

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Clopidogrel Zentiva 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Clopidogrel Zentiva 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Clopidogrel Zentiva 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

Teedaolevat toimet omavad abiained

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 3 mg laktoosi ja 3,3 mg hüdrogeenitud kastoorõli.

Clopidogrel Zentiva 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 300 mg klopidogreeli (vesiniksulfaadina).

Teedaolevat toimet omavad abiained

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 12 mg laktoosi ja 13,2 mg hüdrogeenitud kastoorõli.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Clopidogrel Zentiva 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Roosa, ümmargune, kaksikkumer, ühele poolele on sisse pressitud "75" ja teisele poolele "1171".

Clopidogrel Zentiva 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Roosa, piklik, ühel küljel on sisse pressitud "300" ja teisel küljel "1332".

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Aterotrombootiliste haigusjuhtude sekundaarne preventatsioon

Klopidogreel on näidustatud:

- müokardiinfarkti (tekkinud mõni päev kuni 35 päeva tagasi), ajuinfarkti (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 müokardiinfarkti korral kombinatsioonis ASH-ga farmakoteraapiat saavatel patsientidel, kellele on näidustatud trombolüütiline ravi.

Mõõduka kuni kõrge riskiga transitoorse ajuisheemiaga või väikse ajuinfarktiga patsiendid

Klopidogreel kombinatsioonis atsetüülsalitsüülhappega on näidustatud

- mõõduka kuni kõrge riskiga (ABCD² skoor ≥ 4) transitoorse ajuisheemiaga või väikse ajuinfarktiga (NIHSS² ≤ 3) täiskasvanud patsientidele 24 tunni jooksul pärast transitoorse ajuisheemia või väikse ajuinfarkti juhtu.

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

Clopidogrel Zentiva 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Klopidogreeli tuleb manustada ühekordse ööpäevase annusena 75 mg.

Clopidogrel Zentiva 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Klopidogreeli 300 mg tablett on mõeldud kasutamiseks küllastusannusena.

Ägeda koronaarsündroomiga patsiendid:

- ST segmendi elevatsioonita ägeda koronaarsündroomiga patsientidel (ebastabiilse stenokardia või Q-sakita müokardiinfarkt) alustatakse ravi klopidogreeliga ühekordse küllastusannusega 300 mg või 600 mg. 600 mg küllastusannust võib kaaluda < 75-aastastel patsientidel, kui on plaanis perkutaanne koronaarne interventsioon (vt lõik 4.4). Ravi klopidogreeliga jätkatakse annusega 75 mg üks kord ööpäevas (koos atsetüülsalitsüülhappega (ASH) 75...325 mg ööpäevas). Atsetüülsalitsüülhappe suuremad annused suurendavad verejooksu riski, mistõttu ei soovitata suuremaid atsetüülsalitsüülhappe 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 müokardiinfarkti korral peab klopidogreeli manustama 75 mg üks kord ööpäevas, alustades 300 mg küllastusannusega kombinatsioonis ASH-ga koos trombolüütiliste ravimitega või ilma. Üle 75 aasta vanustel farmakoterapiat saavatel patsientidel peab alustama ravi klopidogreeliga ilma küllastusannuseta. Kombinatsioonravi peab alustama nii ruttu kui võimalik pärast sümptomite teket ning jätkama vähemalt 4 nädalat. Klopidogreeli ja ASH kombinatsioonravist saadavat kasu üle neljanädalase kasutamise korral ei ole antud näidustusel uuritud (vt lõik 5.1).

Mõõduka kuni kõrge riskiga transitoorse ajuisheemiaga või väikse ajuinfarktiga täiskasvanud patsiendid

Mõõduka kuni kõrge riskiga (ABCD² skoor ≥ 4) transitoorse ajuisheemiaga või väikse ajuinfarktiga (NIHSS ≤ 3) täiskasvanud patsiendid peavad manustama klopidogreeli küllastusannuse 300 mg ja seejärel 75 mg klopidogreeli üks kord ööpäevas koos atsetüülsalitsüülhappega 75 mg...100 mg üks kord ööpäevas. Ravi klopidogreeli ja atsetüülsalitsüülhappega tuleb alustada 24 tunni jooksul haigusjuhu tekkest ning jätkata 21 ööpäeva, millele järgneb trombotsüütide agregatsiooni pärssiv ainuravi.

¹ABCD – age, blood pressure, clinical features, duration, and diabetes mellitus; vanus, vererõhk, kliinilised tunnused, kestus ja suhkurtõve diagnoos

²National Institute of Health *Stroke Scale* (insuldiskaala)

Südamekodade virvendusega patsientidele tuleb klopidogreeli manustada ühekordse päevase annusena 75 mg. Peab alustama ASH manustamist (75...100 mg ööpäevas) ja jätkama seda kombinatsioonis klopidogreeliga (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

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

Neerukahjustus

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

Maksakahjustus

Mööduka 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 abiainetes 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 ainete peab olema ettevaatlik, ravides klopidogreeliga 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 ainete (MSPVA), k.a Cox-2 inhibiitorid, või selektiivsete serotoniini tagasihaarde inhibiitoritega (SSRI) või tugevate CYP2C19 indutseerijatega 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. Klopidogreeli 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 ebatavalistest (lokalisatsioon või kestvus) veritsustest arstile teatama.

Klopidogreeli küllastusannust 600 mg ei soovitata manustada ST-segmendi elevatsioonita ägeda koronaarsündroomiga ja ≥ 75 -aastastele patsientidele, sest selles populatsioonis on verejooksu oht suurem.

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 plasmafereesi.

Omandatud hemofiilia

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

Hiljutine ajuinfarkt

Ravi alustamine

- Väikse ajuinfarktiga või mõõduka kuni kõrge riskiga transitoorse ajuisheemiaga patsientidel tuleb alustada trombotsüütide agregatsiooni pärssivat kaksikravi (klopidogreeli ja atsetüülsalitsüülhappega) mitte hiljem kui 24 tunni jooksul pärast haigusjuhu algust.
- Puuduvad andmed lühiajalise trombotsüütide agregatsiooni pärssiva ravi kasulikkuse ja riski suhte kohta väikse ajuinfarktiga või mõõduka kuni kõrge riskiga transitoorse ajuisheemiaga patsientidel, kellel on anamneesis (mittetraumaatiline) koljusisene verejooks.
- Suure ajuinfarktiga patsientidel tuleb alustada ainuravi klopidogreeliga alles pärast 7 päeva möödumist haigusjuhu algusest.

Suure ajuinfarktiga (NIHSS > 4) patsiendid

Trombotsüütide agregatsiooni pärssivat kaksikravi ei soovitata andmete puudumise tõttu (vt lõik 4.1).

Väikse ajuinfarktiga või mõõduka kuni kõrge riskiga transitoorse ajuisheemiaga patsiendid, kellele on näidustatud või plaanis kirurgiline interventsioon.

Puuduvad andmed, mis toetaksid trombotsüütide agregatsiooni pärssivat kaksikravi patsientidel, kellele on näidustatud pärgarteri endarterektomia või intravaskulaarne trombektomia, samuti patsientidel, kellel plaanitakse trombolüüsi või antikoagulantravi. Nendel juhtudel ei soovitata trombotsüütide agregatsiooni pärssivat kaksikravi.

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).

CYP2C19 aktiivsust indutseerivate ravimite kasutamise ootuspäraseks tulemuseks on klopidogreeli 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 klopidooreeli ja CYP2C8 substraadiks olevate ravimitega peab olema ettevaatlik (vt lõik 4.5).

Ristreaktiivne allergia tienopüridiinidega

Patsientidel tuleb uurida varasemat ülitundlikkust tienopüridiinide (nt klopidooreel, 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

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

Maksakahjustus

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

Abiained

Clopidogrel Zentiva sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasi puudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

See ravimpreparaat sisaldab hüdrogeenitud kastoorõli, mis võib tekitada maoärritusnähte ja kõhulahtisust.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ravimid, millega seondub veritsusohu

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

Suukaudsed antikoagulandid

Klopidooreeli samaaegset kasutamist suukaudsete antikoagulantidega ei soovitata, kuna 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*) pikaajalist varfariinravi saavatel patsientidel, suurendab klopidooreeli ja varfariini koosmanustamine veritsusohu kummagi ravimi sõltumatu toime tõttu hemostaasile.

Glükoproteiin IIb/IIIa inhibiitorid

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

Atsetüülsalitsüülhape (ASH)

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

Hepariin

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

Trombolüütikumid

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

MSPVA-d

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

SSRI-d

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

Muu kaasuv ravi

CYP2C19 indutseerijad

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

Rifampitsiin indutseerib tugevasti CYP2C19, põhjustades nii klopidooreeli 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

Klopidooreel metaboliseerub aktiivseks metaboliidiks osaliselt CYP2C19 vahendusel, mistõttu selle ensüümi aktiivsust pärssivad ravimid vähendavad oodatavasti klopidooreeli aktiivse metaboliidi sisaldust. 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 klopidooreeliga samal ajal või 12-tunnise vahetega, vähendas aktiivse metaboliidi süsteemset saadavust 45% võrra (küllastusannuse korral) ja 40% võrra (säilitusraviannuse korral). Trombotsüütide agregatsiooni pärssimine langes sellega seoses 39% (küllastusannus) ja 21% (säilitusraviannus). Esomeprasoolil on eeldatavalt samasugune koostoime klopidooreeliga.

Vaatlusuuringutes 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 klopidogreeli võib manustada koos pantoprasooliga.

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

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 klopidogreeliga HIV infektsiooniga patsientidel, kes saavad ritonaviiriga võimendatud retroviirusvastast ravi. Samaaegsel ravil ritonaviiri ja klopidogreeliga võib trombotsüütide agregatsiooni pärssimine olla keskmisest väiksem. Seetõttu ei ole soovitatav kasutada klopidogreeli samaaegselt võimendatud antiretroviirusvastase raviga.

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 teofüllini farmakokineetikat. Antatsiidid ei mõjutanud klopidogreeli imendumise ulatust.

CAPRIE-uuringu tulemused näitavad, et CYP2C19 vahendusel metaboliseeruvaid fenütoiini 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 glükuroniidmetaboliidi 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, sh diureetikumid, beeta-adrenoblokaatorid, AKE inhibiitorid, kaltsiumikanali blokaatorid, kolesterooli taset langetavad ained, pärgartereid laiendavad ravimid, antidiabeetilised ravimid (k.a insuliin), antiepileptilised ravimid ja GPIIb/IIIa antagonistid, mis ükski ei põhjutanud kliiniliselt olulisi ebasoovitavaid koostoimeid.

Sarnaselt teiste suukaudsete P2Y12 inhibiitoritega võib opioidagonistide samaaegne manustamine aeglustada ja vähendada klopidogreeli 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.

Rosuvastatiin

On tõestatud, et pärast manustamist annuses 300 mg suurendab klopidogreel patsientidel rosuvastatiini süsteemset saadavust (AUC) 2 korda ja maksimaalset kontsentratsiooni vereplasmas (C_{max}) 1,3 korda ning pärast 75 mg korduvat manustamist suurendab süsteemset saadavust (AUC) 1,4 korda, mõjutamata maksimaalset kontsentratsiooni vereplasmas (C_{max}).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Klopidogreeli kasutamise kohta raseduse ajal puuduvad kliinilised andmed, mistõttu ei soovitata klopidogreeli ettevaatuse mõttes raseduse ajal kasutada.

Loomuuringutes ei ilmnenud klopidogreeli kasutamisel tõendeid tiinuse, 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 emapiima. Ettevaatusabinõuna ei tohi Clopidogrel Zentiva'ga ravi ajal rinnapiimaga toitmist jätkata.

Fertiilsus

Klopidogreel ei mõjutanud fertiilsust loomkatsetes.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Klopidogreel ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Klopidogreeli ohutust on uuritud enam kui 44 000 patsiendil, kes osalesid kliinilistes uuringutes, kaasa arvatud enam kui 12 000 patsienti, keda raviti 1 aasta või kauem. Kokkuvõtvalt oli CAPRIE-uuringus klopidogreel annuses 75 mg/ööpäev võrreldav ASH annusega 325 mg/ööpäev sõltumata vanusest, soost ja rassist. Alljärgnevalt käsitletakse kliiniliselt olulisi kõrvaltoimeid, mida täheldati uuringutes CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT ja ACTIVE-A. Lisaks kogemusele kliinilistest uuringutest on täheldatud spontaanseid kõrvaltoimeid.

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

CAPRIE-uuringus oli veritsuse esinemissagedus nii 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 klopidogreeli pluss ASH rühma patsientidel, kes lõpetasid ravi viis päeva enne operatsiooni. Patsientidel, kes jätkasid koronaaroperatsioonini jäänud viie päeva jooksul ravi, esines verejookse klopidogreeli pluss ASH grupis 9,6% ja platseebo pluss ASH grupis 6,3%.

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

COMMIT-uuringus oli mittetserebraalsete ja tserebraalsete suurte verejooksude üldine esinemissagedus madal ning samaväärne mõlemas grupis.

ACTIVE-A-uuringus oli suurte verejooksude esinemissagedus klopidogreeli + ASH grupis kõrgem kui platseebo + ASH grupis (6,7% versus 4,3%). Suured verejooksud olid mõlemas grupis enamasti ekstrakraniaalsed (5,3% klopidogreeli + ASH grupis; 3,5% platseebo + ASH grupis), peamiselt seedetraktis (3,5% vs 1,85%). Intrakraniaalseid verejookse oli klopidogreeli + ASH grupis rohkem kui platseebo + ASH grupis (vastavalt 1,4% versus 0,8%). Rühmadevaheline fataalsete verejooksude esinemissagedus ei erinenud statistiliselt olulisel määral (1,1% klopidogreeli + 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 (> 1/100, < 1/10); aeg-ajalt (> 1/1000, < 1/100); harv (> 1/10 000, < 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), aplastiline aneemia, pantsütopeenia, agranulotsütoos, raske trombotsütopeenia, omandatud A-hemofiilia, granulotsütopeenia, aneemia
Südame häired				Kounise sündroom (vasospastiline allergiline stenokardia; allergiline müokardiinfarkt) osana ülitundlikkusreaktsioonist klopidogreelile*
Immuunsüsteemi häired				Seerumtõbi, anafülaktoidsed reaktsioonid, ravimi ristreaktiivne ülitundlikkus tienopüridiinide vahel (nt tiklopidiin, prasugreel; vt lõik 4.4)*, autoimmuunne insuliinisündroom, mis võib põhjustada rasket hüpoglükeemiat, 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, maitsetundetud
Silma kahjustused		Tõsised veritsused silmast (konjunktivaalne, silma, reetina)		
Kõrva ja labürindi kahjustused			Vertiigo	

Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv, teadmata
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, oksendamise, 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 ebataavalised näitajad
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Verevalum	Lööve, sügelemine, naha veritsemine (purpur)		Bulloosne dermatiit (toksiline epidermise nekrolüüs, Stevensi-Johnsoni sündroom, multiformne erüteem, äge generaliseerunud eksanteemne pustuloos), angioödeem, ravimist tingitud ülitundlikkussündroom, ravimist tingitud lööve koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (ingl DRESS), erütematoosne või eksfoliatiivne lööve, urtikaaria, ekseem, lame lihhen
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired			Günekomastia	
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused				Luu-lihaskonna veritsus (hemartroos), artriit, artralgalgia, müalgia
Neerude ja kuseteede häired		Hematuuria		Glomerulonefriit, kreatiniini tõus veres
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Süstekoha veritsus			Palavik

Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv, teadmata
Uuringud		Veritsusaja pikenemine, neutrofiilide arvu langus, trombotsüütide arvu langus		

* Klopidoogreeliga seotud teave, esinemissagedus „teadmata“.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) 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: trombotsüütide agregatsiooni inhibiitor, v.a hepariin; ATC-kood: B01AC-04.

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 pärsib valikuliselt adenosiidifosfaadi (ADP) seondumist trombotsüütide P2Y₁₂ retseptoriga ja järgnevat ADP vahendatud glükoproteiini GPIIb/IIIa kompleksi aktiveerumist, pärssides seeläbi trombotsüütide agregatsiooni. Seoses pöördumatu seondumisega on mõjutatud trombotsüüdid kahjustatud elutsükli lõpuni (ligikaudu 7...10 päeva) ja trombotsüütide normaalne funktsioon taastub vastavuses trombotsüütide taastekke kiirusega. Teiste, ADP-st erinevate agonistide poolt esile kutsutav trombotsüütide agregatsioon on samuti pärsitud seoses blokeeritud trombotsüütide aktivatsiooni võimendumisega vabanenud ADP poolt.

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

Farmakodünaamilised toimed

Korduvad annused 75 mg ööpäevas 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 ööpäevase 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 7 topletpimemeetodil uuringus, milles osales üle 100 000 patsiendi: CAPRIE-uuringus võrreldi klopidoogreeli ASH-ga, uuringutes CURE, CLARITY, COMMIT, CHANCE, POINT ja ACTIVE-A võrreldi klopidoogreeli platseeboga, mõlemat ravimit manustatuna koos ASH ja muulaadse standardraviga.

Äsjane müokardiinfarkt (MI), äsjane insult või väljakujunenud perifeersete arterite haigus CAPRIE-uuringusse kaasati 19 185 patsienti aterotromboosiga, mis oli väljendunud hiljutise müokardiinfarktina (< 35 päeva), hiljutise ajuinfarktina (7 päeva kuni 6 kuud) või perifeersete arterite haigusega (PAD). Patsiendid randomiseeriti kahte rühma, kes hakkasid saama klopidooreeli 75 mg/ööpäev või ASH-d 325 mg/ööpäev. Neid jälgiti 1...3 aastat. Müokardiinfarkti alarühmas raviti enamikku patsiente infarktile järgnenud paari päeva jooksul ASH-ga.

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

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

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

Äge koronaarsündroom

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

Primaarse tulemusnäitajaga patsientide arv [kardiovaskulaarne (CV) surm, müokardiinfarkt (MI) või insult] oli klopidooreeli rühmas 582 (9,3%) ja platseeborühmas 719 (11,4%), suhtelise riski langus 20% (95% CI 10...28%; $p = 0,00009$) klopidooreeli rühmas (suhtelise riski langus 17% konservatiivset ravi saanud patsientidel, 29%, kui neil oli perkutaanne transluminaalne koronaararterite angioplastika (PTKA) stendiga või ilma, ja 10%, kui neil teostati koronaararterite šunteerimine). 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% (CI: -35,5; 34,3) ja 14% (CI: -31,6; 44,2), hinnatuna vastavalt ajavahemikus 0...1, 1...3, 3...6, 6...9 ja 9...12 kuud. Seega üle 3 kuu kestnud ravi korral klopidooreeli + ASH grupis saavutatud kasu enam ei suurenenud, kuid verejooksu risk säilis (vt lõik 4.4).

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

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

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

CLARITY-uuringus osales 3491 patsienti, kellel ST segmendi elevatsiooniga MI algusest oli möödunud kuni 12 tundi ning planeeriti trombolüütilist ravi. Patsientidele manustati klopidogreeli (300 mg küllastusannus, seejärel 75 mg/ööpäev, n = 1752) või platseebot (n = 1739), mõlemat kombinatsioonis ASH-ga (küllastusannus 150...325 mg, seejärel 75...162 mg/ööpäev), fibrinolüütilise ravimi ja vajadusel hepariiniga. 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 müokardiinfarkt 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.

2 x 2 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 (s.t ST elevatsioon, ST depressioon või Hisi kimbu vasaku sääre blokaad). Patsientidele manustati klopidogreeli (75 mg/ööpäev, n = 22 961) või platseebot (n = 22 891), kombinatsioonis ASH-ga (162 mg/ööpäev) 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 juhuslikustatud, uurija rahastatud, kliiniliste tulemusnäitajatega uuringus TOPIC ja TROPICAL-ACS.

Tugevamatoimeliste P2Y₁₂ inhibiitorite, tikagreeloori ja prasugreeli kliiniline kasu kesksetes 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 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 ST-segmendi elevatsiooniga müokardiinfarkt (STEMI) või ST-segmendi elevatsioonita müokardiinfarkt (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 juhuslikustatud avatud uuringusse kaasati 2610 ägeda koronaarsündroomiga, biomarkerite laboratoorse leiuga patsienti pärast edukat perkutaanset koronaarinterventsiooni. Patsiendid juhuslikustati saama ravi prasugreeliga annuses 5 või 10 mg/ööpäev (päevad 0...14; $n = 1306$) või ravi prasugreeliga annuses 5 või 10 mg/ööpäev (päevad 0...7), järgneva üleminekuga klopidogreelile annuses 75 mg/ööpäev (päevad 8...14; $n = 1304$), kombinatsioonis atsetüülsalitsüülhappega (< 100 mg/ööpäev). 14. päeval tehti trombotsüütide funktsiooni uuring (PFT, *platelet function testing*). Ainult prasugreeliga ravitavad patsiendid jätkasid ravi 11,5 kuud.

De-eskaleeritud ravi saavatele patsientidele tehti trombotsüütide kõrge reaktiivsuse uuring (HPR, *high platelet reactivity*). Kui HPR ≥ 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 liitlulemusnäitaja (südame-veresoonkonnaga seotud surma, müokardiinfarkti, insuldi ja $BARC \geq 2$ 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, $BARC \geq 2$ 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; $p = 0,14$).

Trombotsüütide agregatsiooni pärssiv kaksikravi ägeda väikse ajuinfarkti või mööduka kuni kõrge riskiga transitoorse ajuisheemia korral

Trombotsüütide agregatsiooni pärssiv kaksikravi klopidooreeli ja atsetüülsalitsüülhappe kombinatsiooniga, et ära hoida insulti pärast ägedat väikest ajuinfarkti või mööduka kuni kõrge riskiga transitoorset ajuisheemiat, on hinnatud kahes uurijate poolt rahastatud juhuslikustatud uuringus kliiniliste ohutuse ja efektiivsuse tulemusnäitajate alusel: CHANCE ja POINT.

CHANCE (Clopidogrel in High-risk patients with Acute Non-disabling Cerebrovascular Events, ajuveresoonkonna ägeda, mitteinvalidistava haigusjuhuga kõrge riskiga patsientide ravi klopidooreeliga)

See juhuslikustatud topeltpimemeetodil platseebokontrolliga mitmekeskuseline uuring hõlmas 5170 hiina rahvusest, transitoorse ajuisheemiaga ($ABCD2$ skoor ≥ 4) või ägeda väikse ajuinfarktiga ($NIHSS \leq 3$) patsienti. Mõlema uuringurühma patsientidele manustati 1. päeval avatud meetodil atsetüülsalitsüülhapet (uuringuarsti otsusel oli annus vahemikus 75 mg kuni 300 mg). Klopidooreeli ja atsetüülsalitsüülhappe rühma juhuslikustatud patsientidele manustati 1. päeval klopidooreeli küllastusannus 300 mg, misjärel manustati klopidooreeli 75 mg ööpäevas alates 2. kuni 90. päevani ja atsetüülsalitsüülhapet 75 mg ööpäevas alates 2. kuni 21. päevani. Atsetüülsalitsüülhappe rühma juhuslikustatud patsientidele manustati klopidooreeli asemel platseebot alates 1. kuni 90. päevani ja atsetüülsalitsüülhapet 75 mg ööpäevas alates 2. kuni 90. päevani.

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli mis tahes uus insuldijuht (isheemiline ja hemorraagiline) esimese 90 päeva jooksul pärast ägedat väikest ajuinfarkti või kõrge riskiga transitoorset ajuisheemiat. See tekkis 212 patsiendil (8,2%) klopidooreeli ja atsetüülsalitsüülhappe rühmas, võrreldes 303 patsiendiga (11,7%) atsetüülsalitsüülhappe rühmas (riskitiheduste suhe HR 0,68; 95% usaldusvahemik 0,57...0,81; $p < 0,001$). Ajuinfarkt tekkis 204 patsiendil (7,9%) klopidooreeli ja atsetüülsalitsüülhappe rühmas, võrreldes 295 patsiendiga (11,4%) atsetüülsalitsüülhappe rühmas (HR 0,67; 95% usaldusvahemik 0,56...0,81; $p < 0,001$). Hemorraagiline insult tekkis 8 patsiendil (0,3%) kummaski rühmas. Möödukas kuni raske hemorraagia tekkis seitsmel patsiendil (0,3%) klopidooreeli ja atsetüülsalitsüülhappe rühmas ja kaheksal patsiendil (0,3%) atsetüülsalitsüülhappe rühmas ($p = 0,73$). Mis tahes veritsusjuhtude määr oli 2,3% klopidooreeli ja atsetüülsalitsüülhappe rühmas, võrreldes 1,6% atsetüülsalitsüülhappe rühmas (HR 1,41; 95% usaldusvahemik 0,95...2,10; $p = 0,09$).

POINT (Platelet-Oriented Inhibition in New TIA and Minor Ischemic Stroke, trombotsüütide pärssimine uue transitoorse ajuisheemia ja väikse ajuinfarkti korral)

See juhuslikustatud topeltpimemeetodil platseebokontrolliga mitmekeskuseline uuring hõlmas 4881 eri rahvustest transitoorse ajuisheemiaga ($ABCD2$ skoor ≥ 4) või ägeda väikse ajuinfarktiga ($NIHSS \leq 3$) patsienti. Mõlema rühma kõikidele patsientidele manustati avatud meetodil atsetüülsalitsüülhapet alates 1. päevast kuni 90. päevani (uuringuarsti otsusel oli annus vahemikus 50 mg kuni 325 mg). Klopidooreeli rühma juhuslikustatud patsientidele manustati 1. päeval klopidooreeli küllastusannus 600 mg, misjärel manustati klopidooreeli 75 mg ööpäevas alates 2. kuni 90. päevani. Platseeborühma juhuslikustatud patsientidele manustati klopidooreeli asemel platseebot alates 1. kuni 90. päevani.

Esmane efektiivsuse liitlulemusnäitaja hõlmas suuri isheemilisi haigusjuhte (ajuinfarkt, müokardiinfarkt või surm veresoonkonna isheemilise haigusjuhu tõttu) 90 päeva jooksul. See tekkis 121 patsiendil (5,0%), kes said ravi klopidooreeli ja atsetüülsalitsüülhappega, võrreldes 160 patsiendiga (6,5%), kes said ravi ainult atsetüülsalitsüülhappega (HR 0,75; 95% usaldusvahemik 0,59...0,95; $p = 0,02$). Teisese tulemusnäitajana tekkis ajuinfarkt 112 patsiendil (4,6%) klopidooreeli

ja atsetüülsalitsüülhappega ravitustest võrreldes 155 patsiendiga (6,3%) ainult atsetüülsalitsüülhappega ravitustest (HR 0,72; 95% usaldusvahemik 0,56...0,92; p = 0,01). Esmane ohutuse tulemusnäitaja – suur verejooks – tekkis 23 patsiendil 2432 patsiendist (0,9%), kes said ravi klopidogreeli ja atsetüülsalitsüülhappega ning 10 patsiendil 2449 patsiendist (0,4%), kes said ravi ainult atsetüülsalitsüülhappega (HR 2,32; 95% usaldusvahemik 1,10...4,87; p = 0,02). Väike verejooks tekkis 40 patsiendil (1,6%), kes said ravi klopidogreeli ja atsetüülsalitsüülhappega, võrreldes 13 patsiendiga (0,5%), kes said ravi ainult atsetüülsalitsüülhappega (HR 3,12; 95% usaldusvahemik 1,67...5,83; p < 0,001).

Uuringute CHANCE ja POINT tulemuste ajaline analüüs

Trombotsüütide agregatsiooni pärssiva kaksikravi efektiivsuse kliiniline kasu puudus jätkamisel üle 21 päeva. Trombotsüütide agregatsiooni pärssiva lühiajalise kaksikravi mõju analüüsimiseks hinnati suurte isheemiajuhtude ja suurte hemorraagiade ajalast jaotust.

Tabel 1. Suurte isheemiajuhtude ja suurte hemorraagiade ajalast jaotus sõltuvalt ravirühmast uuringutes CHANCE ja POINT

Uuringute CHANCE ja POINT tulemusnäitajad	Ravirühm	Juhtude arv			
		Kokku	1. nädal	2 nädal	3 nädal
Suur isheemiajuht	Atsetüülsalitsüülhape (n = 5035)	458	330	36	21
	Klopidogreel + atsetüülsalitsüülhape (n = 5016)	328	217	30	14
	Erinevus	130	113	6	7
Suur hemorraagiajuht	Atsetüülsalitsüülhape (n = 5035)	18	4	2	1
	Klopidogreel + atsetüülsalitsüülhape (n = 5016)	30	10	4	2
	Erinevus	-12	-6	-2	-1

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 klopidogreeli ja ASH-ga.

ACTIVE-A-uuring (N = 7554) oli mitmekeskuseline, randomiseeritud, topeltpime, platseebkontrolliga uuring, milles võrreldi klopidogreeli 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, s.t 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 südamisheemiatõbi; ravitav hüpertooniatõbi; eelnev insult, transitoorne ajuisheemiahoog (TIA) või embol suures vereringes

väljaspool kesknärvisüsteemi; vasaku vatsakese düsfunktsioon koos vasaku vatsakese väljutusfraktsiooniga < 45%; või dokumenteeritud perifeerset arterite 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 x 10⁹/l); klopidoogreeli 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 antiarütmikumide, 52,1% beetablokaatoreid, 54,6% AKE-inhibiitoreid ja 25,4% statiine.

Esmase tulemusnäitajani (esmakordne insult, MI, kesknärvisüsteemiväline embol suure vereringes või surm veresoonkonnaga seotud põhjustel) jõudis 832 patsienti (22,1%) klopidoogreel + 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%) klopidoogreel + 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 vastsündinu või imikuga vanuses kuni 24 kuud, kellel esines tromboosi tekkerisk (PICOLO), hinnati klopidoogreeli annuses 0,01; 0,1 ja 0,2 mg/kg vastsündinutel ja imikutel ning ainult vastsündinutel annuses 0,15 mg/kg. 0,2 mg/kg annuse puhul saadi keskmiseks inhibeerimise protsendiks 49,3% (5 μMADP-indutseeritud trombotsüütide agregatsioon), mis oli võrreldav Clopidogrel Zentiva 75 mg/kg täiskasvanutel.

Randomiseeritud, topeltpimedas, paralleelrühmaga uuringus (CLARINET) osales 906 kaasasündinud tsüanootilise südamerikkega last (vastsündinud ja imikud), kellel on palliatiivselt teostatud süsteemse vereringe ja kopsuarteri vaheline šunt, ning kes said juhuvaliku alusel klopidoogreeli 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%) klopidoogreeli rühmas ja 90 (20,5%) platseebo rühmas) (vt lõik 4.2) märkimisväärset erinevust surma, tromboosist tingitud šunteerimise või südamega seotud juhtumi esimeses liitulemusnäitajas. Klopidoogreeli 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 klopidoogreeli esimesest eluaastast kuni 18 kuuni, oli šunt alles. Sellel pikaajalisel jälgimisperioodil ei täheldatud ohutusega seotud uusi nähte.

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

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Klopidoogreel imendub kiiresti pärast ühekordset ja korduvat manustamist suu kaudu annuses 75 mg ööpäevas. Muutumatu klopidoogreeli 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 klopidoogreeli metaboliitide eritumisest uriiniga.

Jaotumine

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

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*, seonduv 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 ^{14}C -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 genotüüpidele.

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 uuritaval (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 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 μ m 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. pPäev). 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 klopidooreeliga 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 klopidooreeliga ravitavatele patsientidele, kelle kohta on olemas genotüpiseerimisandmed (CURE: n = 2721; CHARISMA: n = 2428; CLARITY-TIMI 28: n = 227; TRITON-TIMI 38: n = 1477; ACTIVE-A: n = 601), ning avaldatud mitmeid kohordiuuringuid.

TRITON-TIMI 38-uuringus ja 3 kohordiuuringus (Collet, Sibbing, Giusti) oli kombineeritud patsiendigrupis, mis koosnes vahepealse või puuduliku metabolismiga isikutest, kõrgem südame-veresoonkonna haigusjuhtude (surm, müokardiinfarkt, 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.

Uuringutes CURE, CLARITY, ACTIVE-A 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 klopidooreeli aktiivse metaboliidi farmakokineetika teada.

Neerukahjustus

Klopidooreeli 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 pikenedamine sarnane sellega, mida täheldati tervetel uuritavatel, kes said 75 mg klopidooreeli päevas. Lisaks oli kliiniline talutavus hea kõigil patsientidel.

Maksakahjustus

Klopidooreeli 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 pikenedamine 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 ilmnesid 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 klopidooreeli raviannuse kasutamisel täheldatud mõju metabolismis osalevatele maksaensüümide aktiivsusele.

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

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

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:

mannitool (E421)
makrogool 6000
mikrokristalne tselluloos
hüdrogeenitud kastoorõli
väikese asendusastmega hüdroksüpropüültselluloos

Tableti kate:

hüpromelloos (E464)
laktoosmonohüdraat
triatsetiin (E1518)
titaandioksiid (E171)
punane raudoksiid (E172)

Läikeaine:

karnaubavaha

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

PVC/PVDC/alumiinium blistrid: hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Alumiiniumist blistrid: see ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Clodidogrel Zentiva 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid

PVC/PVDC/Alumiinium blistrid või alumiiniumist blistrid papp-karbis sisaldavad 7, 14, 28, 30, 50, 84, 90 või 100 õhukese polümeerikattega tabletti.

PVC/PVDC/Alumiinium või alumiiniumist üheannuselised perforeeritud blisterpakendid papp-karbis sisaldavad 50 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti.

Clopidogrel Zentiva 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Alumiiniumist üheannuselised perforeeritud blisterpakendid papp-karbis sisaldavad 4 x 1, 10 x 1, 30 x 1 ja 100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Prague 10
Tšehhi Vabariik

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Clopidogrel Zentiva 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/08/465/001 – karp 4 õhukese polümeerikattega tabletiga PVC/PVDC/Alu blisteris
EU/1/08/465/002 – karp 14 õhukese polümeerikattega tabletiga alumiiniumblisteris
EU/1/08/465/003 – karp 28 õhukese polümeerikattega tabletiga PVC/PVDC/Alu blisteris
EU/1/08/465/004 – karp 28 õhukese polümeerikattega tabletiga alumiiniumblisteris
EU/1/08/465/005 – karp 30 õhukese polümeerikattega tabletiga PVC/PVDC/Alu blisteris
EU/1/08/465/006 – karp 30 õhukese polümeerikattega tabletiga alumiiniumblisteris
EU/1/08/465/007 – karp 50 x 1 õhukese polümeerikattega tabletiga PVC/PVDC/Alu blisteris
EU/1/08/465/008 – karp 50 x 1 õhukese polümeerikattega tabletiga alumiiniumblisteris
EU/1/08/465/009 – karp 84 õhukese polümeerikattega tabletiga PVC/PVDC/Alu blisteris
EU/1/08/465/010 – karp 84 õhukese polümeerikattega tabletiga alumiiniumblisteris
EU/1/08/465/011 – karp 90 õhukese polümeerikattega tabletiga PVC/PVDC/Alu blisteris
EU/1/08/465/012 – karp 90 õhukese polümeerikattega tabletiga alumiiniumblisteris
EU/1/08/465/013 – karp 100 õhukese polümeerikattega tabletiga PVC/PVDC/Alu blisteris
EU/1/08/465/014 – karp 100 õhukese polümeerikattega tabletiga alumiiniumblisteris
EU/1/08/465/018 – karp 7 õhukese polümeerikattega tabletiga PVC/PVDC/Alu blisteris
EU/1/08/465/019 – karp 7 õhukese polümeerikattega tabletiga alumiiniumblisteris
EU/1/08/465/021 – karp 50 õhukese polümeerikattega tabletiga PVC/PVDC/Alu blisteris

Clopidogrel Zentiva 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/08/465/015 – karp 4 x 1 õhukese polümeerikattega tabletiga alumiiniumist üheannuselises perforeeritud blisterpakendis
EU/1/08/465/016 – karp 30 x 1 õhukese polümeerikattega tabletiga alumiiniumist üheannuselises perforeeritud blisterpakendis
EU/1/08/465/017 – karp 100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletiga alumiiniumist üheannuselises perforeeritud blisterpakendis
EU/1/08/465/020 – karp 10 x 1 õhukese polümeerikattega tabletiga alumiiniumist üheannuselises perforeeritud blisterpakendis

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 16. juuli 2008
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 17. detsember 2012

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 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

- Clopidogrel Zentiva 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

Dealpharm Dijon
6, boulevard de l'Europe
F-21800 Quétigny
Prantsusmaa

S.C. Zentiva S.A.
B-dul Theodor Pallady nr. 50, sector 3,
032266 Bukarest
Rumeenia

- Clopidogrel Zentiva 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

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

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Clopidogrel Zentiva 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid
clopidogrelum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 75 mg klopidogreeli (vesiniksulfaadina).

3. ABIAINED

Sisaldab ka: hüdrogeenitud kastoorõli ja laktoosi. Täiendav info vt infoleht.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 õhukese polümeerikattega tabletti
28 õhukese polümeerikattega tabletti
30 õhukese polümeerikattega tabletti
50x1 õhukese polümeerikattega tabletti
84 õhukese polümeerikattega tabletti
90 õhukese polümeerikattega tabletti
100 õhukese polümeerikattega tabletti
7 õhukese polümeerikattega tabletti
50 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte
Suukaudne

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C (PVC/PVDC/alumiinium blistrid)

Või

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi (alumiiniumist blistrid)

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Zentiva k.s.

U kabelovny 130

102 37 Prague 10

Tšehhi Vabariik

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/08/465/001 14 tabletti

EU/1/08/465/002 14 tabletti

EU/1/08/465/003 28 tabletti

EU/1/08/465/004 28 tabletti

EU/1/08/465/005 30 tabletti

EU/1/08/465/006 30 tabletti

EU/1/08/465/007 50x1 tabletti

EU/1/08/465/008 50x1 tabletti

EU/1/08/465/009 84 tabletti

EU/1/08/465/010 84 tabletti

EU/1/08/465/011 90 tabletti

EU/1/08/465/012 90 tabletti

EU/1/08/465/013 100 tabletti

EU/1/08/465/014 100 tabletti

EU/1/08/465/018 7 tabletti

EU/1/08/465/019 7 tabletti

EU/1/08/465/021 50 tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Clopidogrel Zentiva 75 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTERPAKENDIL
(BLISTER 7, 14, 28 või 84 tabletti)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Clopidogrel Zentiva 75 mg tabletid
clopidogrelum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Zentiva k.s.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Nädalapäev:

E
T
K
N
R
L
P

1. nädal

2. nädal (Ainult 14, 28 ja 84 tabletiga pakenditel)

3. nädal (Ainult 28, 84 tabletiga pakenditel)

4. nädal (Ainult 28, 84 tabletiga pakenditel)

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

BLISTER 30, 50, 50 x 1, 90 või 100 tabletti

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Clopidogrel Zentiva 75 mg tabletid
clopidogrelum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Zentiva k.s.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Clopidogrel Zentiva 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid
clopidogrelum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 300 mg klopidogreeli (vesiniksulfaadina)

3. ABIAINED

Sisaldab ka: hüdrogeenitud kastoorõli ja laktoosi. Täiendav info vt infoleht.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

4 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
30 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
10 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte
Suukaudne

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Prague 10
Tšehhi Vabariik

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/08/465/015 4 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/08/465/016 30 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/08/465/017 100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/08/465/020 10 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Clopidogrel Zentiva 300 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

BLISTER 4 x 1, 10 x 1, 30 x 1 või 100 x 1 tabletti

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Clopidogrel Zentiva 300 mg tabletid
clopidogrelum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Zentiva k.s.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Clopidogrel Zentiva 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid klopidogreel (*clopidogrelum*)

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

1. Mis ravim on Clopidogrel Zentiva ja milleks seda kasutatakse

Clopidogrel Zentiva 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 Zentiva'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 Zentiva aitamaks ära hoida verehüübeid ja vähendamaks selliste raskete kahjustuste tekkeriski, sest:

- teil on arterite seinte jäigastumine (tuntud kui ateroskleroos) ja
- teil on eelnevalt olnud südameatakk, insult või perifeersete arterite haigus, 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);
- teil on olnud insuldisümpтомid, mis taandusid lühikese aja jooksul (nimetatakse transitoorseks ajuisheemiaks) või kerge ajuinfarkt. Teie arst võib teile määrata ka ravi atsetüülsalitsüülhappega, millega alustab esimese 24 tunni jooksul;
- 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 Zentiva'ga. Teie arst peab olema teile määranud Clopidogrel Zentiva koos atsetüülsalitsüülhappega, kui te ei saa võtta suukaudseid antikoagulante ning teil ei ole suure verejooksu ohtu.

2. Mida on vaja teada enne Clopidogrel Zentiva võtmist

Clopidogrel Zentiva't ei tohi võtta

- kui olete klopidooreeli või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil esineb tervishäire, 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 Zentiva võtmist arstiga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Kui teil esineb mõni allpool nimetatud seisund, peate sellest enne Clopidogrel Zentiva kasutamist arstile rääkima.

- Teil on veritsusohu, näiteks
 - o tervishäire, millega kaasneb sisemise verejooksu oht (näiteks maohaavand);
 - o verehaigus, millega kaasneb kalduvus sisemistele verejooksudele (veritsus ükskõik millistes teie keha kudedes, organites või liigestes);
 - o hiljuti olnud raske vigastus;
 - o hiljuti tehtud operatsioon (ka hambaoperatsioon);
 - o plaaniline kirurgiline operatsioon (sh hambaoperatsioonile) lähema seitsme päeva jooksul.
- Teil on olnud aju arteri tromb (ajuinfarkt) viimase seitsme päeva jooksul.
- Te põete neeru- või maksahaigust.
- Teil on varasemalt olnud allergia või reaktsioon teie haiguse raviks kasutatud mis tahes ravimi suhtes.
- Teil on varem olnud traumaga mitteseotud ajuveerejooks.

Clopidogrel Zentiva 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 purpur või TTP), millega kaasneb palavik ja nahaalused verevalumid, mis võivad avalduda punaste täppidena, koos seletamatu äärmise väsimusega või ilma, segasus, silmade või naha kollasus (kollatõbi) (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed”).
- Kui te lõikate endale sisse või vigastate ennast, võib see veritseda tavalisest veidi kauem. See on seotud teie ravimi toimega, kuna see takistab verehüüvete moodustumist. Väikeste sisselõigete või vigastuste korral, nt sisselõige habeme ajamisel, ei ole tavaliselt muretsemiseks põhjust. Vaatamata sellele, kui te muretsete oma veritsemise pärast, rääkige kohe oma arstiga (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed”).
- Teie arst võib teostada teile vereanalüüsi.

Lapsed ja noorukid

Ärge andke seda ravimit lastele, kuna see ei toimi.

Muud ravimid ja Clopidogrel Zentiva

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 Zentiva kasutamist või vastupidi.

Eriti peate te rääkima oma arstile, kui kasutate

- ravimeid, mis võivad suurendada veritsusohu, näiteks
 - o suukaudseid antikoagulantere; ravimeid, mida kasutatakse verehüübimise vähendamiseks;
 - o mittesteroidseid põletikuvastaseid ravimeid, mida tavaliselt kasutatakse lihaste ja/või liigeste valulike ja/või põletikuliste haiguste korral;
 - o hepariini või teisi süstitavaid ravimeid, mis vähendavad vere hüübimist;
 - o tiklopidiini, teist ravimit, mis toimib vereliistakutele;

- tavaliselt depressiooni raviks kasutatavaid ravimeid: selektiivse toimega serotoniini tagasihaarde inhibiitoreid (k.a fluoksetiin või fluvoksamiin jt);
- rifampitsiin (kasutatakse tõsiste infektsioonide raviks);
- omeprasooli või esomeprasooli, ravimeid, millega ravitakse maoärritust;
- flukonasooli või vorikonasooli, ravimeid, mida kasutatakse seeninfektsioonide raviks;
- efavirensi või teisi retroviirusvastaseid ravimeid, 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;
- kasvajavastast ravimit paklitakseeli;
- opioide; ravi ajal klopidogreeliga peate teavitama oma arsti enne teile mis tahes opioidi määramist (tugeva valu raviks);
- rosuvastatiin (kasutatakse vere kolesteroolisisalduse vähendamiseks).

Kui teil on olnud tõsine valu rindkeres (ebastabiilne stenokardia või südameatakk), transitoorne ajuisheemia või kerge ajuinfarkt, võib arst teile määrata koos Clopidogrel Zentiva'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 Zentiva koos toidu ja joogiga

Clopidogrel Zentiva'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 Zentiva kasutamise ajal, konsulteerige viivitamatult arstiga, kuna Clopidogrel Zentiva 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

Klopidogreel ei tohiks avaldada mõju teie autojuhtimise või masinate käsitlemise võimele.

Clopidogrel Zentiva sisaldab laktoosi

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

Clopidogrel Zentiva sisaldab hüdrogeenitud kastoorõli

See võib tekitada maoärritusnähte ja kõhulahtisust.

3. Kuidas Clopidogrel Zentiva'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 Clopidogrel Zentiva 75 mg tablett ööpäevas suukaudselt koos toiduga või ilma ja iga päev samal kellaajal.

Kui teil on olnud tugev valu rindkeres (ebastabiilne stenokardia või südamelihaseinfarkt), võib arst määrata teile ravi alustamiseks korraga 300 mg või 600 mg Clopidogrel Zentiva't (üks või kaks 300 mg tabletti või neli või kaheksa 75 mg tabletti). Seejärel on soovitatav annus üks 75 mg Clopidogrel Zentiva tablett ööpäevas vastavalt ülevalpool kirjeldatule.

Kui teil on olnud insuldisümpptomid, mis taandusid lühikese aja jooksul (nimetatakse transitoorseks ajuisheemiaks) või kerge ajuinfarkt, võib arst määrata teile 300 mg Clopidogrel Zentiva't (üks 300 mg tablett või neli 75 mg tabletti) ühekordselt ravi alustamiseks. Seejärel jätkub ravi Clopidogrel Zentiva'ga soovitatavas annuses üks 75 mg tablett üks kord ööpäevas, nagu eespool kirjeldatud, koos atsetüülsalitsüülhappega 3 nädalat. Seejärel määrab arst edasiseks raviks kas ainult Clopidogrel Zentiva't või ainult atsetüülsalitsüülhapet.

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

Kui te võtate Clopidogrel Zentiva't rohkem, kui ette nähtud

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

Kui te unustate Clopidogrel Zentiva't võtta

Kui te unustate klopidogreeli 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.

Päeva, millal te viimati klopidogreeli tableti võtsite, saate 7-, 14-, 28- ja 84-tabletiste Clopidogrel Zentiva pakendite puhul kontrollida blisterpakendile trükitud kalendri abil.

Kui te lõpetate Clopidogrel Zentiva 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 vereliblede arvu vähenemisest;
- maksahäirete nähud nagu naha ja/või silmade kollasus (kollatõbi) ilma või koos nahaaluse veritsusega, mis ilmneb punaste täppidena nahal, ja/või segasus (vt lõik 2 „Hoiatused ja ettevaatusabinõud”);
- suulimaskesta turse või nahahäired nagu lööve ja sügelus, villid nahal. Need võivad olla allergilise reaktsiooni nähud.

Kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoime Clopidogrel Zentiva kasutamisel on verejooks.

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

Kui märkate Clopidogrel Zentiva võtmise ajal veritsusaja pikenemist

Kui te endale sisse lõikate või end vigastate, võib veritsuse peatumine võtta pisut rohkem aega kui tavaliselt. See on seotud teie ravimi veretrombide teket ennetava toimega. Väiksemate haavade ja

vigastuste korral, näiteks sisselõikamisel habemeajamisel, ei ole tavaliselt põhjust muretsemiseks. Kui teil siiski on küsimusi veritsemise kohta, võtke otsekohe ühendust oma arstiga (vt lõik 2 „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 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 Zentiva't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

Vaadake säilitamistingimusi karbil.

Kui Clopidogrel Zentiva on pakendatud PVC/PVDC/alumiinium blistrisse, siis hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Kui Clopidogrel Zentiva on pakendatud alumiiniumist blistrisse, siis see ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate nähtava riknemise 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 Zentiva sisaldab

Toimeaine on klopidogreel. Iga tablett sisaldab 75 mg klopidogreeli (vesiniksulfaadina).

Teised abiained on (vt lõik 2 „Clopidogrel Zentiva sisaldab laktoosi“ ja „Clopidogrel Zentiva sisaldab hüdrogeenitud kastoorõli“):

- tableti sisu: mannitool (E421), hüdrogeenitud kastoorõli, mikrokristalne tselluloos, makrogool 6000 ja väikese asendusastmega hüdroksüpropüültselluloos;
- tableti kate: laktoosmonohüdraat (piimasuhkur), hüpromelloos (E464), triatsetiin (E1518), punane raudoksiid (E172) ja titaandioksiid (E171);
- läikeaine: karnauba vaha.

Kuidas Clopidogrel Zentiva välja näeb ja pakendi sisu

Clopidogrel Zentiva 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid (tabletid) on ümmargused, kaksikkumerad, roosad, ühele poolele on sisse pressitud “75” ja teisele poolele “1171”. Clopidogrel Zentiva on kartongkarpides, mis sisaldavad:

- 7, 14, 28, 30, 50, 84, 90 ja 100 PVC/PVDC/alumiiniumblitris või täisalumiiniumblitris;
- 50 x 1 tabletti PVC/PVDC/alumiiniumblitris või täisalumiinium üheannuselises perforeeritavas blitris.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja ja tootjad

Müügiloa hoidja:

Zentiva k.s.

U kabelovny 130

102 37 Prague 10

Tšehhi Vabariik

Tootjad:

Sanofi Winthrop Industrie

1, Rue de la Vierge

Ambarès & Lagrave

F-33565 Carbon Blanc cedex

Prantsusmaa

või

Depharm Dijon

6, Boulevard de l'Europe

F-21800 Quetigny

Prantsusmaa

või

S.C. Zentiva S.A.

B-dul Theodor Pallady nr. 50, sector 3,

032266 Bukarest

Rumeenia

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

België/Belgique/Belgien

Zentiva, k.s.

Tél/Tel: +32 280 86 420

PV-Belgium@zentiva.com

Lietuva

Zentiva, k.s.

Tel: +370 52152025

PV-Lithuania@zentiva.com

България

Zentiva, k.s.

Тел: + 35924417136

PV-Bulgaria@zentiva.com

Luxembourg/Luxemburg

Zentiva, k.s.

Tél/Tel: +352 208 82330

PV-Luxembourg@zentiva.com

Česká republika

Zentiva, k.s.
Tel: +420 267 241 111
PV-Czech-Republic@zentiva.com

Danmark

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +45 787 68 400
PV-Denmark@zentiva.com

Deutschland

Zentiva Pharma GmbH
Tel: +49 (0) 800 53 53 010
PV-Germany@zentiva.com

Eesti

Zentiva, k.s.
Tel: +372 52 70308
PV-Estonia@zentiva.com

Ελλάδα

Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Greece@zentiva.com

España

Zentiva, k.s.
Tel: +34 931 815 250
PV-Spain@zentiva.com

France

Zentiva France
Tél: +33 (0) 800 089 219
PV-France@zentiva.com

Hrvatska

Zentiva, d.o.o.
Tel: +385 1 6641 830
PV-Croatia@zentiva.com

Ireland

Zentiva, k.s.
Tel: +353 818 882 243
PV-Ireland@zentiva.com

Ísland

Zentiva Denmark ApS
Sími: +354 539 0650
PV-Iceland@zentiva.com

Italia

Zentiva Italia S.r.l.
Tel: +39-02-38598801
PV-Italy@zentiva.com

Magyarország

Zentiva Pharma Kft.
Tel.: +36 1 299 1058
PV-Hungary@zentiva.com

Malta

Zentiva, k.s.
Tel: +356 2778 0890
PV-Malta@zentiva.com

Nederland

Zentiva, k.s.
Tel: +31 202 253 638
PV-Netherlands@zentiva.com

Norge

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +47 219 66 203
PV-Norway@zentiva.com

Österreich

Zentiva, k.s.
Tel: +43 720 778 877
PV-Austria@zentiva.com

Polska

Zentiva Polska Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 375 92 00
PV-Poland@zentiva.com

Portugal

Zentiva Portugal, Lda
Tel: +351210601360
PV-Portugal@zentiva.com

România

ZENTIVA S.A.
Tel: +4 021.304.7597
PV-Romania@zentiva.com

Slovenija

Zentiva, k.s.
Tel: +386 360 00 408
PV-Slovenia@zentiva.com

Slovenská republika

Zentiva, a.s.
Tel: +421 2 3918 3010
PV-Slovakia@zentiva.com

Suomi/Finland

Zentiva Denmark ApS
Puh/Tel: +358 942 598 648
PV-Finland@zentiva.com

Κύπρος

Zentiva, k.s.

Τηλ: +357 240 30 144

PV-Cyprus@zentiva.com

Latvija

Zentiva, k.s.

Tel: +371 67893939

PV-Latvia@zentiva.com

Sverige

Zentiva Denmark ApS

Tel: +46 840 838 822

PV-Sweden@zentiva.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Zentiva, k.s.

Tel: +44 (0) 800 090 2408

PV-United-Kingdom@zentiva.com

Infoleht on viimati uuendatud <kuu AAAA>Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Clopidogrel Zentiva 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid klopidogreel (*clopidogrelum*)

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

1. Mis ravim on Clopidogrel Zentiva ja milleks seda kasutatakse

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

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

- teil on arterite seinte jäigastumine (tuntud kui ateroskleroos) ja
- teil on eelnevalt olnud südameatakk, insult või perifeersete arterite haigus, 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);
- teil on olnud insuldisümpptomid, mis taandusid lühikese aja jooksul (nimetatakse transitoorseks ajuisheemiaks) või kerge ajuinfarkt. Teie arst võib teile määrata ka ravi atsetüülsalitsüülhappega, millega alustab esimese 24 tunni jooksul;
- 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 Zentiva'ga. Teie arst peab olema teile määranud Clopidogrel Zentiva't koos atsetüülsalitsüülhappega, kui te ei saa võtta suukaudseid antikoagulante ning teil ei ole suure verejooksu ohtu.

2. Mida on vaja teada enne Clopidogrel Zentiva võtmist

Clopidogrel Zentiva't ei tohi võtta

- 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 Zentiva võtmist arstiga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Kui teil esineb mõni allpool nimetatud seisund, peate sellest enne Clopidogrel Zentiva kasutamist arstile rääkima.

- Teil on veritsusohu, näiteks
 - o tervisehäire, millega kaasneb sisemise verejooksu oht (näiteks maohaavand);
 - o verehaigus, millega kaasneb kalduvus sisemistele verejooksudele (veritsus ükskõik millistes teie keha kudedes, organites või liigestes);
 - o hiljuti olnud raske vigastus;
 - o hiljuti tehtud operatsioon (ka hambaoperatsioon);
 - o plaaniline kirurgiline operatsioon (sh hambaoperatsioonile) lähema seitsme päeva jooksul.
- Teil on olnud aju arteri tromb (ajuinfarkt) viimase seitsme päeva jooksul.
- Te põete neeru- või maksahaigust.
- Teil on varasemalt olnud allergia või reaktsioon teie haiguse raviks kasutatud mis tahes ravimi suhtes.
- Teil on varem olnud traumaga mitteseotud ajuverejooks.

Clopidogrel Zentiva 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 purpur või TTP), millega kaasneb palavik ja nahaalused verevalumid, mis võivad avalduda punaste täppidena, koos seletamatu äärmise väsimusega või ilma, segasus, silmade või naha kollasus (kollatõbi) (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed”).
- Kui te lõikate endale sisse või vigastate ennast, võib see veritseda tavalisest veidi kauem. See on seotud teie ravimi toimega, kuna see takistab verehüüvete moodustumist. Väikeste sisselõigete või vigastuste korral, nt sisselõige habeme ajamisel, ei ole tavaliselt muretsemiseks põhjust. Vaatamata sellele, kui te muretsete oma veritsemise pärast, rääkige kohe oma arstiga (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed”).
- Teie arst võib teostada teile vereanalüüsi.

Lapsed ja noorukid

Ärge andke seda ravimit lastele, kuna see ei toimi.

Muud ravimid ja Clopidogrel Zentiva

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

Mõned teised ravimid võivad mõjutada Clopidogrel Zentiva kasutamist või vastupidi.

Eriti peate te rääkima oma arstile, kui kasutate

- ravimeid, mis võivad suurendada veritsusohu, näiteks
 - o suukaudseid antikoagulante; ravimeid, mida kasutatakse verehüübimise vähendamiseks;
 - o mittesteroidseid põletikuvastaseid ravimeid, mida tavaliselt kasutatakse lihaste ja/või liigeste valulike ja/või põletikuliste haiguste korral;
 - o hepariini või teisi süstitavaid ravimeid, mis vähendavad vere hüübimist;
 - o 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;
- rifampitsiin (kasutatakse tõsiste infektsioonide raviks);
- flukonasooli või vorikonasooli, ravimeid, mida kasutatakse seeninfektsioonide raviks;
- efavirensi või teisi retroviirusvastaseid ravimeid, 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;
- kasvajavastast ravimit paklitakseeli;
- opioide; ravi ajal klopidogreeliga peate teavitama oma arsti enne teile mis tahes opioidi määramist (tugeva valu raviks);
- rosuvastatiin (kasutatakse vere kolesteroolisisalduse vähendamiseks).

Kui teil on olnud tõsine valu rindkeres (ebastabiilne stenokardia või südameatakk), transitoorne ajuisheemia või kerge ajuinfarkt, võib arst teile määrata koos Clopidogrel Zentiva'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 Zentiva koos toidu ja joogiga

Klopidogreeli 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 Zentiva 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

Klopidogreel ei tohiks avaldada mõju teie autojuhtimise või masinate käsitlemise võimele.

Clopidogrel Zentiva sisaldab laktoosi

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

Clopidogrel Zentiva sisaldab hüdrogeenitud kastoorõli

See võib tekitada maoärritusnähte ja kõhulahtisust.

3. Kuidas Clopidogrel Zentiva'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 Clopidogrel Zentiva 75 mg tablett ööpäevas suukaudselt koos toiduga või ilma ja iga päev samal kellaajal.

Kui teil on olnud tugev valu rindkeres (ebastabiilne stenokardia või südamelihaseinfarkt), võib arst määrata teile ravi alustamiseks korraga 300 mg või 600 mg Clopidogrel Zentiva't (üks või kaks 300 mg tabletti või neli või kaheksa 75 mg tabletti). Seejärel on soovitatav annus üks 75 mg Clopidogrel Zentiva tablett ööpäevas vastavalt ülevalpool kirjeldatule.

Kui teil on olnud insuldisümpptomid, mis taandusid lühikese aja jooksul (nimetatakse transitoorseks ajuisheemiaks) või kerge ajuinfarkt, võib arst määrata teile 300 mg Clopidogrel Zentiva't (üks 300 mg tablett või neli 75 mg tabletti) ühekordselt ravi alustamiseks. Seejärel jätkub ravi Clopidogrel Zentiva'ga soovitatavas annuses üks 75 mg tablett üks kord ööpäevas, nagu eespool kirjeldatud, koos atsetüülsalitsüülhappega 3 nädalat. Seejärel määrab arst edasiseks raviks kas ainult Clopidogrel Zentiva't või ainult atsetüülsalitsüülhapet.

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

Kui te võtate Clopidogrel Zentiva't rohkem, kui ette nähtud

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

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

Kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoime Clopidogrel Zentiva kasutamisel on verejooks.

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

Kui märkate Clopidogrel Zentiva võtmise ajal veritsusaja pikenemist

Kui te endale sisse lõikate või end vigastate, võib veritsuse peatumine võtta pisut rohkem aega kui tavaliselt. See on seotud teie ravimi veretrombide teket ennetava toimega. Väiksemate haavade ja vigastuste korral, näiteks sisselõikamisel habemeajamisel, ei ole tavaliselt põhjust muretsemiseks. Kui teil siiski on küsimusi veritsemise kohta, võtke otsekohe ühendust oma arstiga (vt lõik 2 „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, oksendamise, 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.

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, suu limaskesta valulikkus (stomatiit), vererõhu langus, segasus, hallutsinatsioonid, liigesvalu, lihasvalu, toidumaitse muutused või maitsetundetus.

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 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 Zentiva't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate nähtava 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 Zentiva sisaldab

Toimeaine on klopidogreel. Iga tablett sisaldab 300 mg klopidogreeli (vesiniksulfaadina).

Teised abiained on (vt lõik 2 „Clopidogrel Zentiva sisaldab laktoosi“ ja „Clopidogrel Zentiva sisaldab hüdrogeenitud kastoorõli“):

- tableti sisu: mannitool (E421), hüdrogeenitud kastoorõli, mikrokristalne tselluloos, makrogool 6000 ja väikese asendusastmega hüdroksüpropüülselluloos;
- tableti kate: laktoosmonohüdraat (piimasuhkur), hüpromelloos (E464), triatsetiin (E1518), punane raudoksiid (E172) ja titaandioksiid (E171);
- läikeaine: karnauba vaha.

Kuidas Clopidogrel Zentiva välja näeb ja pakendi sisu

Clopidogrel Zentiva 300 mg õhukese polümeerikatttega tabletid (tabletid) on piklikud, roosad, ühel küljel on sisse pressitud “300” ja teisel küljel “1331”. Clopidogrel Zentiva on kartongkarpides, mis sisaldavad 4 x 1, 10 x 1, 30 x 1 ja 100 x 1 tabletti alumiiniumist üheannuselises perforreeritud blisterpakendis. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja ja tootja

Müügiloa hoidja:

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Prague 10
Tšehhi Vabariik

Tootja:

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

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

België/Belgique/Belgien

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +32 280 86 420
PV-Belgium@zentiva.com

България

Zentiva, k.s.
Тел: + 35924417136
PV-Bulgaria@zentiva.com

Česká republika

Zentiva, k.s.
Tel: +420 267 241 111
PV-Czech-Republic@zentiva.com

Danmark

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +45 787 68 400
PV-Denmark@zentiva.com

Deutschland

Zentiva Pharma GmbH
Tel: +49 (0) 800 53 53 010
PV-Germany@zentiva.com

Eesti

Zentiva, k.s.
Tel: +372 52 70308
PV-Estonia@zentiva.com

Ελλάδα

Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Greece@zentiva.com

España

Zentiva, k.s.
Tel: +34 931 815 250
PV-Spain@zentiva.com

Lietuva

Zentiva, k.s.
Tel: +370 52152025
PV-Lithuania@zentiva.com

Luxembourg/Luxemburg

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +352 208 82330
PV-Luxembourg@zentiva.com

Magyarország

Zentiva Pharma Kft.
Tel.: +36 1 229 1058
PV-Hungary@zentiva.com

Malta

Zentiva, k.s.
Tel: +356 2778 0890
PV-Malta@zentiva.com

Nederland

Zentiva, k.s.
Tel: +31 202 253 638
PV-Netherlands@zentiva.com

Norge

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +47 219 66 203
PV-Norway@zentiva.com

Österreich

Zentiva, k.s.
Tel: +43 720 778 877
PV-Austria@zentiva.com

Polska

Zentiva Polska Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 375 92 00
PV-Poland@zentiva.com

France

Zentiva France
Tél: +33 (0) 800 089 219
PV-France@zentiva.com

Hrvatska

Zentiva, d.o.o.
Tel: +385 1 6641 830
PV-Croatia@zentiva.com

Ireland

Zentiva, k.s.
Tel: +353 818 882 243
PV-Ireland@zentiva.com

Ísland

Zentiva Denmark ApS
Sími: +354 539 0650
PV-Iceland@zentiva.com

Italia

Zentiva Italia S.r.l.
Tel: +39-02-38598801
PV-Italy@zentiva.com

Κύπρος

Zentiva, k.s.
Τηλ: +357 240 30 144
PV-Cyprus@zentiva.com

Latvija

Zentiva, k.s.
Tel: +371 67893939
PV-Latvia@zentiva.com

Portugal

Zentiva Portugal, Lda
Tel: +351210601360
PV-Portugal@zentiva.com

România

ZENTIVA S.A.
Tel: +4 021.304.7597
PV-Romania@zentiva.com

Slovenija

Zentiva, k.s.
Tel: +386 360 00 408
PV-Slovenia@zentiva.com

Slovenská republika

Zentiva, a.s.
Tel: +421 2 3918 3010
PV-Slovakia@zentiva.com

Suomi/Finland

Zentiva Denmark ApS
Puh/Tel: +358 942 598 648
PV-Finland@zentiva.com

Sverige

Zentiva Denmark ApS
Tel: +46 840 838 822
PV-Sweden@zentiva.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Zentiva Pharma, k.s.
Tel: +44 (0) 800 090 2408
PV-United-Kingdom@zentiva.com

Infoleht on viimati uuendatud <kuu AAAA>

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