

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Clopidogrel Krka 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

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

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Roosad, ümmargused ja kergelt kumerad õhukese polümeerikattega tabletid.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Aterotrombootiliste haigusjuhtude sekundaarne preventatsioon

Klopidogreel on näidustatud:

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

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

Lisainformatsiooni vt lõik 5.1.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud ja eakad

Klopidogreeli tuleb manustada ühekordse ööpäevase annusena 75 mg.

Ägeda koronaarsündroomiga patsiendid:

- ST segmendi elevatsioonita ägeda koronaarsündroomiga patsientidel (ebastabiilse stenokardia või Q-sakita müokardiinfarkt), alustatakse ravi klopidogreeliga ühekordse löökannusega 300 mg, seejärel jätkatakse 75 mg-ga üks kord päevas (koos atsetüülsalitsüülhappega (ASH) 75...325 mg päevas). Kuna ASH suuremad annused suurendavad verejooksu riski, ei soovitata suuremaid ASH annuseid kui 100 mg. Ravi optimaalne kestus ei ole teada. Kliiniliste uuringute

tulemuste põhjal võiks soovitada kuni 12 kuud kestvat ravi ja maksimaalset efekti täheldati 3. kuul (vt lõik 5.1).

- ST segmendi elevatsiooniga ägeda müokardi infarkti korral peab klopidooreeli manustama 75 mg üks kord päevas, alustades 300 mg küllastusannusega kombinatsioonis ASH-ga koos trombolüütiliste ravimitega või ilma. Üle 75 aasta vanustel patsientidel peab alustama ravi klopidooreeliga ilma küllastusannuseta. Kombinatsioonravi peab alustama nii ruttu kui võimalik pärast sümptomite teket ning jätkama vähemalt 4 nädalat. Klopidooreeli ja ASH kombinatsioonravist saadavat kasu üle neljanädalase kasutamise korral ei ole antud näidustusel uuritud (vt lõik 5.1).

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

Kui annus jääb vahele:

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

Lapsed

Klopidooreeli ei soovitata kasutada lastel seoses efektiivsusega (vt lõik 5.1).

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel on kasutamise kogemus piiratud (vt lõik 4.4).

Maksakahjustus

Mõõduka maksakahjustusega patsientidel, kellel võib olla verejooksu diatees (vt lõik 4.4), on kasutamise kogemus piiratud.

Manustamisviis

Suukaudne.

Ravimit võib võtta koos toiduga või ilma.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 2 või 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.
- Raske maksakahjustus.
- Äge verejooks, nt peptilisest haavandist või koljusisene verejooks.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Veritsemine ja hematoloogilised häired

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

Kui patsiendile kavatsetakse teha plaaniline operatsioon ja trombotsüütide agregatsiooni vastane toime

ei ole ajutiselt soovitud, tuleks klopidogreeli manustamine lõpetada 7 päeva enne operatsiooni. Patsiendid peavad informeerima arste ja hambaarste klopidogreeli kasutamisest enne iga kirurgilist protseduuri, samuti enne iga uue ravimi kasutamist. Klopidogreel pikendab veritsusaega, seda tuleb kasutada ettevaatlikult patsientide puhul, kellel esinevad veritsusele kalduvad kahjustused (eriti seedetrakti- ja silmasisesed).

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

Trombootiline trombotsütopeeniline purpur (TTP)

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

Omandatud hemofilia

Klopidogreeli 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 hemofilia kinnitatud diagnoosiga patsientide ravi peavad korraldama ja neid ravima erialaspetsialistid ning ravi klopidogreeliga tuleb lõpetada.

Hiljutine isheemiline insult

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

Tsütokroom P450 2C19 (CYP2C19)

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

Klopidogreel metaboliseerub aktiivseks metaboliidiks osaliselt CYP2C19 vahendusel, mistõttu selle ensüümi aktiivsust pärssivad ravimid vähendavad oodatavasti klopidogreeli aktiivse metaboliidi taset. Selle koostoime kliiniline tähtsus ei ole teada. Ettevaatusabinõuna tuleb vältida CYP2C19 tugevalt või mõõdukalt inhibeerivate ravimite samaaegset kasutamist (vt lõik 4.5 CYP2C19 inhibeerijate nimekiri, vt ka lõik 5.2).

CYP2C8 substraadid

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

Ristreaktiivne allergia tienopüridiinidega

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

Neerukahjustus

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

Maksakahjustus

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

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

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

Atsetüülsalitsüülhape (ASH): ASH ei muutnud klopidogreeli toimet pärssida ADP poolt esile kutsutud trombotsüütide agregatsiooni, küll aga võimendas klopidogreel ASH toimet kollageeni poolt esile kutsutud trombotsüütide agregatsioonile. Siiski, 500 mg ASH samaaegne manustamine kaks korda päevas ühe päeva jooksul ei tugevdanud klopidogreeli poolt esile kutsutud veritsusaja pikenedamist. Klopidogreeli ja atsetüülsalitsüülhappe vaheline farmakodünaamiline interaktsioon, mis suurendab verejooksu riski, on võimalik. Seetõttu tuleb nende samaaegsel kasutamisel olla ettevaatlik (vt lõik 4.4). ASH ja klopidogreeli on siiski samaaegselt kasutatud kuni ühe aasta jooksul (vt lõik 5.1).

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

Trombolüütikumid: klopidogreeli, fibriin-spetsiifiliste või mittespetsiifiliste trombolüütiliste ainete ja hepariini 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).

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

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

Muu kaasuv ravi:

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

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 klopidogreeliga samal ajal või 12-tunnise vahega, vähendas aktiivse metaboliidi süsteemset saadavust 45% võrra (küllastusannuse korral) ja 40% võrra (säilitusraviannuse korral). Trombotsüütide agregatsiooni pärssimine langes sellega seoses 39% (küllastusannus) ja 21% (säilitusraviannus). Esomeprasoolil on eeldatavalt samasugune koostoime klopidogreeliga.

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

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

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

Puuduvad tõendid teiste maohapet vähendavate ravimite nt H2 blokaatorite või antatsiidide koostoime kohta klopidogreeli trombotsüütide agregatsiooni vastase toimega.

Muud ravimid: Klopidogreeli ja teiste ravimitega on tehtud mitmeid kliinilisi uuringuid võimalike farmakodünaamiliste ja farmakokineetiliste koostoimete avastamiseks. Ühtegi kliiniliselt olulist farmakodünaamilist koostoimet ei täheldatud klopidogreeli samaaegsel manustamisel atenolooli, nifedipiini või mõlema - atenolooli ja nifedipiiniga. Samaaegne fenobarbitaali või östrogeenide manustamine ei mõjutanud märkimisväärselt klopidogreeli farmakodünaamilist aktiivsust.

Klopidogreeli samaaegne manustamine ei mõjutanud digoksiini ega teofüllüüni farmakokineetikat. Antatsiidid ei mõjutanud klopidogreeli imendumise ulatust.

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

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

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

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

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

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

Imetamine

Ei ole teada, kas klopidogreel eritub inimese rinnapiima. Loomkatsed on näidanud, et klopidogreel eritub rinnapiima. Ettevaatusabinõuna ei tohi ravi ajal Clopidogrel Krka'ga rinnaga toitmist jätkata.

Fertiilsus

Klopidogreel ei mõjutanud fertiilsust loomkatsetes.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Klopidogreelil ei ole toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele või on see toime ebaoluline.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Klopidogreeli ohutust on uuritud enam kui 44000 patsiendil, kes osalesid kliinilistes uuringutes, kaasa arvatud enam kui 12000 patsienti, keda raviti 1 aasta või kauem. Kokkuvõtvalt oli CAPRIE uuringus klopidogreel annuses 75 mg/ööpäevas võrreldav ASH annusega 325 mg/ööpäevas sõltumata vanusest, soost ja rassist. Alljärgnevalt käsitletakse kliiniliselt olulisi kõrvaltoimeid, mida täheldati CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT ja ACTIVE-A-nimelistes uuringutes. Lisaks kogemusele kliinilistest uuringutest, on täheldatud spontaansid kõrvaltoimeid.

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

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

CURE uuringus ei lisandunud suurte verejooksude arv 7 päeva jooksul pärast koronaaršunteerimist klopidogreel plus ASH rühma patsientidel, kes lõpetasid ravi viis päeva enne kirurgiat. Patsientidel, kes jätkasid koronaarkirurgiani jäänud viie päeva jooksul ravi, esines verejookse klopidogreel plus ASH grupis 9,6% ja platseebo plus ASH grupis 6,3%.

CLARITY uuringus suurenes veritsuste üldine esinemissagedus klopidogreel plus ASH grupis, võrreldes platseebo plus ASH grupiga. Suurte verejooksude esinemissagedus oli mõlemas grupis samaväärne. Lähteparametrite ning fibrinolüütilise või hepariinravi alusel määratletud patsientide alagruppides olid tulemused samalaadsed.

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

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

Kõrvaltoimete tabel

Kliinilistes uuringutes või spontaanselt registreeritud teised kõrvaltoimed on loetletud alljärgnevas tabelis. Nende esinemissagedus on defineeritud järgmiselt: Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); Harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); Väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas organsüsteemi klass on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv, teadmata
Vere ja lümfisüsteemi häired		Trombotsütopeenia, leukopeenia, eosinofiilia	Neutropeenia, sh raske neutropeenia	Trombootiline trombotsütopeeniline purpur (TTP) (vt lõik 4.4), aplastiline aneemia, pantsütopeenia, agranulotsütoos, raske trombotsütopeenia, omandatud A hemofiilia, granulotsütopeenia, aneemia
Südame häired				Kounise sündroom (vasospastiline allergiline stenokardia; allergiline müokardiinfarkt) osana ülitundlikkusreaktsioonist klopidooreelile*
Immuunsüsteemi häired				Seerumtõbi, anafülaktoidsed reaktsioonid, ravimistreaktiivne ülitundlikkus tienopüridiini vahel (nt tiklopidiin, prasugreel) (vt lõik 4.4)*, autoimmuunne insuliinisündroom, mis võib põhjustada rasket hüpoplükeemiat, eriti HLA DRA4 alamtüübiga patsientidel (sagedasem Jaapani populatsioonis)
Psühhiaatrilised häired				Hallutsinatsioonid, segasus
Närvisüsteemi häired		Koljusisene verejooks (mõnel juhul lõppes surmaga), peavalu, paresteesia, pearinglus		Maitsetundlikkuse häired, maitsetundetus
Silma kahjustused		Tõsised veritsused silmast (konjunktivaalne, silma, reetina)		
Kõrva ja labürindi kahjustused			Vertiigo	

Vaskulaarsed häired	Hematoom			Tõsine hemorraagia, operatsioonihaava veritsus, hematoom, vaskuliit, hüpotensioon
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Epistaksis			Respiratoorse trakti veritsus (hemoptüüs, kopsuveritsus), bronhospasm, interstitsiaalne pneumoniit, eosinofiilne pneumoonia
Seedetrakti häired	Seedetrakti veritsus, diarröa, kõhuvalu, düspepsia	Maohaavand ja duodenaalhaavand, gastriit, oksendamine, iiveldus, kõhukinnisus, meteorism	Retroperitoneaalne veritsus	Letaalse lõppega seedetrakti ja retroperitoneaalne veritsus, pankreatiit, koliit (sealhulgas haavandiline või lümfotsütaarne koliit), stomatiit
Maksa ja sapiteede häired				Äge maksakahjustus, hepatiit, maksafunktsiooni ebatavalised näitajad
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Verevalum	Lööve, sügelemine, naha veritsemine (purpura)		Bulloosne dermatiit (toksiiline epidermise nekrolüüs, Stevens Johnsoni sündroom, multiformne erüteem, äge generaliseerunud eksanteemne pustuloos)), angioödeem, ravimist tingitud ülitundlikkussündroom, ravimist tingitud lööve koos eosinofilia ja süsteemsete sümptomitega (ingl DRESS), erütematoosne või eksfoliatiivne lööve, urtikaaria, ekseem, lame lihhen
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired			Günekomastia	
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused				Lihaskoe veritsus (hemartroos), artriit, artralgia, müalgia
Neerude ja kuseteede häired		Hematuuria		Glomerulonefriit, kreatiniini tõus veres
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Süstekoha veritsus			Palavik

Uuringud		Veritsusaja pikenemine, neutrofiilide arvu langus, trombotsüütide arvu langus		
----------	--	-------------------------------------------------------------------------------	--	--

* Klopidoogreeliga seotud teave, esinemissagedus „teadmata“.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

4.9 Üleannustamine

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Tromboosivastased ained, trombotsüütide agregatsiooni inhibiitor, v.a hepariin; ATC-kood: B01AC04.

Toimemehhanism

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

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

Farmakodünaamilised toimed

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

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Klopidoogreeli ohutust ja efektiivsust on hinnatud 5 topeltpimemetodil teostatud uuringus, milles osales üle 88000 patsiendi: CAPRIE uuringus võrreldi klopidoogreeli ASH-ga, CURE, CLARITY, COMMIT ja ACTIVE-A uuringutes võrreldi klopidoogreeli platseeboga, mõlemat ravimit manustatuna koos ASH ja muulaadse standardraviga.

Äsjane müokardi infarkt (MI), äsjane insult või väljakujunenud perifeersete arterite haigus
CAPRIE uuringusse kaasati 19185 patsienti aterotromboosiga, mis oli väljendunud hiljutise müokardiinfarktina (<35 päeva), hiljutise isheemilise insultina (7 päeva kuni 6 kuud) või perifeersete arterite haigusega (PAD). Patsiendid randomiseeriti kahte rühma, kes hakkasid saama klopidogreeli 75 mg/päevas või ASH-d 325 mg/päevas. Neid jälgiti 1...3 aastat. Müokardiinfarkti alarühmas raviti enamikku patsiente infarktile järgnenud paari päeva jooksul ASH-ga.

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

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

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

Äge koronaarsündroom

CURE-uuringusse kaasati 12562 ST-segmendi elevatsioonita ägeda koronaarsündroomiga patsienti (ebastabiilne stenokardia või Q-sakita müokardiinfarkt), kellel viimane valuhoog rindkeres või isheemia sümptomaatika esines viimase 24 tunni jooksul. Nõutav oli, et patsientidel olid uuele isheemiale viitavad EKG muutused või kardiaalsete ensüümide aktiivsuse tõus või troponiin I või T väärtuse tõus vähemalt kaks korda üle normväärtuse. Patsiendid randomiseeriti kahte rühma, kes said klopidogreeli (300 mg löökannusena, sellele järgnes 75 mg/päevas, N=6259) või platseebot (N=6303), mõlemad grupid said ka ASH-d (75...325 mg üks kord päevas) ja muud standardravi. Patsiente raviti kuni üks aasta. CURE-uuringus said 823 (6,6%) patsienti samaaegselt raviks ka GPIIb/IIIa retseptorite antagonistide. Hepariini manustati rohkem kui 90%-le patsientidest. Samaaegne hepariinravi ei mõjutanud märkimisväärselt veritsuste suhtelist taset klopidogreeli ja platseeborühma vahel.

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

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

Kombineeritud esmase tulemusnäitajaga (kardiovaskulaarne (CV) surm, MI, insult või refraktoorne isheemia) patsientide arv oli klopidogreeli rühmas 1035 (16,5%) ja platseeborühmas 1187 (18,8%), suhtelise riski langus 14% (95% CI 6...21%; p=0,0005) klopidogreeli rühmas. See kasu väljendus

peamiselt müokardiinfarkti esinemissageduse statistiliselt olulises vähenemises (287 (4,6%) klopidogreeli rühmas ja 363 (5,8%) platseeborühmas). Puudus toime ebastabiilse stenokardiaga patsientide rehospitaalseerimise sagedusele.

Erinevate näitajatega (nt ebastabiilne stenokardia, või Q-sakita müokardiinfarkt, madal või kõrge risk, diabeet, revaskularisatsiooni vajadus, vanus, sugu jne) patsiendirühmade tulemused olid vastavuses esmase analüüsi tulemustega. Eriti näitasid *post-hoc* analüüsi andmed 2172 patsiendi kohta (17% CURE kogupopulatsioonist), kellele paigaldati võrkтору (koronaarstent) (stent-CURE), et võrreldes platseeboga näitas klopidogreel märkimisväärset suhtelise riski vähenemist (RRR) 26,2% esmase kombineeritud tulemusnäitaja osas (surm kardiovaskulaarsel põhjusel, MI, insult) ning 23,9% teise esmase kombineeritud tulemusnäitaja osas (surm kardiovaskulaarsel põhjusel, MI, insult või refraktaarne isheemia). Veelgi enam, klopidogreeli ohutusprofiil selle alagrupi patsientidel ei toonud esile ühtki erilist probleemi. Seega vastavad selle alarühma tulemused uuringu üldistele tulemustele.

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

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

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

Viisteist protsenti (15,0%) patsientidest klopidogreeli rühmas ja 21,7% platseeborühmas 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, sh ea, soo, infarkti lokalisatsiooni ning fibrinolüütilise ravimi või hepariini tüübi alusel eelnevalt määratletud alagruppides.

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

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

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

Üleminekut tugevamatoimeliselt P2Y₁₂ retseptori antagonistilt klopidogreelile koos aspiriiniga pärast ägeda koronaarsündroomi akuutset faasi on uuritud kahes juhulikustatud, 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 juhulikustatud 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 klopidogreeliga kindlates annustes (trombotsüütide agregatsiooni vastane de-eskaleeritud kaksikravi (*dual antiplatelet therapy*, DAPT)) või nad jätkasid oma raviskeemi (muutumatu DAPT).

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

Esmane liittulemusnäitaja, mis hõlmas surma südame-veresoonkonnaga seotud põhjusel, 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 erinevuseeta 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 juhulikustatud avatud uuringusse kaasati 2610 ägeda koronaarsündroomiga, biomarkerite laboratoorse leiuga patsienti pärast edukat perkutaanset koronaarinterventsiooni. Patsiendid juhulikustati saama ravi prasugreeliga annuses 5 või 10 mg/ööpäev (päevad 0...14; $n = 1309$) või ravi prasugreeliga annuses 5 või 10 mg/ööpäev (päevad 0...7), järgneva üleminekuga klopidogreelile annuses 75 mg/ööpäev (päevad 8...14; $n = 1309$), kombinatsioonis atsetüülsalitsüülhappega (< 100 mg/ööpäev). 14. päeval tehti trombotsüütide funktsiooni uuring (PFT, *platelet function testing*). Ainult prasugreeliga ravitavad patsiendid jätkasid ravi 11,5 kuud.

De-eskaleeritud ravi saavatele patsientidele tehti trombotsüütide kõrge reaktiivsuse uuring (HPR, *high platelet reactivity*). Kui $HPR \geq 46$ ühikut, viidi patsiendid uuesti üle ravile prasugreeliga annuses 5 või 10 mg/ööpäev 11,5 kuud; kui $HPR < 46$ ühikut, jätkasid patsiendid ravi klopidogreeliga annuses 75 mg/ööpäev 11,5 kuud. Seetõttu oli juhitud de-eskalatsiooni uuringuhaaras nii prasugreeliga ravitavaid patsiente (40%) kui ka klopidogreeliga 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; $p=0,14$).

Südamekodade virvendus

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

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

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

ACTIVE programmi randomiseeriti patsiendid, kellel oli dokumenteeritud AF, st kas püsiv AF või vähemalt 2 vahelduvat AF episoodi viimase 6 kuu jooksul, ja vähemalt üks järgnevatest riskifaktoritest: vanus ≥ 75 a või vanus 55...74 a ja kaasuv diabeet, mis vajab medikamentooset ravi või dokumenteeritud varasem MI või dokumenteeritud varasem südame isheemiatõbi; ravitav hüpertooniatõbi; eelnev insult, transitoorne ajuisheemiahoog (TIA) või embol suures vereringes väljaspool kesknärvisüsteemi; vasaku vatsakese düsfunktsioon koos vasaku vatsakese väljutusfraktsiooniga $<45\%$; või dokumenteeritud perifeersetes arterites ateroskleroos. Keskmise CHADS₂ skoor oli 2,0 (vahemik 0...6).

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

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

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

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

Lapsed

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

Randomiseeritud, topeltpimedas, paralleelrühmaga uuringus (CLARINET) osales 906 kaasasündinud tsüanootilise südamerikkega last (vastasündinud ja imikud), kellel on palliatiivselt teostatud süsteemse vereringe ja kopsuarteri vaheline šunt, ning kes said juhuvaliku alusel klopidogreeli 0,2 mg/kg (n=467) või platseebot (n=439) koos kaasuva raviga kuni kirurgilise ravi teise staadiumini. Keskmise aeg palliatiivse šunteerimise ja uuringuravimi esmase manustamise vahel oli 20 päeva. Ligikaudu 88% patsientidest said samaaegselt ASH (vahemikus 1...23 mg/kg/päevas). 120 päeva enne tromboosinähtude teket ei olnud (89 (19,1%) klopidogreeli rühmas ja 90 (20,5%) platseebo rühmas) (vt lõik 4.2) märkimisväärset erinevust surma, tromboosist tingitud šunteerimise või südamega seotud juhtumi esimeses liitlulemusnäitajas. Klopidogreeli ja platseebo rühmas oli kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimeks veritsemine; märkimisväärset erinevust veritsemise sageduses ei olnud. Selle uuringu ohutuse pikaajalisel jälgimisel täheldati, et 26 patsiendil, kes said klopidogreeli esimesest eluaastast kuni 18 kuuni, oli šunt alles. Sellel pikaajalisel jälgimisperioodil ei täheldatud ohutusega seotud uusi nähte.

CLARNET ja PICOLO uuringus kasutati klopidogreeli lahust. Suhtelise biosaadavuse uuringus oli klopidogreeli lahuse imendumise määr täiskasvanutel sarnane ja peamise tsirkuleeriva (inaktiivne) metaboliidi imendumine veidi kiirem võrreldes registreeritud tabletiga.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

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

Jaotumine

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

Biotransformatsioon

Klopidogreel metaboliseerub ulatuslikult maksas. *In vitro* ja *in vivo* metaboliseeritakse klopidogreel põhiliselt kahes metaboolses rajas: üht vahendavad esteraasid ja see viib hüdrolüüsini inaktiivseks karboksüülhappe derivaadiks (85% tsirkuleerivast metaboliidist), teine toimub mitmete P450 tsütokroomide vahendusel. Esmalt metaboliseeritakse klopidogreel vahemetaboliidiks – 2-okso-klopidogreeliks. Vahemetaboliit 2-okso-klopidogreeli edasise metabolismi tulemusena tekib aktiivne metaboliit – klopidogreeli tiolderivaat. 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

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

Farmakogeneetika

CYP2C19 osaleb nii aktiivse metaboliidi kui 2-okso-klopidogreeli vahemetaboliidi tekkes. Klopidogreeli aktiivse metaboliidi farmakokineetika ja toime trombotsüütidele, mõõdetuna *ex vivo* trombotsüütide agregatsiooni proovides, erinevad vastavalt CYP2C19 genotüüptidele.

CYP2C19*1 alleel vastab täielikult toimivale metabolismile, kuid CYP2C19*2 ja CYP2C19*3 alleelid on mittefunktsionaalsed. Enamikul valgenahalistest (85%) ja asiaatidest (99%) on puudulik metabolism seotud CYP2C19*2 ja CYP2C19*3 alleelidega. Vähenenud metabolismiga seotud muud alleelid on CYP2C19*4, *5, *6, *7 ja *8. Puuduliku metabolismiga patsiendil on kaks eelnevalt määratletud mittefunktsioneerivat alleeli. CYP2C19 puuduliku metaboliseerimisvõimega 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 uuritavaal (10 igast neljast CYP2C19 metabolismigrupist – ülikiire, ulatuslik, vahepealne ja puudulik) farmakokineetikat ja trombotsüütide ravivastust pärast klopidogreeli manustamist annuses 300 mg ja seejärel 75 mg üks kord ööpäevas ning 600 mg ja seejärel 150 mg ööpäevas, kumbki kokku 5 päeva kuni püstitasakaalu saavutamiseni. Ülikiire, ulatusliku ja vahepealse metabolismi korral ei olnud aktiivse metaboliidi süsteemse saadavuses ja keskmises trombotsüütide agregatsiooni pärssimises (IPA) olulisi erinevusi. Puuduliku metabolismiga isikutel langes aktiivse metaboliidi süsteemne saadavus 63%...71%, võrreldes ulatusliku metabolismiga isikutega. Pärast manustamist annuses 300 mg/75 mg langes trombotsüütide ravivastus puuduliku metabolismiga isikutel keskmise IPA (5 µm ADP) alusel 24% (24 tundi) ja 37% (5. Päev), võrreldes IPA-ga ulatusliku metabolismiga isikutel 39% (24 tundi) ja 58% (5.Päev) ning vahepealse metabolismiga isikutel 37% (24 tundi) ja 60% (5.Päev). Pärast manustamist annuses 600 mg/150 mg oli puuduliku metabolismiga isikutel aktiivse metaboliidi süsteemne saadavus suurem kui pärast manustamist annuses 300 mg/75 mg. Lisaks oli IPA 32% (24 tundi) ja 61% (5. Päev), mis oli kõrgem kui pärast manustamist annuses 300 mg/75 mg puuduliku metabolismiga isikutele ja samaväärne teiste CYP2C19 metabolismitüüpidega pärast manustamist annuses 300 mg/75 mg. Asjakohane annustamisskeem selle patsiendipopulatsiooni jaoks ei ole kliinilise tulemusnäitajaga uuringutes kindlaks tehtud.

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

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

TRITON-TIMI 38 uuringus ja 3 kohordiuuringus (Collet, Sibbing, Giusti) oli kombineeritud patsiendigrupis, mis koosnes vahepealse või puuduliku metabolismiga isikutest, kõrgem südameveresoonkonna 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

Nendes eripopulatsioonides ei ole klopidogreeli aktiivse metaboliidi farmakokineetika teada.

Neerukahjustus

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

Maksakahjustus

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

Rass

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

Väga suurte annuste kasutamisel täheldati rottil ja paavianil seedetrakti häireid (gastriid, maerosioonid ja/või oksendamise). Kantserogeenne toime ei ilmnunud klopidogreeli manustamisel hiirtele 78 nädala ja rottidele 104 nädala jooksul annustes kuni 77 mg/kg päevas (mis on vähemalt 25 korda suurem kui inimeste kliiniline annus 75 mg päevas).

Klopidogreeli on uuritud paljudes *in vitro* ja *in vivo* genotoksilisuse uuringutes, genotoksilist toimet ei ole täheldatud. Klopidogreelil puudus efekt isaste ja emaste rottide fertiilsusele, samuti ei avaldanud ta ei rottidel ega küülikutel teratogeenset toimet. Imetavatele rottidele manustamisel põhjustas klopidogreel järglase 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.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Mikrokristalliline tselluloos
Kolloidne veevaba räni
Krospovidoon (tüüp A)
Makrogool 6000
Hüdrogeenitud riitsinusõli

Tableti kate:

Polüvinüülalkohol
Titaandioksiid (E171)
Punane raudoksiid (E172)
Kollane raudoksiid (E172)
Talk
Makrogool 3000

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpakendis, niiskuse ja valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

OPA/Al/PVC-Alumiinium blistrid sisaldavad 7, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112 või 120 õhukese polümeerikattega tabletti karbis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

8. MÜÜGILOA NUMBER

7 tabletti: EU/1/09/556/001
14 tabletti: EU/1/09/556/002
28 tabletti: EU/1/09/556/003
30 tabletti: EU/1/09/556/004
50 tabletti: EU/1/09/556/005
56 tabletti: EU/1/09/556/006
60 tabletti: EU/1/09/556/010
84 tabletti: EU/1/09/556/007
90 tabletti: EU/1/09/556/008
100 tabletti: EU/1/09/556/009
112 tabletti: EU/1/09/556/012
120 tabletti: EU/1/09/556/011

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 23 september 2009

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 14 mai 2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

II LISA

**A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST
VASTUTAVAD TOOTJAD**

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

**D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE
KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Sloveenia

TAD Pharma GmbH
Heinz-Lohmann-Straße 5
27472 Cuxhaven
Saksamaa

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**

Ei kohaldata.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Clopidogrel Krka 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Clopidogrelum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

7 õhukese polümeerikattega tabletti
14 õhukese polümeerikattega tabletti
28 õhukese polümeerikattega tabletti
30 õhukese polümeerikattega tabletti
50 õhukese polümeerikattega tabletti
56 õhukese polümeerikattega tabletti
60 õhukese polümeerikattega tabletti
84 õhukese polümeerikattega tabletti
90 õhukese polümeerikattega tabletti
100 õhukese polümeerikattega tabletti
112 õhukese polümeerikattega tabletti
120 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse ja valguse eest kaitstult.

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

7 tabletti: EU/1/09/556/001
14 tabletti: EU/1/09/556/002
28 tabletti: EU/1/09/556/003
30 tabletti: EU/1/09/556/004
50 tabletti: EU/1/09/556/005
56 tabletti: EU/1/09/556/006
60 tabletti: EU/1/09/556/010
84 tabletti: EU/1/09/556/007
90 tabletti: EU/1/09/556/008
100 tabletti: EU/1/09/556/009
112 tabletti: EU/1/09/556/012
120 tabletti: EU/1/09/556/011

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Clopidogrel Krka 75 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Clopidogrel Krka 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Clopidogrelum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

KRKA

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Clopidogrel Krka 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Klopidogreel

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

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

Infolehe sisukord

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

1. Mis ravim on Clopidogrel Krka ja milleks seda kasutatakse

Clopidogrel Krka sisaldab klopidogreeli ja kuulub trombotsüütide agregatsiooni pärssivate ravimite rühma. Trombotsüüdid on väga väikesed vere vormelemendid, mis vere hüübimise käigus kokku kleepuvad. Vältides sellist kokkukleepumist, vähendavad antiagregandid verehüüvete moodustumise võimalust (seda protsessi nimetatakse tromboosiks).

Clopidogrel Krka't võtavad täiskasvanud verehüüvete (trombide) vältimiseks, mis tekivad kõvastunud veresoontes (arterites). Seda protsessi nimetatakse aterotromboosiks, mis võib viia aterotrombootiliste kahjustusteni (nagu insult, südameatakk või surm).

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

- teil on arterite seinte jäigastumine (tuntud kui ateroskleroos) ja
- teil on eelnevalt olnud südameatakk, insult või perifeersetes arterites haigus, või
- te olete tundnud tõsist valu rindkeres, mida nimetatakse "ebastabiilne stenokardia" või "südamelihase infarkt" (südameatakk). Sellise seisundi raviks võidakse paigaldada umbunud või kitsenenud arterisse võrkтору taastamiseks vajalik verevool. Arst võib teile määrata veel atsetüülsalitsüülhapet (seda ravimit kasutatakse valuvaigisti, palavikualandajana ning verehüüvete vältimiseks).
- Teie südamerütm on ebaregulaarne – seisund, mida nimetatakse südamekodade virvenduseks, – ja te ei saa võtta ravimeid, mida nimetatakse suukaudseteks antikoagulantideks (K-vitamiini antagonistid) – need hoiavad ära uute verehüüvete tekke ja takistavad olemasolevate hüüvete suurenemist. Teile peab olema öeldud, et selle seisundi korral on suukaudsed antikoagulandid tõhusamad kui atsetüülsalitsüülhape või kombineeritud ravi atsetüülsalitsüülhappe ja Clopidogrel Krka'ga. Teie arst peab olema teile määranud Clopidogrel Krka't koos atsetüülsalitsüülhappega, kui te ei saa võtta suukaudseid antikoagulante ning teil ei ole suure verejooksu ohtu.

2. Mida on vaja teada enne Clopidogrel Krka võtmist

Ärge võtke Clopidogrel Krka't:

- kui olete klopidogreeli või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;

- kui teil esineb tervisehäire, millega võib kaasneda verejooks näiteks maohaavandist või ajusiseselt;
- kui te põete rasket maksahaigust.

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

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

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

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

Clopidogrel Krka võtmise ajal:

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

Lapsed ja noorukid

Ärge andke seda ravimit lastele, kuna see ei toimi.

Muud ravimid ja Clopidogrel Krka

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

Mõned teised ravimid võivad mõjutada Clopidogrel Krka toimet ja vastupidi.

Eriti peate te rääkima oma arstile kui kasutate

- ravimeid, mis võivad suurendada veritsusohu, nagu näiteks
 - suukaudseid antikoagulante; ravimeid, mida kasutatakse verehüübimise vähendamiseks,
 - mittesteroidseid põletikuvastaseid ravimeid, mida tavaliselt kasutatakse lihaste ja/või liigeste valulike ja/või põletikuliste haiguste korral,
 - hepariini või teisi süstitavaid ravimeid, mis vähendavad vere hüübimist,
 - tiklopidiini, teist ravimit, mis toimib vereliistakutele,
 - tavaliselt depressiooni raviks kasutatavaid ravimeid: selektiivse toimega serotoniini tagasihaarde inhibiitoreid (k.a fluoksetiin või fluvoksamiin jt),
- omeprasooli või esomeprasooli, ravimeid, millega ravitakse maoärritust,
- flukonasooli või vorikonasooli, ravimeid, mida kasutatakse seeninfektsioonide raviks,
- efavirensi, ravimit, mida kasutatakse HIV (inimese immuunpuudulikkuse viirus) infektsiooni raviks,
- karbamasepiini, ravimit, mida kasutatakse epilepsia teatud vormide raviks,
- moklobemiidi, ravimit, mida kasutatakse depressiooni raviks,

- repagliniidi suhkurtõve raviks,
- kasvavavastast ravimit paklitakseeli.

Kui teil on olnud tõsine valu rindkeres (ebastabiilne stenokardia või südameatakk), võib arst teile määrata koos Clopidogrel Krka'ga atsetüülsalitsüülhapet, ainet, mida sisaldavad paljud valu- ja palavikuvastased ravimid. Atsetüülsalitsüülhappe juhupärane kasutamine (vähem kui 1000 mg mistahes 24-tunnise perioodi jooksul) ei tohiks üldiselt probleeme tekitada, kuid pikemaajaliseks kasutamiseks teistel asjaoludel peab arstiga nõu pidama.

Clopidogrel Krka koos toidu ja joogiga

Clopidogrel Krka't võib võtta koos toiduga või ilma.

Rasedus ja imetamine

Seda ravimit ei ole soovitatav võtta raseduse ajal.

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga. Kui jääte rasedaks Clopidogrel Krka kasutamise ajal, konsulteerige viivitamatult arstiga, kuna klopidogreeli võtmine raseduse ajal ei ole soovitatav.

Te ei tohi imetada, kui te võtate seda ravimit.

Rääkige oma arstile enne ravimi võtmist, kui te imetate või plaanite imetada.

Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

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

3. Kuidas Clopidogrel Krka'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.

Soovitatav annus, sh patsientidele, kellel on seisund, mida nimetatakse kodade virvenduseks (ebaregulaarsed südamelöögid), on üks 75 mg Clopidogrel Krka tablett päevas suukaudselt koos toiduga või ilma ja iga päev samal kellaajal.

Teie arst võib määrata teile ravi alustamiseks 300 mg Clopidogrel Krka't (üks 300 mg tablett või neli 75 mg tabletti) kui teil on olnud tugev valu rindkeres (ebastabiilne stenokardia või südamelihaseinfarkt). Seejärel on soovitatav annus üks 75 mg Clopidogrel Krka tablett ööpäevas vastavalt ülevalpool kirjeldatule.

Clopidogrel Krka't tuleb võtta nii kaua, kui arst teile seda välja kirjutab.

Kui te võtate Clopidogrel Krka't rohkem kui ette nähtud

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

Kui te unustate Clopidogrel Krka't võtta

Kui Te unustate Clopidogrel Krka 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 jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Clopidogrel Krka võtmise

Ärge lõpetage ravi, kui arst ei ole seda öelnud. Enne ravi lõpetamist pidage nõu oma arstiga või apteekriga.

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

Võtke otsekohe ühendust oma arstiga, kui teil tekib:

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

Kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoime on verejooks.

Sellised verejooksud nagu mao- või sooleverejooks, nahaalune verevalum, hematoom (ebatavaline verejooks või nahaalune verevalum), ninaverejooks, veri uriinis. Harva on täheldatud verejookse silmade, koljusisestest, kopsude või liigeste veresoontest.

Kui märkate Clopidogrel Krka võtmise ajal veritsusaja pikenedamist

Kui te endale sisse lõikate või end vigastate, võib veritsuse peatumine võtta pisut rohkem aega kui tavaliselt. See on seotud teie ravimi veretrombide teket ennetava toimega. Väiksemate haavade ja vigastuste korral, näiteks sisselõikamisel habemeajamisel, ei ole tavaliselt põhjust muretsemiseks. Kui teil siiski on küsimusi veritsemise kohta, võtke otsekohe ühendust oma arstiga (vt „Hoiatused ja ettevaatusabinõud”).

Teised kõrvaltoimed

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

Kõhulahtisus, kõhuvalu, seedehäired või kõrvetised.

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

Peavalu, maohaavand, oksendamine, iiveldus, kõhukinnisus, liigse gaasi teke maos või sooltes, lööve, sügelus, uimasus, surisemistunne ja tuimus.

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

Peapööritus, rinnanäärmete suurenemine meestel.

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

Kollatõbi, tõsine kõhuvalu koos seljavaluga või ilma, palavik, hingamisraskused, vahel kaasneva kõhaga, generaliseerunud allergilised reaktsioonid (nt üldine kuumatunne ootamatu üldise ebamugavustundega kuni minestamiseni), suulimaskesta turse, villid nahal, allergia nahal, suulimaskesta valulikkus (stomatiit), vererõhu langus, segasus, hallutsinatsioonid, liigesvalu, lihasvalu, toidumaitse muutused või maitsetundetust.

Teadmata sagedusega kõrvaltoimed (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete põhjal):

ülitundlikkusreaktsioonid koos valuga rindkeres või kõhus, madala veresuhkru püsivad sümptomid.

Lisaks võib teie arst märgata muutusi teie vere- või uriinianalüüsi tulemustes.

Kõrvaltoimetest teavitamine

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

ohutusest.

5. Kuidas Clopidogrel Krka't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

Hoida originaalpakendis, niiskuse ja valguse eest kaitstult.

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Clopidogrel Krka sisaldab

- Toimeaine on klopidogreel. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 75 mg klopidogreeli (vesinikkloriidina).
- Teised abiained on mikrokristalliline tselluloos, kolloidne veevaba räni, krospovidoon (tüüp A), makrogool 6000, hüdrogeenitud riitsinusõli tableti sisus ja polüvinüülalkohol, titaandioksiid (E171), punane raudoksiid (E172), kollane raudoksiid (E172), talk ja makrogool 3000 tableti õhukeses polümeerikattes.

Kuidas Clopidogrel Krka välja näeb ja pakendi sisu

Õhukese polümeerikattega tabletid on roosad, ümmargused ja kergelt kumerad.

Saadaval on 7, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112 või 120 õhukese polümeerikattega tabletti blisterpakendis ja karbis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Sloveenia

Tootja

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Sloveenia

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Saksamaa

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

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

България

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 361 (0) 355 8490

Danmark

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Malta

E. J. Busuttil Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

Deutschland

TAD Pharma GmbH
Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal
Tel: + 372 (0)6 671 658

Ελλάδα

QUALIA PHARMA S.A.
Τηλ.: + 30 210 6256177

España

KRKA Farmacéutica S.L.
Tel: + 34 911 61 03 81

France

KRKA France Eurl
Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Hrvatska

KRKA – FARMA d.o.o.
Tel: + 385 1 6312 100

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 293 91 80

Ísland

LYFIS ehf.
Sími: + 354 534 3500

Italia

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.
Tel: + 39 02 3300 8841

Κύπρος

Kipa Pharmacal Ltd.
Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

Nederland

KRKA Belgium, SA.
Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Norge

KRKA Sverige AB
Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien
Tel: + 43 (0)1 66 24 300

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 573 7500

Portugal

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.
Tel: + 351 (0)21 46 43 650

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest
Tel: + 4 021 310 66 05

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto
Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Slovenská republika

KRKA Slovensko, s.r.o.
Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland

KRKA Finland Oy
Puh/Tel: + 358 20 754 5330

Sverige

KRKA Sverige AB
Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

United Kingdom

KRKA UK Ltd.
Tel: + 44 (0) 207 400 3352

Infoleht on viimati kooskõlastatud KK/AAAA

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