

**ILISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Grepid 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 75 mg klopidogreeli (besülaadina)

Teadaolevat toimet omavad abiained:

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 2,47 mg laktoosi (monohüdraadina)

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Roosad, ümmargused, kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid.

## 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 haiguse korral.
- 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.
  - ST-segmendi elevatsiooniga ägeda müokardi infarkti korral kombinatsioonis atsetüülsalitsüülhappega 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<sup>1</sup> skoor  $\geq 4$ ) transitoorse ajuisheemiaga või väikse ajuinfarktiga (NIHSS<sup>2</sup>  $\leq 3$ ) täiskasvanud patsientidele 24 tunni jooksul pärast transitoorse ajuisheemia või väikse ajuinfarkti juhtu.

*Aterotrombootiliste ja trombemboolsete haigusjuhtude ärahoidmine südamekodade virvenduse korral*

Klopidogreel on näidustatud kombinatsioonis atsetüülsalitsüülhappega aterotrombootiliste ja trombemboolsete haigusjuhtude, k.a insuldi ärahoidmiseks südamekodade virvendusega täiskasvanud patsientidel, kellel on vähemalt üks vaskulaarsete haigusjuhtude riskifaktor, ravi K-vitamiini antagonistidega ei ole sobiv ja veritsusohu on madal.

Lisainformatsiooni vt lõik 5.1.

---

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

<sup>2</sup> National Institute of Health *Stroke Scale* (insuldiskaala)

## 4.2 Annustamine ja manustamisviis

### Annustamine

- Täiskasvanud ja eakad

Klopidogreeli tuleb manustada ühekordse ööpäevase annusena 75 mg.

Ägeda koronaarsündroomiga patsiendid:

- ST segmendi elevatsioonita ägeda koronaarsündroomiga patsientidel (ebastabiilse stenokardia või Q-sakita müokardiinfarkt), alustatakse ravi klopidogreeliga ühekordse küllastusannusega 300 mg või 600 mg. 600 mg küllastusannust võib kaaluda < 75-aastastel patsientidel, kui on plaanis perkutaanne koronaarne interventatsioon (vt lõik 4.4). Ravi klopidogreeliga jätkatakse annusega 75 mg üks kord ööpäevas (koos atsetüülsalitsüülhappega 75...325 mg ööpäevas). Atsetüülsalitsüülhappesuuremad annused suurendavad verejooksu riski, mistõttu ei soovitata suuremaid atsetüülsalitsüülhappeannuseid kui 100 mg. Ravi optimaalne kestus ei ole teada. Kliiniliste uuringute tulemuste põhjal võiks soovitada kuni 12 kuud kestvat ravi ja maksimaalset efekti täheldati 3. kuul (vt lõik 5.1).
- ST segmendi elevatsiooniga ägeda müokardi infarkti korral peab klopidogreeli manustama 75 mg üks kord ööpäevas, alustades 300 mg küllastusannusega kombinatsioonis atsetüülsalitsüülhappega koos trombolüütiliste ravimitega või ilma. Üle 75 aasta vanustel patsientidel peab alustama ravi klopidogreeliga ilma küllastusannuseta. Kombinatsioonravi peab alustama nii ruttu kui võimalik pärast sümptomite teket ning jätkama vähemalt 4 nädalat. Klopidogreeli ja atsetüülsalitsüülhappe kombinatsioonravist saadavat kasu üle neljanädalase kasutamise korral ei ole antud näidustusel uuritud (vt lõik 5.1).

Mööduka kuni kõrge riskiga transitoorse ajuisheemiaga või väikse ajuinfarktiga täiskasvanud patsiendid

Mööduka kuni kõrge riskiga (ABCD2 skoor  $\geq 4$ ) transitoorse ajuisheemiaga või väikse ajuinfarktiga (NIHSS  $\leq 3$ ) 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.

Südamekodade virvendusega patsientidele tuleb klopidogreeli manustada ühekordse päevase annusena 75 mg. Peab alustama atsetüülsalitsüülhappe 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 abiainete suhtes.
- Raske maksakahjustus.
- Äge verejooks, nt peptilisest haavandist või koljusisene verejooks.

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

#### *Veritsemine ja hematoloogilised häired*

Veritsusohu ja hematoloogiliste kõrvaltoimete riski tõttu tuleb vererakkude arvu määrata ja/või kõiki muid vajalikke analüüse teha otsekohe, kui ravi ajal ilmnevad mingidki veritsusele viitavad kliinilised sümptomid (vt lõik 4.8). Sarnaselt teiste trombotsüütide agregatsiooni pärssivate ainetega peab olema ettevaatlik, ravides klopidoogreeliga patsiente, kellel on suurenenud veritsusohu trauma, operatsiooni või muude patoloogiliste seisundite tõttu, ja patsientide puhul, keda ravitakse atsetüülsalitsüülhappe, hepariini, glükoproteiin IIb/IIIa inhibiitorite või mittesteroidsete põletikuvastaste ainetega (MSPVA), k.a Cox-2 inhibiitorite, selektiivsete serotoniini tagasihaarde inhibiitoritega (SSRI), 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. Klopidoogreeli samaaegset kasutamist suukaudsete antikoagulantidega ei soovitata, kuna see võib suurendada veritsuse intensiivsust (vt lõik 4.5).

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

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

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

#### *Trombootiline trombotsütopeeniline purpur (TTP)*

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

#### *Omandatud hemofiilia*

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

#### *Hiljutine 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 (mittetraumaatilise) 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 endarterektoomia 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 klopidogreeli ja CYP2C8 substraadiks olevate ravimitega peab olema ettevaatlik (vt lõik 4.5).

#### *Ristreaktiivne allergia tienopüridiinidega*

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

#### *Neerukahjustus*

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

#### *Maksakahjustus*

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

*Abiained*

Grepid sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

#### **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:* Atsetüülsalitsüülhape ei muutnud klopidooreeli toimet pärssida ADP poolt esile kutsutud trombotsüütide agregatsioonile, küll aga võimendas klopidooreel atsetüülsalitsüülhappe toimet kollageeni poolt esile kutsutud trombotsüütide agregatsioonile. Siiski 500 mg atsetüülsalitsüülhappe 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). Atsetüülsalitsüülhappet 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 agregatsioonile 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 atsetüülsalitsüülhappega (vt lõik 4.4).

*MSPVA:* 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:* 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.

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

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

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

Puuduvad tõendid teiste maohapet vähendavate ravimite, nt H<sub>2</sub> blokaatorite või antatsiidide koostoime kohta klopidooreeli trombotsüütide agregatsiooni vastase toimega.

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

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

#### Muud ravimid:

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

Klopidooreeli samaaegne manustamine ei mõjutanud digoksiini ega teofüllüüni farmakokineetikat. Antatsiidid ei mõjutanud klopidooreeli imendumise ulatust.

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

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

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

Sarnaselt teiste suukaudsete P2Y<sub>12</sub> 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 ilmnenu klopidogreeli kasutamisel tõendeid raseduse, embrüonaalse/loote arengu, poegimise ja postnataalse arengu kahjustuste kohta. (vt lõik 5.3).

#### *Imetamine*

Ei ole teada, kas klopidogreel eritub inimese rinnapiima. Loomkatsed on näidanud, et klopidogreel eritub rinnapiima. Ettevaatusabinõuna ei tohi Grepidiga ravi ajal rinnapiimaga toitmist jätkata.

#### *Fertiilsus*

Klopidogreel ei mõjutanud fertiilsust loomkatsetes.

### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

### 4.8 Kõrvaltoimed

#### *Ohutusprofüüli kokkuvõte*

Klopidogreeli ohutust on uuritud enam kui 44000 patsiendil, kes osalesid kliinilistes uuringutes, kaasa arvatud enam kui 12000 patsienti, keda raviti 1 aasta või kauem. Kokkuvõtvalt oli CAPRIE uuringus klopidogreel annuses 75 mg/ööpäev võrreldav atsetüülsalitsüülhappe annusega 325 mg/ööpäev



sõltumata vanusest, soost ja rassist. Alljärgnevalt käsitletakse kliiniliselt olulisi kõrvaltoimeid, mida täheldati CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT ja ACTIVE-A-nimelistes uuringutes. Lisaks kogemusele kliinilistest uuringutest, on täheldatud 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 atsetüülsalitsüülhappega ravitud patsientidel 9,3%. Tõsiste juhtude esinemissagedus oli klopidogreeli ja atsetüülsalitsüülhappega sarnane.

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

CLARITY uuringus suurenes veritsuste üldine esinemissagedus klopidogreeli pluss atsetüülsalitsüülhappe grupis, võrreldes platseebo pluss atsetüülsalitsüülhappe 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 + atsetüülsalitsüülhappe grupis kõrgem kui platseebo + atsetüülsalitsüülhappe grupis (6,7% versus 4,3%). Suured verejooksud olid mõlemas grupis enamasti ekstrakraniaalsed (5,3% klopidogreeli + atsetüülsalitsüülhappe grupis; 3,5% platseebo + atsetüülsalitsüülhappe grupis), peamiselt seedetraktis (3,5% vs 1,85%). Intrakraniaalseid verejookse oli klopidogreeli + atsetüülsalitsüülhappe grupis rohkem kui platseebo + atsetüülsalitsüülhappe grupis (vastavalt 1,4% versus 0,8%). Rühmadevaheline fataalsete verejooksude esinemissagedus ei erinenud statistiliselt olulisel määral (1,1% klopidogreeli + atsetüülsalitsüülhappe grupis ja 0,7% platseebo + atsetüülsalitsüülhappe 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 (>1/10000, <1/1000); väga harv (<1/10000), 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

Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv, teadmata
Südame häired				Kounise sündroom (vasospastiline allergiline stenokardia; allergiline müokardiinfarkt) osana ülitundlikkusreaktsioonist klopidoogreelile*
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, maitsetundetuse
Silma kahjustused		Tõsised veritsused silmast (konjunktivaalne, silma, reetina)		
Kõrva ja labürindi kahjustused			Vertiigo	
Vaskulaarsed häired	Hematoom			Tõsine hemorraagia, operatsioonihaava veritsus, hematoom, vaskuliit, hüpotensioon
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Epistaksis			Respiratoorse trakti veritsus (hemoptüüs, kopsuveritsus), bronhospasm, interstitsiaalne pneumoniit, eosinofiilne pneumoonia
Seedetrakti häired	Seede-trakti 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, hepatit, maksafunktsiooni ebataavalised näitajad

Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv, teadmata
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Verevalum	Lööve, sügelemine, naha veritsemine (purpur)		Bulloosne dermatiit (toksiline epidermise nekrolüüs, Stevens Johnson 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				Lihaskramplikus (hemartroos), artriit, artralgia, müalgia
Neerude ja kuseteede häired		Hematuuria		Glomerulonefriit, kreatiniini tõus veres
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Süstekoha veritsus			Palavik
Uuringud		Veritsusaja pikenemine, neutrofiilide arvu langus, trombotsüütide arvu langus		

\* Klopidoogreeliga seotud teave, esinemissagedus „teadmata“.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest 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 inhibiitorid, v.a hepariin; ATC-kood: B01AC04.

## *Toimemehhanism*

Klopidogreel on eelravim, üks selle metaboliitidest on trombotsüütide agregatsiooni inhibiitor. Klopidogreel peab metaboliseerima CYP450 ensüümide vahendusel, et moodustuks aktiivne metaboliit, mis inhibeerib trombotsüütide agregatsiooni. Klopidogreeli aktiivne metaboliit pärssib valikuliselt adenosüüridifosfaadi (ADP) seondumist trombotsüütide P2Y<sub>12</sub> retseptoriga ja järgnevat ADP vahendatud glükoproteiin GPIIb/IIIa kompleksi aktiveerumist, pärssides seeläbi trombotsüütide agregatsiooni. Seoses pöördumatu seondumisega on mõjutatud trombotsüüdid kahjustatud elutsükli lõpuni (ligikaudu 7...10 päeva) ja trombotsüütide normaalne funktsioon taastub vastavuses trombotsüütide taastekke kiirusega. Teiste, ADP-st erinevate agonistide poolt esile kutsutav trombotsüütide agregatsioon on samuti pärssitud seoses blokeeritud trombotsüütide aktivatsiooni võimendumisega vabanenud ADP poolt.

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

## *Farmakodünaamilised toimed*

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

## *Kliiniline efektiivsus ja ohutus*

Klopidogreeli ohutust ja efektiivsust on hinnatud 7 topeltpimeetodil uuringus, milles osales üle 100 000 patsiendi: CAPRIE uuringus võrreldi klopidogreeli atsetüülsalitsüülhappega, CURE, CLARITY, COMMIT, CHANCE, POINT ja ACTIVE-A uuringutes võrreldi klopidogreeli platseeboga, mõlemat ravimit manustatuna koos atsetüülsalitsüülhappe ja muulaadse standardraviga.

## *Äsjane müokardi infarkt (MI), äsjane insult või väljakujunenud perifeersetes arterite haigus*

CAPRIE uuringusse kaasati 19185 patsienti aterotromboosiga, mis oli väljendunud hiljutise müokardiinfarktina (<35 päeva), hiljutise ajuinfarktina (7 päeva kuni 6 kuud) või perifeersetes arterite haigusega (PAD). Patsiendid randomiseeriti kahte rühma, kes hakkasid saama klopidogreeli 75 mg/ööpäev või atsetüülsalitsüülhapet 325 mg/ööpäev. Neid jälgiti 1...3 aastat. Müokardiinfarkti alarühmas raviti enamikku patsiente infarktile järgnenud paari päeva jooksul atsetüülsalitsüülhappega.

Klopidogreel vähendas oluliselt uute isheemiajuhtude teket (kombineeritud tulemusnäitaja: müokardiinfarkt, ajuinfarkt ja surm vaskulaarsetel põhjustel) võrreldes atsetüülsalitsüülhappega. Ravikavatsuse alusel tehtud analüüsis täheldati 939 juhtu klopidogreeli rühmas ja 1020 juhtu atsetüülsalitsüülhappe rühmas (suhtelise riski vähenemine (RRR) 8,7%, [95% CI: 0,2...16,4]; p=0,045), mis tähendab, et iga 1000 patsiendi kohta, keda raviti kaks aastat, välditi veel 10-1 (CI: 0...20) patsiendil uue isheemilise tüsistuse teke. Kogusuremuse analüüsis, mis oli teisene tulemusnäitaja, ei täheldatud klopidogreeli ja atsetüülsalitsüülhappe 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 müokardi infarkt) (RRR=23,7%; CI: 8,9...36,2), väiksemat efekti (ei erinenud oluliselt atsetüülsalitsüülhappe rühmast) täheldati insuldi patsientidel (RRR=7,3%; CI: -5,7...18,7 [p=0,258]). Patsientidel, kes kaasati uuringusse ainult hiljutise müokardiinfarkti põhjal, andis klopidogreel halvemaid tulemusi kui atsetüülsalitsüülhappe, kuid erinevus ei olnud statistiliselt oluline (RRR=-4,0%; CI: -22,5...11,7 [p=0,639]). Lisaks viitas alarühmade analüüs vanuse järgi

sellele, et klopidogreeli efekt oli üle 75 aastastel patsientidel nõrgem kui patsientidel vanusega ≤75 aastat.

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

### *Äge koronaarstroom*

CURE-uuringusse kaasati 12562 ST-segmeni elevatsioonita ägeda koronaarstroomiga patsienti (ebastabiilne stenokardia või Q-sakita müokardiinfarkt), kellel viimane valuhoog rindkeres või isheemia sümptomaatika esines viimase 24 tunni jooksul. Nõutav oli, et patsientidel olid uuele isheemiale viitavad EKG muutused või kardiaalsete ensüümide aktiivsuse tõus või troponiin I või T väärtuse tõus vähemalt kaks korda üle normväärtuse. Patsiendid randomiseeriti kahte rühma, kes said klopidogreeli (300 mg löökannusena, sellele järgnes 75 mg/päevas, N=6259) või platseebot (N=6303), mõlemas grupis manustati ka atsetüülsalitsüülhapet (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 klopidogreeli ja platseeborühma vahel.

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

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

Kombineeritud esmase tulemusnäitajaga (kardiovaskulaarne (CV) surm, MI, insult või refraktoorne isheemia) patsientide arv oli klopidogreeli rühmas 1035 (16,5%) ja platseeborühmas 1187 (18,8%), suhtelise riski langus 14% (95% CI 6...21%; p=0,0005) klopidogreeli rühmas. See kasu väljendus peamiselt müokardiinfarkti esinemissageduse statistiliselt olulises vähenemises (287 (4,6%) klopidogreeli rühmas ja 363 (5,8%) platseeborühmas). Puudus toime ebastabiilse stenokardiaga patsientide 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 märkimisväärselt suhtelise riski vähenemist (RRR) 26,2% esmase kombineeritud tulemusnäitaja osas (surm kardiovaskulaarsel põhjusel, MI, insult) ning 23,9% teise esmase kombineeritud tulemusnäitaja osas (surm kardiovaskulaarsel põhjusel, MI, insult või refraktaarne isheemia). Veelgi enam, klopidogreeli ohutusprofiil selle alarühmi 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 atsetüülsalitsüülhappe annusest (75...325 mg üks kord päevas) sõltumatult.

ST segmendi elevatsiooniga ägeda MI-ga patsientidel uuriti klopidooreeli efektiivsust ja ohutust 2 randomiseeritud platseebo-kontrollitud topeltpimemeetodil 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 klopidooreeli (300 mg küllastusannus, seejärel 75 mg/ööpäev, n=1752) või platseebot (n=1739), mõlemat kombinatsioonis atsetüülsalitsüülhappega (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 müokardi infarkt 8 päeva jooksul või enne haiglast väljakirjutamist. Patsiendipopulatsioonis oli  $\geq 65$ -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 klopidooreeli rühmas ja 21,7% platseeborühmas jõudis esmase tulemusnäitajani, mis tähendab absoluutse riski vähenemist 6,7% ja sündmuse tekke tõenäosuse vähenemist 36% klopidooreeli 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 alagrupid.

2x2 faktorilise ülesehitusega COMMIT uuringus osales 45852 patsienti, kellel MI kahtlusele viitavate sümptomite algusest oli möödunud kuni 24 tundi ja EKG-s olid seda toetavad muutused (st ST elevatsioon, ST depressioon või His'i kimbu vasaku sääre blokaad). Patsientidele manustati klopidooreeli (75 mg/ööpäev, n=22961) või platseebot (n=22891), kombinatsioonis atsetüülsalitsüülhappega (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%,  $\geq 60$ -aastaseid 58,4% ( $\geq 70$ -aastaseid 26%) ja fibrinolüütikume manustati 54,5% patsientidest.

Klopidooreel 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 P2Y<sub>12</sub> inhibiitorile ägeda koronaarsündroomi ravis (ravi de-eskaleerimine)  
Üleminekut tugevamatoimeliselt P2Y<sub>12</sub> retseptori antagonistilt klopidooreelile koos aspiriiniga pärast ägeda koronaarsündroomi akuutset faasi on uuritud kahes juhulikustatud, uuriija rahastatud, kliiniliste tulemusnäitajatega uuringus TOPIC ja TROPICAL-ACS.

Tugevamatoimeliste P2Y<sub>12</sub> inhibiitorite, tikagreloori 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 P2Y<sub>12</sub> inhibiitoritega pärast ägeda koronaarsündroomi järgset esimest kuud. TOPIC ja TROPICAL-ACS olid kavandatud uurima, kuidas vähendada veritsusjuhte, säilitades samal ajal efektiivsust.

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

Sellesse juhulikustatud avatud uuringusse kaasati ägeda koronaarsündroomiga patsiente, kes vajasisid perkutaanset koronaarinterventsiooni. Aspiriini ja tugevamatoimelise P2Y<sub>12</sub> inhibiitoriga ravitavad patsiendid, kellel ühe kuu jooksul ei olnud kõrvaltoimeid, viidi üle kombinatsioonravile aspiriini ja klopidooreeliga 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-segmeni elevatsiooniga müokardiinfarkt (STEMI) või ST-segmeni elevatsioonita müokardiinfarkt (NSTEMI) või ebastabiilne stenokardia; neist 322 patsienti de-eskaleeritud DAPT rühmas ja 323 patsienti muutumatu DAPT rühmas. Järeldus 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  $\geq 2$  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  $\geq 2$  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 klopidoogreelile 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  $HPR \geq 46$  ühikut, viidi patsiendid uuesti üle ravile prasugreeliga annuses 5 või 10 mg/ööpäev 11,5 kuud; kui  $HPR < 46$  ühikut, jätkasid patsiendid ravi klopidoogreeliga annuses 75 mg/ööpäev 11,5 kuud. Seetõttu oli juhitud de-eskalatsiooni uuringuhaaras nii prasugreeliga ravitavaid patsiente (40%) kui ka klopidoogreeliga ravitavaid patsiente (60%). Kõik patsiendid jätkasid ravi aspiriiniga ning patsiente jälgiti üks aasta.

Esmane liittulemusnäitaja (südame-veresoonkonnaga seotud surma, müokardiinfarkti, insuldi ja BARC  $\geq 2$  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 klopidoogreeli 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 klopidoogreeliga).

See juhuslikustatud topeltpimemetodil platseebokontrolliga mitmekeskuseline uuring hõlmas 5170 hiina rahvusest, transitoorse ajuisheemiaga (ABCD2 skoor  $\geq 4$ ) või ägeda väikse ajuinfarktiga (NIHSS  $\leq 3$ ) patsienti. Mõlema uuringurühma patsientidele manustati 1. päeval 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. Mõõdukas 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 topeltpimemetodil platseebokontrolliga mitmekeskuseline uuring hõlmas 4881 eri rahvusest, transitoorse ajuisheemiaga (ABCD2 skoor  $\geq 4$ ) 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 liitulemusnäitaja hõlmas suuri isheemilisi haigusjuhte (ajuinfarkt, müokardiinfarkt või surm veresoonekonna 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;  $p = 0,02$ ). Teise 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 klopidooreeli 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 klopidooreeli ja atsetüülsalitsüülhappega, võrreldes 13 patsiendiga (0,5%), kes said ravi ainult atsetüülsalitsüülhappega (HR 3,12; 95% usaldusvahemik 1,67...5,83;  $p < 0,001$ ).

CHANCE ja POINT uuringute 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 hemorraagiate ajalast jaotust.



**Tabel 1. suurte isheemiajuhtude ja suurte hemorraagiatega ajalise jaotuse tõttu ravirühmast CHANCE ja POINT uuringutes.**

CHANCE ja POINT uuringute 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 atsetüülsalitsüülhappega.

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

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

Peamised välistamiskriteeriumid olid dokumenteeritud haavandtõbi eelneva 6 kuu jooksul; eelnev intratserebraalne hemorraagia; oluline trombotsütopeenias (trombotsüüte  $< 50 \times 10^9/l$ ); klopidogreeli 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  $\geq 75$  aastat. Kokku 23,0% patsientidest sai raviks antiarütmikume, 52,1% beetablokaatoreid, 54,6% AKE-inhibiitoreid ja 25,4% statiine.

Esmase tulemusnäitajani (esmakordne insult, MI, kesknärvisüsteemiväline embol suure vereringes või surm veresoonekonnaga seotud põhjustel) jõudis 832 patsienti (22,1%) klopidoogreeli + atsetüülsalitsüülhappe rühmas ja 924 patsienti (2,4%) platseebo + atsetüülsalitsüülhappe 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%) klopidoogreeli + atsetüülsalitsüülhappe rühmas ja 408 patsiendil (10,8%) platseebo + atsetüülsalitsüülhappe 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  $\mu$ MADP-indutseeritud trombotsüütide agregatsioon), mis oli võrreldav Grepid 75 mg/kg täiskasvanutel.

Randomiseeritud, topeltpimedas, paralleelrühmaga uuringus (CLARINET) osales 906 kaasasündinud tsüanootilise südamerikkega last (vastisündinud 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. Keskmine aeg palliatiivse šunteerimise ja uuringuravimi esmase manustamise vahel oli 20 päeva. Ligikaudu 88% patsientidest said samaaegselt atsetüülsalitsüülhapet (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 jälgimisperiodil ei täheldatud ohutusega seotud uusi nähte.

CLARNET ja PICOLO uuringus kasutati klopidoogreeli lahust. Suhtelise biosaadavuse uuringus oli klopidoogreeli lahuse imendumise määr täiskasvanutel sarnane ja peamise tsirkuleeriva (inaktiivne) 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/päevas. 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*

Klopidoogreel 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*

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

tioolmetaboliit, mis on isoleeritud *in vitro*, seondub kiiresti ja pöördumatult trombotsüütide retseptoritega, pärssides sellega trombotsüütide agregatsiooni.

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

#### *Eritumine*

Suukaudse klopidogreeli  $^{14}C$ -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 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 süsteemse saadavuses ja keskmises trombotsüütide agregatsiooni pärssimises (IPA) olulisi erinevusi. Puuduliku metabolismiga isikutel langes aktiivse metaboliidi süsteemne saadavus 63%...71%, võrreldes ulatusliku metabolismiga isikutega. Pärast manustamist annuses 300 mg/75 mg langes trombotsüütide ravivastus puuduliku metabolismiga isikutel keskmise IPA (5  $\mu$ 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. Päev). Pärast manustamist annuses 600 mg/150 mg oli puuduliku metabolismiga isikutel aktiivse metaboliidi süsteemne saadavus suurem kui pärast manustamist annuses 300 mg/75 mg. Lisaks oli IPA 32% (24 tundi) ja 61% (5. Päev), mis oli kõrgem kui pärast manustamist annuses 300 mg/75 mg puuduliku metabolismiga isikutele ja samaväärne teiste CYP2C19 metabolismitüüpidega pärast manustamist annuses 300 mg/75 mg. Asjakohane annustamisskeem selle patsiendipopulatsiooni jaoks ei ole kliinilise tulemusnäitajaga uuringutes kindlaks tehtud.

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

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

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

veresoonkonna haigusjuhtude (surm, müokardi infarkt, insult) ja stenditromboosi esinemissagedus kui ulatusliku metabolismiga isikutel.

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

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

Üski nimetatud analüüsides ei olnud piisavalt suur, et tuvastada olulist erinevust tulemusnäitajates puuduliku metabolismi korral.

### Eripopulatsioonid

Nendes eripopulatsioonides ei ole klopidogreeli aktiivse metaboliidi farmakokineetika teada.

#### *Neerukahjustus*

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

#### *Maksakahjustus*

Klopidogreeli korduval manustamisel 10 päeva vältel annuses 75 mg päevas raske maksakahjustusega patsientidele oli ADP poolt esile kutsutud trombotsüütide agregatsiooni pärssimine sarnane tervetel uuritavatel täheldatuga. Veritsusaja keskmine 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 klopidogreeli raviannuse kasutamisel täheldatud mõju metabolismis osalevatele maksaensüümide aktiivsusele.

Väga suurte annuste kasutamisel täheldati rottil ja paavianil seedetrakti häireid (gastrit, maerosioonid 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*

Mikrokristalne tselluloos  
Hüdrosüpropüülselluloos (E463)  
Mannitool (E421)  
Krospovidoon (A-tüüp)  
Sidrunhappe monohüdraat  
Makrogool 6000  
Steariinhape  
Talk

#### *Õhuke polümeerikate*

Hüpromelloos (E464)  
Punane raudoksiid (E172)  
Laktoosmonohüdraat  
Triatsetiin (E1518)  
Titaandioksiid (E171)

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

PVC/PE/PVDC/alumiinium blistrid: hoida temperatuuril kuni 25°C.  
Alumiiniumist blistrid: see ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Valged PVC/PE/PVDC-alumiiniumkile või PA/ALL/PVC-alumiiniumkile blistrid.  
Pakendid, mis sisaldavad 10, 14, 28, 30, 50, 84, 90 või 100 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Pharmathen S.A.  
6 Dervenakion  
15351 Pallini Attiki  
Kreeka

## 8. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/09/535/001	14	õhukese polümeerikattega tabletti	blistrid (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/09/535/002	28	õhukese polümeerikattega tabletti	blistrid (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/09/535/003	30	õhukese polümeerikattega tabletti	blistrid (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/09/535/004	50	õhukese polümeerikattega tabletti	blistrid (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/09/535/005	84	õhukese polümeerikattega tabletti	blistrid (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/09/535/006	90	õhukese polümeerikattega tabletti	blistrid (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/09/535/007	100	õhukese polümeerikattega tabletti	blistrid (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/09/535/008	14	õhukese polümeerikattega tabletti	blistrid (alu/alu)
EU/1/09/535/009	28	õhukese polümeerikattega tabletti	blistrid (alu/alu)
EU/1/09/535/010	30	õhukese polümeerikattega tabletti	blistrid (alu/alu)
EU/1/09/535/011	50	õhukese polümeerikattega tabletti	blistrid (alu/alu)
EU/1/09/535/012	84	õhukese polümeerikattega tabletti	blistrid (alu/alu)
EU/1/09/535/013	90	õhukese polümeerikattega tabletti	blistrid (alu/alu)
EU/1/09/535/014	100	õhukese polümeerikattega tabletti	blistrid (alu/alu)
EU/1/09/535/015	10	õhukese polümeerikattega tabletti	blistrid (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/09/535/016	28	õhukese polümeerikattega tabletti	blistrid (PVC/PE/PVDC/alu), nädalapäev

## 9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev: 28. juuli 2009

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 11. aprill 2014

## 10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

<PP. kuu AAAA>

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel:

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

## **II LISA**

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD**
- B. HANKE- JA KASUTUS TINGIMUSED 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

Pharmathen S.A.  
6, Dervenakion  
15351 Pallini Attiki  
Kreeka

Pharmathen International S.A  
Industrial Park Sapes,  
Rodopi Prefecture, Block No 5,  
Rodopi 69300,  
Kreeka

Orifarm Generics A/S  
Energivej 15  
5260 Odense S,  
Taani

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**

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi perioodilisi ohutusaruandeid kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punktis 7 sätestatud ja Euroopa ravimite veebiportaalis avaldatud liidu kontrollpäevade loetelu (EURD loetelu) nõuetega.

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

- **Riskijuhtimiskava**

Ei kohaldata.



**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Blistrikarp 10, 14, 28, 30, 50, 84, 90 või 100 õhukese polümeerikattega tabletiga

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Grepid 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
*Clopidogrelum*

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 75 mg klopidogreeli (besülaadina)

### 3. ABIAINED

Sisaldab ka laktoosi. Täiendav info vt infoleht.

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDISUURUS

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

### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte  
Suukaudne

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C (PVC/PE/PVDC/alumiinium blistrid)

Või See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi (alumiiniumist blistrid)

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

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Pharmathen S.A.,  
6 Dervenakion  
15351 Pallini Attiki  
Kreeka

**12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)**

EU/1/09/535/001-16

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Grepid 75 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

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

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC: {number}  
SN: {number}  
NN: {number}

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

**BLISTER/ 10, 14, 28, 30, 50, 84, 90 või 100 õhukese polümeerikattega tabletti**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Grepid 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
klopidogreel

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Pharmathen S.A.

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

Nädalapäev:

E  
T  
K  
N  
R  
L  
P

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## **Pakendi infoleht: teave kasutajale**

### **Grepid 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid** Klopidogreel

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

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

#### **Infolehe sisukord**

1. Mis ravim on Grepid ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Grepidi võtmist
3. Kuidas Grepidit võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Grepidit säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### **1. Mis ravim on Grepid ja milleks seda kasutatakse**

Grepid 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).

Grepidit võtavad täiskasvanud kseverehüüvete (trombide) vältimiseks, mis tekivad kõvastunud veresoontes (arterites). Seda protsessi nimetatakse aterotromboosiks, mis võib viia aterotrombootiliste kahjustusteni (nagu insult, südameatakk või surm).

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

- Teil on arterite seinte jäigastumine (tuntud kui ateroskleroos) ja, või
- 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, palavikulangetajana ning verehüüvete vältimiseks).
- Teil on olnud insuldissümptomid, 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 Grepid'iga. Teie arst peab olema teile määranud Grepid'it koos atsetüülsalitsüülhappega, kui te ei saa võtta suukaudseid antikoagulante ning teil ei ole suure verejooksu ohtu.

#### **2. Mida on vaja teada enne Grepidi võtmist**

##### **Grepidit ei tohi võtta**

- kui olete klopidooreli 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 Grepidi võtmist arstiga.

### **Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

Kui teil on mõni allpool nimetatud seisund, peate sellest enne Grepidi kasutamist arstile rääkima:

- Teil on veritsusohu, näiteks
  - tervisehäire, millega kaasneb sisemise verejooksu oht (näiteks maohaavand).
  - verehaigus, millega kaasneb kalduvus sisemistele verejooksudele (veritsus ükskõik millistes teie keha kudedes, organites või liigestes);
  - hiljuti olnud raske vigastus;
  - hiljuti tehtud operatsioon (ka hambaoperatsioon);
  - plaaniline kirurgiline operatsioon (sh hambaoperatsioonile) lähema seitsme päeva jooksul.
- 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.

Grepidi võtmise ajal:

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

### **Lapsed ja noorukid**

Ärge andke seda ravimit lastele, kuna see ei toimi.

### **Muud ravimid ja Grepid**

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 Grepidi toimet ja vastupidi.

Eriti peate te rääkima oma arstile kui kasutate

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



- tiklopidiini, teist ravimit, mis toimib vereliistakutele,
- tavaliselt depressiooni raviks kasutatavaid ravimeid: selektiivse toimega serotoniini tagasihaarde inhibiitoreid (k.a fluoksetiin või fluvoksamiin jt),
- 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,
- kasvajakvastast 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 Grepid'iga 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.

### **Grepid koos toidu ja joogiga**

Grepid'it 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 Grepidi kasutamise ajal, konsulteerige viivitamatult arstiga, kuna Grepid 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**

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

### **Grepid sisaldab laktoosi.**

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

## **3. Kuidas Grepidit võtta**

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

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

Teie arst võib määrata teile ravi alustamiseks 300 mg (neli 75 mg tabletti) või 600 mg (kaheksa 75 mg tabletti) Grepidit, kui teil on olnud tugev valu rindkeres (ebastabiilne stenokardia või südamelihaseinfarkt).

On soovitatav annus üks 75 mg Grepidi tablett ööpäevas vastavalt ülevalpool kirjeldatule.

Kui teil on olnud insuldüsümptomid, mis taandusid lühikese aja jooksul (nimetatakse transitoorseks ajuisheemiaks) või kerge ajuinfarkt, võib arst määrata teile 300 mg Grepid'it (neli 75 mg tabletti) ühekordselt ravi alustamiseks. Seejärel jätkub ravi Grepid'iga soovitatavas annuses üks 75 mg tablett üks kord ööpäevas, nagu eespool kirjeldatud, koos atsetüülsalitsüülhappega 3 nädalat. Seejärel määrab arst edasiseks raviks kas ainult Grepid'it või ainult atsetüülsalitsüülhapet.

Grepidi tuleb võttanii kaua, kui arst teile seda välja kirjutab.

#### **Kui te võtate Grepidit rohkem kui ette nähtud**

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

#### **Kui te unustate Grepidit võtta**

Kui Te unustate Grepidi annuse võtmata, kuid see meenub teile lähema 12 tunni jooksul, võtke tablett kohe sisse ning järgmine annus võtke tavapärasel ajal.

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

#### **Kui te lõpetate Grepidi 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 ravimpõhjustada 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 silmavalgete 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 Grepidi kasutamisel on verejooks.** Sellised verejooksud nagu mao- või sooleverejooks, nahaalune verevalum, hematoom (ebatavaline verejooks või nahaalune verevalum), ninaverejooks, veri uriinis. Harva on täheldatud verejookse silmade, koljusisestest, kopsude või liigete veresoontest.

#### **Kui märkate Grepidi 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 kuumatume ootamatu üldise ebamugavustundega kuni minestamiseni), suulimaskesta turse, villid nahal, allergia nahal, suulimaskesta valulikkus (stomatiit), vererõhu langus, segasus, hallutsinatsioonid, liigesvalu, lihasvalu, toidumaitse muutused või maitsetundetust.

Teadmata sagedusega kõrvaltoimed (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete põhjal):  
ülitundlikkusreaktsioonid koos valuga rindkeres või kõhus, madala veresuhkru püsivad sümptomid.

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

### **Kõrvaltoimetest teavitamine**

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

## **5. Kuidas Grepidit säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

Vaadake säilitamistingimusi karbil.

Kui Grepid on pakendatud PVC/PE/PVDC/alumiinium blistrisse, siis hoida temperatuuril kuni 25°C. Kui Grepid on pakendatud alumiiniumist blistrisse, siis see ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate mistahes silmaga nähtavat riknemise tunnust.

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 Grepid sisaldab**

- Toimeaine on klopidoogreel. Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 75 mg klopidoogreeli (besülaadina).
- Teised abiained on (vt lõik 2 „Grepid sisaldab laktoosi“):
  - tableti sisu:* mikrokristalne tselluloos, hüdroksüpropüültselluloos (E463), mannitool (E421), krospovidoon (A-tüüp), sidrunhappe monohüdraat, makrogool 6000, steariinhape, talk
  - tableti kate:* hüpromelloos (E464), punane raudoksiid (E172), laktoosmonohüdraat, triatsetiin (E1518), titaandioksiid (E171)

## **Kuidas Grepid välja näeb ja pakendi sisu**

Grepid 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid on roosad, ümmargused ja kaksikkumerad. Neid turustatakse PVC/PE/PVDC-alumiiniumblistrites või PA/ALL/PVC–alumiiniumblistrites, pakendatult pappkarpidesse, mis sisaldavad 10, 14, 28, 30, 50, 84, 90 või 100 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **Müügiloo hoidja ja tootjad**

### **Müügiloo hoidja:**

Pharmathen S.A.,  
6 Dervenakion  
15351 Pallini Attiki  
Kreeka

### **Tootjad:**

Pharmathen S.A.,  
6 Dervenakion  
15351 Pallini Attiki  
Kreeka  
või  
Pharmathen International S.A  
Industrial Park Sapes,  
Rodopi Prefecture, Block No 5,  
Rodopi 69300,  
Kreeka  
või  
Orifarm Generics A/S  
Energivej 15  
5260 Odense S,  
Taani

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

### **België/Belgique/Belgien**

Pharmathen S.A.  
Tél/Tel: +30 210 66 04 300

### **България**

Pharmathen S.A.  
Тел.: +30 210 66 04 300

### **Česká republika**

Pharmathen S.A.  
Puh/Tel: +30 210 66 04 300

### **Danmark**

Orifarm Generics A/S  
Tlf: +45 63 95 27 00

### **Deutschland**

Glenmark Arzneimittel GmbH  
Tel: +49 8142 44392 0

### **Lietuva**

SIA ELVIM  
Tel: +371 67808450

### **Luxembourg/Luxemburg**

Pharmathen S.A.  
Tel: +30 210 66 04 300

### **Magyarország**

Pharmathen S.A.  
Tel.: +30 210 66 04 300

### **Malta**

Pharmathen S.A.  
Tel: +30 210 66 04 300

### **Nederland**

Glenmark Pharmaceuticals B.V.  
Tel: +31 (0)8003355533

**Eesti (Estonia)**  
Pharmathen S.A.  
Tel: +30 210 66 04 300

**Ελλάδα**  
INNOVIS PHARMA AEBE  
Τηλ: +30 210 6664805-806

**España**  
Pharmathen S.A.  
Tel: +30 210 66 04 300

**France**  
Pharmathen S.A.  
Tél: +30 210 66 04 300

**Hrvatska**  
Pharmathen S.A.  
Tel: + 30 210 66 04 300

**Ireland**  
Pinewood Healthcare  
Tel: + 353 52 6186000

**Ísland**  
Alvogen ehf.  
Sími: +354 522 2900

**Italia**  
Pharmathen S.A.  
Tel: +30 210 66 04 300

**Κύπρος**  
The Star Medicines Importers Co. Ltd  
Τηλ: +357 25371056

**Latvija**  
SIA ELVIM  
Tel: +371 67808450

**Norge**  
Orifarm Generics AS  
Tlf: + 47 21 69 69 10

**Österreich**  
Pharmathen S.A.  
Tel: +30 210 66 04 300

**Polska**  
Symphar Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 822 93 06

**Portugal**  
Pharmathen S.A.  
Tel: +30 210 66 04 300

**România**  
Neola Pharma SRL  
Tel: +40-(0)21-233 17 81

**Slovenija**  
Pharmathen S.A.  
Tel: +30 210 66 04 300

**Slovenská republika**  
Valeant Slovakia s.r.o.  
Tel: + 421 2 6920 3921

**Suomi/Finland**  
Ailon Pharma Oy  
Puh/Tel: +358 40 702 4992

**Sverige**  
Orifarm Generics AB  
Tel: +46 40 680 02 60

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
Athlone Pharmaceuticals  
Tel: +44 (0) 845 4375565

**Infoleht on viimati uuendatud <kuu AAAA>:**

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