.r.l.
Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Κύπρος

GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: + 357 22863100

Latvija

Viatriis SIA
Tel: +371 676 055 80

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland

Mylan BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Norge

Viatriis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Viatriis Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

Polska

Viatriis Healthcare Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 21 412 72 00

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viatriis d.o.o
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatriis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatriis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viatriis AB
Tel: + 46 (0)8 630 19 00

Infoleht on viimati uuendatud {KK.AAAA}

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