

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Plavix 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Plavix 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Plavix 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 75 mg klopidogreeli (vesiniksulfaadina)

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 3 mg laktoosi ja 3,3 mg hüdrogeenitud riitsinusröli.

Plavix 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 300 mg klopidogreeli (vesiniksulfaadina)

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 12 mg laktoosi ja 13,2 mg hüdrogeenitud riitsinusröli.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett

Plavix 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

Plavix 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.
  - ST-segmendi elevatsiooniga ägeda müokardiinfarkti korral kombinatsioonis atsetüülsalitsüülhappega patsientidel, kellel viiakse läbi perkutaanset koronaarset interventsiooni (sh patsiendid, kellele paigaldatakse koronaarstent), või farmakoteraapiat saavatel patsientidel, kellele on näidustatud trombolüütiline/fibrinolüütiline ravi.

*Mõõduka kuni kõrge riskiga transitoorse ajuisheemiaga või väikse ajuinfarktiga patsiendid*

Klopidogreel kombinatsioonis atsetüülsalitsüülhappega on näidustatud

- mõõduka kuni kõrge riskiga (ABCD<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.

## 4.2 Annustamine ja manustamisviis

### Annustamine

- Täiskasvanud ja eakad

### Plavix 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Klopidogreeli tuleb manustada ühekordse ööpäevase annusena 75 mg.

### Plavix 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid

See 300 mg klopidogreeli tablett on näidustatud 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 intervensioon (vt lõik 4.4). Ravi klopidogreeliga jätkatakse annusega 75 mg üks kord ööpäevas (koos atsetüülsalitsüülhappega 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:
  - farmakoteraapiat saavatele patsientidele, kellele on näidustatud trombolüütiline/fibrinolüütiline ravi, 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).
  - kui näidustatud on perkutaanne koronaarne intervensioon (*percutaneous coronary intervention, PCI*):
    - Patsientidel, kellel viiakse läbi esmane perkutaanne koronaarne intervensioon, ning patsientidel, kellel viiakse perkutaanne koronaarne intervensioon läbi enam kui 24 tundi pärast fibrinolüütilist ravi, tuleb alustada klopidogreeli küllastusannusega 600 mg.  $\geq 75$ -aastastel patsientidel tuleb 600 mg küllastusannust kasutada ettevaatusega (vt lõik 4.4).

<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)

- Patsientidele, kellel viiakse läbi perkutaanne koronaarne interventsioon 24 tunni jooksul pärast fibrinolüütilise ravi saamist, tuleb manustada klopidogreeli küllastusannus 300 mg.

Ravi tuleb jätkata klopidogreeli annusega 75 mg üks kord ööpäevas koos atsetüülsalitsüülhappe annusega 75 mg...100 mg ööpäevas. Kombinatsioonravi peab alustama nii ruttu kui võimalik pärast sümptomite teket ning jätkama kuni 12 kuud (vt lõik 5.1).

Mõõduka kuni kõrge riskiga transitoorse ajuisheemiaga või väikse ajuinfarktiga täiskasvanud patsiendid

Mõõduka 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.

#### Patsientide erirühmad

- Eakad

ST-segmendi elevatsioonita äge koronaarsündroom (ebastabiilne stenokardia või Q-sakita müokardiinfarkt):

- 600 mg küllastusannust võib kaaluda < 75-aastastel patsientidel, kellele kavatsetakse teha perkutaanne koronaarne interventsioon (vt lõik 4.4).

ST-segmendi elevatsioonita äge müokardiinfarkt:

- farmakoteraapiat saavad patsiendid, kellele on näidustatud trombolüütiline/fibrinolüütiline ravi: üle 75-aastastel patsientidel tuleb klopidogreeliga ravi alustada ilma küllastusannuseta.

Patsiendid, kellel viiakse läbi esmast perkutaanset koronaarset interventsiooni, ning patsiendid, kellel viiakse läbi perkutaanset koronaarset interventsiooni enam kui 24 tundi pärast fibrinolüütilise ravi saamist:

- $\geq 75$ -aastastele patsientidele tuleb 600 mg küllastusannust manustada ettevaatusega (vt lõik 4.4).

- Lapsed

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

- Neerukahjustus

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

- Maksakahjustus

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

## Manustamisviis

Suukaudne.

Ravimit võib võtta koos toiduga või ilma.

### **4.3 Vastunäidustused**

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 2 või 6.1 loetletud mis tahes abiainetega 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 inhibiitorid, selektiivsete serotoniini tagasihaarde inhibiitoritega (SSRI), tugevate CYP2C19 indutseerijatega või teiste ravimitega, millega seondub veritsusohu, nt pentoksüfülliin (vt lõik 4.5). Suurenenud hemorraagiariski tõttu ei soovitata ägeda mittekardioemboolilise isheemilise insuldi või transitoorse ajuisheemiaga patsientidel insuldi sekundaarseks preventsiiooniks trombotsüütidevastast kolmikravi (klopidoogreel + atsetüülsalitsüülhape + dipüridamool) (vt lõik 4.5 ja lõik 4.8). 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 kavatakse 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.

Kuna perkutaanse koronaarse interventsiooni kohta  $\geq 75$ -aastastel ST-segmendi elevatsiooniga müokardiinfarktiga (*ST-segment Elevation Myocardial Infarction*, STEMI) patsientidel on olemas piiratud kliinilised andmed ning esineb suurenenud veritsusrisk, siis tohib 600 mg klopidoogreeli küllastusannuse kasutamist kaaluda üksnes pärast patsiendi veritsusriski individuaalset hindamist arsti poolt.

#### *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 mikroangiopaatiline hemolüütiline aneemia koos neuroloogiliste nähtude, neerufunktsiooni häirete või palavikuga. TTP on potentsiaalselt fataalne seisund, mis vajab kohest ravi, k.a plasmaferees.

### *Omandatud hemofilia*

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

### *Hiljutine ajuinfarkt*

- *Ravi alustamine*
  - Väikse ajuinfarktiga või mõõduka kuni kõrge riskiga transitoorse ajuisheemiaga patsientidel tuleb alustada trombotsüütide agregatsiooni pärssivat kaksikravit (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 kaksikravit 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 kaksikravit patsientidel, kellele on näidustatud pärgarteri endarterektoomia või intravaskulaarne trombektoomia, samuti patsientidel, kellel plaanitakse trombolüüsi või antikoagulantravit. Nendel juhtudel ei soovitata trombotsüütide agregatsiooni pärssivat kaksikravit.

### *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 tienopüridiiniididega*

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

Patsiente, kellel on varasemalt esinenud ülitundlikkus tienopüridiinide suhtes, on soovitatav hoolikalt jälgida ülitundlikkuse suhtes.

#### *Neerukahjustus*

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

#### *Maksakahjustus*

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

#### *Abiained*

Plavix sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, täieliku laktaasipuudulikkuse või glükoosi-galaktoosi imendumishäirega patsiendid ei tohi seda ravimit võtta.

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

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

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

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

*Trombolüütikumid:* klopidogreeli, fibriin-spetsiifiliste või mittespetsiifiliste trombolüütiliste ravimite ja hepariini 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 klopidogreeli ja naprokseeni samaaegne manustamine varjatud verekaotust seedetraktist. Kuid kuna puuduvad koostoime uuringud teiste MSPVA-dega, on hetkel ebaselge, kas suurenenud seedetrakti verejooksu oht kaasneb kõigi MSPVA-dega. Järelikult tuleb klopidogreeli koos MSPVA preparaatidega, sealhulgas Cox-2 inhibiitoritega, manustada ettevaatusega (vt lõik 4.4).

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

*Muu kaasuv ravi*

#### CYP2C19 indutseerijad

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

Rifampitsiin indutseerib tugevasti CYP2C19, põhjustades nii klopidogreeli 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

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

Jälgimisuuringutes ja kliinilistes uuringutes on saadud vasturääkivaid andmeid selle farmakokineetilise/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 H<sub>2</sub> 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: 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 atenoolooli, nifedipiini või mõlema - atenoolooli ja nifedipiiniga. Samaaegne fenobarbitaali või östrogeenide manustamine ei mõjutanud märkimisväärselt klopidooreeli farmakodünaamilist aktiivsust.

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

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

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

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

Sarnaselt teiste suukaudsete P2Y12 inhibiitoritega võib opioidagonistide samaaegne manustamine aeglustada ja vähendada klopidooreeli 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 klopidooreel 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*

Klopidooreeli kasutamise kohta raseduse ajal puuduvad kliinilised andmed, mistõttu ei soovitata klopidooreeli ettevaatuse mõttes raseduse ajal kasutada.

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

### *Imetamine*

Ei ole teada, kas klopidooreel eritub inimese rinnapiima. Loomkatsed on näidanud, et klopidooreel eritub rinnapiima. Ettevaatusabinõuna ei tohi Plavix'iga ravi ajal rinnapiimaga toitmist jätkata.

### *Fertiilsus*

Klopidooreel 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

##### *Ohutusprofiili 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 mittetsebraalsete ja tsebraalsete 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%).

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

### 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
Südame häired				Kounise sündroom (vasospastiline allergiline stenokardia; allergiline müokardiinfarkt) osana ülitundlikkusreaktsioonist klopidoogreelile*
Immuunsüsteemi häired				Seerumtõbi, anafülaktoides reaktsioonid, ravimi ristreaktiivne ülitundlikkus tienopüridiinide vahel (nt tiklopidiin, prasugreel; vt lõik 4.4)*, autoimmuunne insuliinisündroom, mis võib põhjustada rasket hüpoplükeemiat, eriti HLA DRA4 alamtüübiga patsientidel (sagedasem Jaapani populatsioonis)
Psühhiaatrilised häired				Hallutsinatsioonid, segasus
Närvisüsteemi häired		Koljusisene verejooks (mõnel juhul lõppes surmaga), peavalu, paresteesia, pearinglus		Maitsetundlikkuse häired, maitsetundetus
Silma kahjustused		Tõsised veritsused silmast (konjunktivaalne, silma, reetina)		
Kõrva ja labürindi kahjustused			Vertiigo	
Vaskulaarsed häired	Hematoom			Tõsine hemorraagia, operatsioonihaava veritsus, hematoom, vaskuliit, hüpotensioon

<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Sage</b>	<b>Aeg-ajalt</b>	<b>Harv</b>	<b>Väga harv, teadmata</b>
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Epistaksis			Respiratoorse trakti veritsus (hemoptüüs, kopsuveritsus), bronhospasm, interstitsiaalne pneumoniit, eosinofiilne pneumoonia
Seedetrakti häired	Seedetrakti veritsus, diarröa, kõhuvalu, düspepsia	Maohaavand ja duodenaalhaavand, gastriit, oksendamine, iiveldus, kõhukinnisus, meteorism	Retro-peritoneaalne veritsus	Letaalse lõppega seedetrakti ja retroperitoneaalne veritsus, pankreatiit, koliit (sealhulgas haavandiline või lümfotsütaarne koliit), stomatiit
Maksa ja sapiteede häired				Äge maksakahjustus, hepatiit, maksafunktsiooni ebatavalised näitajad
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Verevalum	Lööve, sügelemine, naha veritsemine (purpur)		Bulloosne dermatiit (toksiiline epidermise nekrolüüs, Stevensi-Johnsoni sündroom, multiformne erüteem, äge generaliseerunud eksanteemne pustuloos), angioödem, 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				Lihaskoe veritsus (hemartroos), artriit, artralgia, müalgia
Neerude ja kuseteede häired		Hematuuria		Glomerulonefriit, kreatiniini tõus veres
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Süstekoha veritsus			Palavik
Uuringud		Veritsusaja pikenemine, neutrofiilide arvu langus, trombotsüütide arvu langus		

\* Klopidoogreeliga seotud teave, esinemissagedus „teadmata“.

### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

## **4.9 Üleannustamine**

Üleannustamine klopidooreeli manustamisel võib viia veritsusaja pikenedele ja järgnevatele veritsustüsistustele. Veritsemise tekkimisel tuleb kaaluda vastavat ravi.

Klopidooreeli farmakoloogilise toime antidooti ei tunta. Kui on tarvilik kohene pikenenud veritsusaja korrigeerimine, võib trombotsüütide infusioon avaldada klopidooreelile vastupidist toimet.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

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

#### *Toimemehhanism*

Klopidooreel on eelravim, üks selle metaboliitidest on trombotsüütide agregatsiooni inhibiitor. Klopidooreel peab metaboliseeruma CYP450 ensüümide vahendusel, et moodustuks aktiivne metaboliit, mis inhibeerib trombotsüütide agregatsiooni. Klopidooreeli aktiivne metaboliit pärssib valikuliselt adenosindifosfaadi (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 taastusid üldiselt 5 päeva jooksul peale ravi katkestamist.

#### *Kliiniline efektiivsus ja ohutus*

Klopidooreeli ohutust ja efektiivsust on hinnatud 7 topelpimemeetodil uuringus, milles osales üle 100 000 patsiendi: CAPRIE uuringus võrreldi klopidooreeli atsetüülsalitsüülhappega, CURE, CLARITY, COMMIT, CHANCE, POINT ja ACTIVE-A uuringutes võrreldi klopidooreeli 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 klopidooreeli 75 mg/ööpäev või atsetüülsalitsüülhapet 325 mg/ööpäev. Neid jälgiti 1...3 aastat. Müokardiinfarkti alarühmas raviti enamikku patsiente infarktile järgnenud paari päeva jooksul atsetüülsalitsüülhappega.

Klopidooreel vähendas oluliselt uute isheemiajuhtude teket (kombineeritud tulemusnäitaja: müokardiinfarkt, ajuinfarkt ja surm vaskulaarsetel põhjustel) võrreldes atsetüülsalitsüülhappega. Ravikavatsuse alusel tehtud analüüsis täheldati 939 juhtu klopidooreeli 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 klopidooreeli 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 klopidooreel 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 klopidooreeli efekt oli üle 75 aastastel patsientidel nõrgem kui patsientidel vanusega  $\leq 75$  aastat.

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

## Äge koronaarsündroom

CURE-uuringusse kaasati 12562 ST-segmeni 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 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. Heparini 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 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 klopidooreeli + atsetüülsalitsüülhappe 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%) klopidooreeli 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 klopidooreel 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 refraktoorne isheemia). Veelgi enam, klopidooreeli ohutusprofiil selle alarühmi patsientidel ei toonud esile ühtki erilist probleemi. Seega vastavad selle alarühma tulemused uuringu üldistele tulemustele.

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

#### ST-segmendi elevatsiooniga müokardiinfarkt

ST segmendi elevatsiooniga ägeda MI-ga (STEMI) patsientidel uuriti klopidooreeli efektiivsust ja ohutust 2 randomiseeritud platseebo-kontrollitud topeltplimemeetodil teostatud uuringus: CLARITY, prospektiivne CLARITY alamrühma analüüs (CLARITY PCI), ja COMMIT.

CLARITY uuringus osales 3491 patsienti, kellel ST segmendi elevatsiooniga MI algusest oli möödunud kuni 12 tundi ning planeeriti trombolüütilist ravi. Patsientidele manustati 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 alagruppides.

**CLARITY PCI** alamrühma analüüs hõlmas 1863 STEMI-ga patsienti, kellele tehti perkutaanne koronaarne intervensioon. Patsientidel, kes said 300 mg klopidooreeli küllastusannuse ( $n = 933$ ), vähenes oluliselt kardiovaskulaarse surma, müokardiinfarkti või insuldi esinemissagedus pärast perkutaanset koronaarset intervensiooni võrreldes platseebot saanud patsientidega ( $n = 930$ ) (3,6% eelneva ravi korral klopidooreeliga võrreldes 6,2%-ga platseeborühmas, OR: 0,54; 95% CI: 0,35...0,85;  $p = 0,008$ ). Klopidooreeli 300 mg küllastusannuse saanud patsientidel vähenes oluliselt kardiovaskulaarse surma, müokardiinfarkti või insuldi esinemissagedus 30 päeva jooksul pärast perkutaanset koronaarset intervensiooni võrreldes platseebot saanud patsientidega (7,5% eelneva ravi korral klopidooreeliga võrreldes 12,0%-ga platseeborühmas, OR: 0,59; 95% CI: 0,43...0,81;  $p = 0,001$ ). Siiski ei olnud see koondtulemusnäitaja CLARITY uuringu üldpopulatsioonis hinnates

statistiliselt oluline teisene tulemusnäitaja. Kummagi raviviisi puhul ei täheldatud olulist erinevust suurte või väikeste verejooksude määrades (2,0% eelneva ravi korral klopidogreeliga võrreldes 1,9%-ga platseeborühmas,  $p > 0,99$ ). Selle analüüsi leiud toetavad klopidogreeli küllastusannuse varajast kasutamist STEMI korral ja rutiinse eelneva klopidogreeliga ravi strateegiat patsientidel, kellele tehakse perkutaanset koronaarset interventsiooni.

2x2 faktorilise ülesehitusega COMMIT uuringus osales 45852 patsienti, kellel MI kahtlusele viitavate sümptomite algusest oli möödunud kuni 24 tundi ja EKG-s olid seda toetavad muutused (st ST elevatsioon, ST depressioon või His'i kimbu vasaku sääre blokaad). Patsientidele manustati klopidogreeli (75 mg/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.

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.

Klopidogreeli 600 mg küllastusannus ägeda koronaarsündroomiga patsientidel, kellele tehakse perkutaanset koronaarset interventsiooni

**CURRENT-OASIS-7** (klopidogreeli ja aspiriini optimaalse annuse kasutamine korduvate sündmuste vähendamiseks, OASIS-7 (*Clpidogrel and Aspirin Optimal Dose Usage to Reduce Recurrent Events Seventh Organization to Assess Strategies in Ischemic Syndromes*))

See randomiseeritud faktoriaalne uuring hõlmas 25 086 ägeda koronaarsündroomiga isikut, kellele kavatseti teha varane perkutaanne koronaarne interventsioon. Patsientidele määrati juhuvaliku alusel kas klopidogreeli kahekordne annus (600 mg üks kord 1. päeval, seejärel 150 mg 2. kuni 7. päeval ning edasi 75 mg ööpäevas) või standardannus (300 mg 1. päeval, seejärel 75 mg ööpäevas) ning atsetüülsalitsüülhappe suur annus (300...325 mg ööpäevas) või väike annus (75...100 mg ööpäevas). 24 835-le uuringusse kaasatud ägeda koronaarsündroomiga patsiendile tehti koronaarangiograafia ja 17 263-le tehti perkutaanne koronaarne interventsioon. Perkutaanse koronaarse interventsiooni läbinud 17 263 patsiendi hulgas vähendas klopidogreeli kahekordne annus võrreldes standardannusega esmase tulemusnäitaja määra (3,9% vs. 4,5%, kohandatud HR = 0,86; 95% CI 0,74...0,99;  $p = 0,039$ ) ja vähendas oluliselt koronaarstendi tromboosi (1,6% vs. 2,3%, HR: 0,68; 95% CI: 0,55; 0,85;  $p = 0,001$ ). Suuri verejooksu esines sagedamini klopidogreeli kahekordse annuse puhul võrreldes standardannusega (1,6% vs. 1,1%; HR = 1,41; 95% CI 1,09...1,83;  $p = 0,009$ ). Selles uuringus näidati klopidogreeli küllastusannuse 600 mg ühtlast efektiivsust  $\geq 75$ -aastastel patsientidel ja  $< 75$ -aastastel patsientidel.

**ARMYDA-6 MI** (trombotsüütide agregatsiooni pärssiv ravi müokardi kahjustuse vähendamiseks angioplastika ajal – müokardiinfarkt (*The Antiplatelet therapy for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty – Myocardial Infarction*))

Selles randomiseeritud prospektiivses rahvusvahelises mitmekeskuselises uuringus hinnati klopidogreeli eelnevat ravi küllastusannustega 600 mg või 300 mg kiireloomulise perkutaanse koronaarse interventsiooni korral STEMI ravis. Patsientidele manustati enne perkutaanset koronaarset interventsiooni klopidogreeli küllastusannus 600 mg ( $n = 103$ ) või klopidogreeli küllastusannus 300 mg ( $n = 98$ ), seejärel määrati neile annus 75 mg ööpäevas alates perkutaansele koronaarsele interventsioonile järgnevast päevast ühe aasta jooksul. Patsientidel, kes said klopidogreeli küllastusannuse 600 mg, oli infarkti ulatus märkimisväärselt vähenenud võrreldes nendega, kes said 300 mg küllastusannuse. 600 mg küllastusannuse korral esines pärast perkutaanset koronaarset interventsiooni harvem müokardi infarkti trombolüüsi perfusiooni astet  $< 3$  (5,8% versus 16,3%,  $p = 0,031$ ), paranes vasaku fraktsiooni väljutusfraktsioon haiglast lahkumise ajal ( $52,1 \pm 9,5\%$  versus  $48,8 \pm 11,3\%$ ,  $p = 0,026$ ) ning 30 päeva jooksul esines vähem raskeid kardiovaskulaarseid kõrvaltoimeid (5,8% versus 15%,  $p = 0,049$ ). Verejooksude või punktsioonikoha tüsistuste esinemuse suurenemist ei täheldatud (teiseseid tulemusnäitajad 30. päeval).



**HORIZONS-AMI** (revaskularisatsiooni ja koronaarstentide harmoniseeritud tulemused ägeda müokardiinfarkti puhul (*Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction*))

Selle *post-hoc* analüüsi uuringu eesmärk oli hinnata, kas klopidooreeli küllastusannus 600 mg tagab trombotsüütide aktivatsiooni kiirema ja suurema inhibeerimise. Analüüsis uuriti 600 mg küllastusannuse mõju võrreldes 300 mg-ga 30 päeva kliinilistele tulemustele 3311 patsiendil peauuringust (n = 1153; 300 mg küllastusannuse rühm; n = 2158; 600 mg küllastusannuse rühm) enne südame kateteriseerimist, millele järgnes ööpäevane annus 75 mg  $\geq$  6 kuu jooksul pärast haiglast lahkumist. Tulemused näitasid märkimisväärselt väiksemaid 30 päeva kohandamata määrasid suremuse (1,9% *versus* 3,1%, p = 0,03), kordusinfarkti (1,3% *versus* 2,3%, p = 0,02) ning kinnitatud või tõenäolise stenditromboosi (1,7% *versus* 2,8%, p = 0,04) puhul 600 mg küllastusannuse kasutamisel ilma veritsusmäärade suurenemiseta. Mitme muutujaga analüüsis oli 600 mg küllastusannus sõltumatuks prognostiliseks teguriks 30 päeva suurte südame kõrvaltoimete väiksemale määrale (HR: 0,72 [95% CI: 0,53...0,98], p = 0,04). Suurte veritsuste määr (mitte CABG-ga seotud) oli 600 mg küllastusannuse rühmas 6,1% ja 300 mg küllastusannuse rühmas 9,4% (p = 0,0005). Väikeste veritsuste määr oli 600 mg küllastusannuse rühmas 11,3% ja 300 mg küllastusannuse rühmas 13,8% (p = 0,03).

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

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

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

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

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

Üleminek nõrgema toimega P2Y<sub>12</sub> inhibiitorile ägeda koronaarsündroomi ravis (ravi de-eskaleerimine)  
Üleminekut tugevamatoimeliselt P2Y<sub>12</sub> retseptori antagonistilt klopidogreelile koos aspiriiniga pärast ägeda koronaarsündroomi akuutset faasi on uuritud kahes juhuslikustatud, uurija rahastatud, kliiniliste tulemusnäitajatega uuringus TOPIC ja TROPICAL-ACS.

Tugevamatoimeliste P2Y<sub>12</sub> 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 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 juhuslikustatud 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 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  $\geq 2$  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 erinevuseta 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 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  $HPR \geq 46$  ühikut, viidi patsiendid uuesti üle ravile prasugreeliga annuses 5 või 10 mg/ööpäev 11,5 kuud; kui  $HPR < 46$  ühikut, jätkasid patsiendid ravi klopidogreeliga annuses 75 mg/ööpäev 11,5 kuud. Seetõttu oli juhitud de-eskalatsiooni uuringuhaaras nii prasugreeliga ravitavaid patsiente (40%) kui ka klopidogreeliga ravitavaid patsiente (60%). Kõik patsiendid jätkasid ravi aspiriiniga ning patsiente jälgiti üks aasta.

Esmane liittulemusnäitaja (südame-veresoonkonnaga seotud surma, müokardiinfarkti, insuldi ja  $BARC \geq 2$  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  $\geq 4$ ) 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. 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 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 liittulemusnäitaja 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 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 hemorraagiade ajalisi jaotusi.

**Tabel 1. suurte isheemiajuhtude ja suurte hemorraagiade ajalisi jaotusi sõltuvalt ravirühmast CHANCE ja POINT uuringutes.**

CHANCE ja POINT uuringute tulemusnäitajad	Ravirühm	Juhtude arv			
		Kokku	1. nädal	2. nädal	3. nädal
Suur isheemiajuht	Atsetüülsalitsüülhappe (n=5035)	458	330	36	21
	Klopidooreel+ atsetüülsalitsüülhappe (n=5016)	328	217	30	14
	Erinevus	130	113	6	7
Suur hemorraagiajuht	Atsetüülsalitsüülhappe (n=5035)	18	4	2	1
	Klopidooreel+ atsetüülsalitsüülhappe (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 klopidooreeli ja atsetüülsalitsüülhappega.

ACTIVE-A uuring (N=7554) oli mitmekeskuseline, randomiseeritud, topeltpime, platseebokontrolliga uuring, milles võrreldi klopidooreeli 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 ≥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 trombotsütopeenia (trombotsüüte <50 x 10<sup>9</sup>/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 ≥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 suures vereringes või surm veresoonekonnaga seotud põhjustel) jõudis 832 patsienti (22,1%) klopidogreeli + 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%) klopidogreeli + 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 klopidogreeli 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 Plavix 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 klopidogreeli 0,2 mg/kg (n=467) või platseebot (n=439) koos kaasava raviga kuni kirurgilise ravi teise staadiumini. Keskmise 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%) klopidogreeli rühmas ja 90 (20,5%) platseebo rühmas) (vt lõik 4.2) märkimisväärset erinevust surma, tromboosist tingitud šunteerimise või südamega seotud juhtumi esimeses liitulemusnäitajas. Klopidogreeli ja platseebo rühmas oli kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimeks veritsemine; märkimisväärset erinevust veritsemise sageduses ei olnud. Selle uuringu ohutuse pikaajalisel jälgimisel täheldati, et 26 patsiendil, kes said klopidogreeli esimesest eluaastast kuni 18 kuuni, oli šunt alles. Sellel pikaajalisel jälgimisperioodil ei täheldatud ohutusega seotud uusi nähte.

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

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### *Imendumine*

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

### Jaotumine

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

### Biotransformatsioon

Klopidogreel metaboliseerub ulatuslikult maksas. *In vitro* ja *in vivo* metaboliseeritakse klopidogreel põhiliselt kahes metaboolses rajas: üht vahendavad esteraasid ja see viib hüdrolüüsini inaktiivseks karboksüülhappe derivaadiks (85% tsirkuleerivast metaboliidist), teine toimub mitmete P450 tsütokroomide vahendusel. Esmalt metaboliseeritakse klopidogreel vahemetaboliidiks – 2-okso-klopidogreeliks. Vahemetaboliit 2-okso-klopidogreeli edasise metabolismi tulemusena tekib aktiivne metaboliit – klopidogreeli tiolderivaat. Aktiivne metaboliit tekib peamiselt CYP2C19 vahendusel, millele aitavad kaasa mitmed teised CYP-ensüümid, k.a CYP1A2, CYP2B6 ja CYP3A4. Aktiivne tiolmetaboliit, mis on isoleeritud *in vitro*, 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 uuritava (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  $\mu$ 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 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, müokardi infarkt, insult) ja stenditromboosi esinemissagedus kui ulatusliku metabolismiga isikutel.

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

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

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

#### Eripopulatsioonid

Nendes eripopulatsioonides ei ole 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 (gastriit, 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 riitsinusõli

Madalalasendatud hüdroksüpropüülselluloos

*Tableti kate:*

Hüpromelloos (E464)

Laktoosmonohüdraat

Triatsetiin (E1518)

Titaandioksiid (E171)

Punane raudoksiid (E172)

*Läikeaine:*

Karnaubavaha

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikusaeg**

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**

Plavix 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

PVC/PVDC/Alumiinium või alumiiniumist üheannuselised blisterpakendid papp-karbis sisaldavad 50x1 õhukese polümeerikattega tabletti.



### Plavix 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Alumiiniumist üheannuselised blisterpakendid papp-karbis sisaldavad 4x1, 10x1, 30x1 ja 100x1 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**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Prantsusmaa

## **8. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)**

### Plavix 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/98/069/001 – karp 28 õhukese polümeerikattega tabletiga PVC/PVDC/Alu blistris  
EU/1/98/069/002 – karp 50x1 õhukese polümeerikattega tabletiga PVC/PVDC/Alu blistris  
EU/1/98/069/003 – karp 84 õhukese polümeerikattega tabletiga PVC/PVDC/Alu blistris  
EU/1/98/069/004 – karp 100 õhukese polümeerikattega tabletiga PVC/PVDC/Alu blistris  
EU/1/98/069/005 – karp 30 õhukese polümeerikattega tabletiga PVC/PVDC/Alu blistris  
EU/1/98/069/006 – karp 90 õhukese polümeerikattega tabletiga PVC/PVDC/Alu blistris  
EU/1/98/069/007 – karp 14 õhukese polümeerikattega tabletiga PVC/PVDC/Alu blistris  
EU/1/98/069/011 – karp 7 õhukese polümeerikattega tabletiga PVC/PVDC/Alu blistris

EU/1/98/069/013 – karp 28 õhukese polümeerikattega tabletiga alumiiniumblistris  
EU/1/98/069/014 – karp 50x1 õhukese polümeerikattega tabletiga alumiiniumblistris  
EU/1/98/069/015 – karp 84 õhukese polümeerikattega tabletiga alumiiniumblistris  
EU/1/98/069/016 – karp 100 õhukese polümeerikattega tabletiga alumiiniumblistris  
EU/1/98/069/017 – karp 30 õhukese polümeerikattega tabletiga alumiiniumblistris  
EU/1/98/069/018 – karp 90 õhukese polümeerikattega tabletiga alumiiniumblistris  
EU/1/98/069/019 – karp 14 õhukese polümeerikattega tabletiga alumiiniumblistris  
EU/1/98/069/020 – karp 7 õhukese polümeerikattega tabletiga alumiiniumblistris

### Plavix 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/98/069/008 – karp 4x1 õhukese polümeerikattega tabletiga alumiiniumist üheannuselises blisterpakendis  
EU/1/98/069/009 – karp 30x1 õhukese polümeerikattega tabletiga alumiiniumist üheannuselises blisterpakendis  
EU/1/98/069/010 – karp 100x1 õhukese polümeerikattega tabletiga alumiiniumist üheannuselises blisterpakendis  
EU/1/98/069/012 – karp 10x1 õhukese polümeerikattega tabletiga alumiiniumist üheannuselises blisterpakendis

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev: 15. juuli 1998  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 19. juuni 2008

## 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

- Plavix 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

Delpharm Dijon  
6, Boulevard de l'Europe  
F-21800 Quétigny  
Prantsusmaa

Sanofi S.r.l.  
Strada Statale 17, Km 22  
67019 Scoppito (AQ)  
Itaalia

Sanofi Winthrop Industrie  
30-36 avenue Gustave Eiffel  
37100 Tours  
Prantsusmaa

- Plavix 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**

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****VÄLISPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Plavix 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
*Clopidogrelum*

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Iga tablett sisaldab 75 mg klopidogreeli (vesiniksulfaadina)

**3. ABIAINED**

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

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

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

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Prantsusmaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)**

EU/1/98/069/001 28 õhukese polümeerikattega tabletti PVC/PVDC/Alu blistris  
EU/1/98/069/002 50x1 õhukese polümeerikattega tabletti PVC/PVDC/Alu blistris  
EU/1/98/069/003 84 õhukese polümeerikattega tabletti PVC/PVDC/Alu blistris  
EU/1/98/069/004 100 õhukese polümeerikattega tabletti PVC/PVDC/Alu blistris  
EU/1/98/069/005 30 õhukese polümeerikattega tabletti PVC/PVDC/Alu blistris  
EU/1/98/069/006 90 õhukese polümeerikattega tabletti PVC/PVDC/Alu blistris  
EU/1/98/069/007 14 õhukese polümeerikattega tabletti PVC/PVDC/Alu blistris  
EU/1/98/069/011 7 õhukese polümeerikattega tabletti PVC/PVDC/Alu blistris  
EU/1/98/069/013 28 õhukese polümeerikattega tabletti alumiiniumblistris  
EU/1/98/069/014 50x1 õhukese polümeerikattega tabletti alumiiniumblistris  
EU/1/98/069/015 84 õhukese polümeerikattega tabletti alumiiniumblistris  
EU/1/98/069/016 100 õhukese polümeerikattega tabletti alumiiniumblistris  
EU/1/98/069/017 30 õhukese polümeerikattega tabletti alumiiniumblistris  
EU/1/98/069/018 90 õhukese polümeerikattega tabletti alumiiniumblistris  
EU/1/98/069/019 14 õhukese polümeerikattega tabletti alumiiniumblistris  
EU/1/98/069/020 7 õhukese polümeerikattega tabletti alumiiniumblistris

**13. PARTII NUMBER**

Lot

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

Plavix 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 KIRJAS BLISTERPAKENDIL  
(BLISTER/ 7, 14, 28 või 84 tabletti**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Plavix 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
*Clopidogrelum*

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Sanofi Winthrop Industrie

**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 48 tabletiga pakenditel)

3. nädal (Ainult 28, 84 tabletiga pakenditel)

4. nädal (Ainult 28, 84 tabletiga pakenditel)

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

**BLISTER/ 30, 50x1, 90 või 100 tabletti**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Plavix 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
*Clopidogrelum*

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Sanofi Winthrop Industrie

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUBER**

Lot

**5. MUU**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED****VÄLISPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Plavix 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
*Clopidogrelum*

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Iga tablett sisaldab 300 mg klopidogreeli (vesiniksulfaadina)

**3. ABIAINED**

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

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

4x1 õhukese polümeerikattega tabletti  
30x1 õhukese polümeerikattega tabletti  
100x1 õhukese polümeerikattega tabletti  
10x1 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 JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Prantsusmaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)**

EU/1/98/069/008 4x1 õhukese polümeerikattega tabletti alumiiniumist üheannuselises blisterpakendis  
EU/1/98/069/009 30x1 õhukese polümeerikattega tabletti alumiiniumist üheannuselises blisterpakendis  
EU/1/98/069/010 100x1 õhukese polümeerikattega tabletti alumiiniumist üheannuselises blisterpakendis  
EU/1/98/069/012 10x1 õhukese polümeerikattega tabletti alumiiniumist üheannuselises blisterpakendis

**13. PARTII NUMBER**

Lot

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

Plavix 300 mg

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

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

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:

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

**BLISTER/ 4x1, 10x1, 30x1 või 100x1 tabletti**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Plavix 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
*Clopidogrelum*

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Sanofi Winthrop Industrie

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

## **B. PAKENDI INFOLEHT**



## Pakendi infoleht: teave kasutajale

### Plavix 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 Plavix ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Plavix'i võtmist
3. Kuidas Plavix'it võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Plavix'it säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on Plavix ja milleks seda kasutatakse

Plavix 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).

Plavix'it 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 Plavix, 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, palavikulangetajana 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 Plavix'iga. Teie arst peab olema teile määranud Plavix'it koos atsetüülsalitsüülhappega, kui te ei saa võtta suukaudseid antikoagulante ning teil ei ole suure verejooksu ohtu.

## 2. Mida on vaja teada enne Plavix'i võtmist

### Plavix'it ei tohi võtta

- kui olete klopidoogreeli 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 Plavix'i võtmist arstiga.

### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Kui teil on mõni allpool nimetatud seisund, peate sellest enne Plavix'i 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 ajuveerejooks.

### Plavix'i 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 vereanalüüse.
- 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 Plavix

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 Plavix'i toimet ja vastupidi.

Eriti peate te rääkima oma arstile, kui kasutate

- ravimeid, mis võivad suurendada veritsusohu, näiteks
  - suukaudseid antikoagulantere; 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 või teisi ravimeid, mis toimivad 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 Plavix'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.

### **Plavix koos toidu ja joogiga**

Plavix'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 Plavix'i 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**

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

### **Plavix sisaldab laktoosi.**

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

### **Plavix sisaldab hüdروgeenitud riitsinusõli.**

See võib tekitada maoärritusnähte ja kõhulahtisust.

## **3. Kuidas Plavix'it võtta**

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

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

Teie arst võib määrata teile ravi alustamiseks 300 mg (üks 300 mg tablett või neli 75 mg tabletti) või 600 mg (kaks 300 mg tabletti või kaheksa 75 mg tabletti) Plavix'it, kui teil on olnud tugev valu rindkeres (ebastabiilne stenokardia või südamelihaseinfarkt). Seejärel on soovitatav annus üks 75 mg Plavix'i tablett ööpäevas vastavalt ülevalpool kirjeldatule.

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

Plavix'it tuleb võtta nii kaua, kui arst teile seda välja kirjutab.

#### **Kui te võtate Plavix'it rohkem kui ette nähtud**

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

#### **Kui te unustate Plavix'it võtta**

Kui Te unustate Plavix'i 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 tableti võtsite, saate 7-, 14-, 28- ja 84-tabletiste pakendite puhul kontrollida blisterpakendile trükitud kalendri abil.

#### **Kui te lõpetate Plavix'i 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 Plavix'i 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 liigeste veresoontest.

### **Kui märkate Plavix'i 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 Plavix'it säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikusaega, mis on märgitud karbil ja blisteril pärast „EXP“. Kõlblikusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Vaadake säilitamistingimusi karbil.

Kui Plavix on pakendatud PVC/PVDC/alumiinium blisterisse, siis hoida temperatuuril kuni 30°C.

Kui Plavix on pakendatud alumiiniumist blisterisse, 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 Plavix sisaldab

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

Teised abiained on (vt lõik 2 „Plavix sisaldab laktoosi“ ja „Plavix sisaldab hüdrogeenitud riitsinusõli“):

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

### Kuidas Plavix välja näeb ja pakendi sisu

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

- 7, 14, 28, 30, 84, 90 ja 100 PVC/PVDC/alumiiniumblitris või täisalumiiniumblitris;
- 50x1 tabletti PVC/PVDC/alumiiniumblitris või täisalumiinium üheannuselises blitris.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### Müügiloa hoidja ja tootjad

Müügiloa hoidja:

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Prantsusmaa

Tootjad:

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

või

Delpharm Dijon  
6, Boulevard de l'Europe  
F-21800 Quetigny  
Prantsusmaa

või

Sanofi S.r.l.  
Strada Statale 17, Km 22  
67019 Scoppito (AQ)  
Itaalia

või

Sanofi Winthrop Industrie  
30-36 avenue Gustave Eiffel  
37100 Tours  
Prantsusmaa

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

#### **België/Belgique/Belgien**

Sanofi Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

#### **Lietuva**

Swixx Biopharma UAB  
Tel: +370 5 236 91 40

**България**

Swixx Biopharma EOOD  
Тел.: +359 (0)2 4942 480

**Česká republika**

sanofi-aventis, s.r.o.  
Tel: +420 233 086 111

**Danmark**

Sanofi A/S  
Tlf: +45 45 16 70 00

**Deutschland**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Tel: 0800 52 52 010  
Tel aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

**Eesti**

Swixx Biopharma OÜ  
Tel: +372 640 10 30

**Ελλάδα**

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ  
Τηλ: +30 210 900 16 00

**España**

sanofi-aventis, S.A.  
Tel: +34 93 485 94 00

**France**

sanofi-aventis France  
Tél: 0 800 222 555  
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

**Hrvatska**

Swixx Biopharma d.o.o.  
Tel: +385 1 2078 500

**Ireland**

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Sanofi S.r.l.  
Tel: 800 536389

**Κύπρος**

C.A. Papaellinas Ltd.  
Τηλ: +357 22 741741

**Luxembourg/Luxemburg**

Sanofi Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

**Magyarország**

SANOFI-AVENTIS Zrt.  
Tel: +36 1 505 0050

**Malta**

Sanofi S.r.l.  
Tel: +39 02 39394275

**Nederland**

Genzyme Europe B.V.  
Tel: +31 20 245 4000

**Norge**

sanofi-aventis Norge AS  
Tlf: +47 67 10 71 00

**Österreich**

sanofi-aventis GmbH  
Tel: +43 1 80 185 – 0

**Polska**

sanofi-aventis Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 280 00 00

**Portugal**

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda  
Tel: +351 21 35 89 400

**România**

Sanofi Romania SRL  
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

**Slovenija**

Swixx Biopharma d.o.o.  
Tel: +386 1 235 51 00

**Slovenská republika**

Swixx Biopharma s.r.o.  
Tel: +421 2 208 33 600

**Suomi/Finland**

Sanofi Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

**Sverige**

Sanofi AB  
Tel: +46 (0)8 634 50 00

**Latvija**  
Swixx Biopharma SIA  
Tel: +371 6 616 47 50

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  
Tel: +44 (0) 800 035 2525

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

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



## Pakendi infoleht: teave kasutajale

### Plavix 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 Plavix ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Plavix'i võtta
3. Kuidas Plavix'it võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Plavix'it säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on Plavix ja milleks seda kasutatakse

Plavix 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).

Plavix'it 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 Plavix, 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, palavikulangetajana 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 Plavix'iga. Teie arst peab olema teile määranud Plavix'it koos atsetüülsalitsüülhappega, kui te ei saa võtta suukaudseid antikoagulante ning teil ei ole suure verejooksu ohtu.

## 2. Mida on vaja teada enne Plavix'i võtmist

### Plavix'it ei tohi võtta

- kui olete klopidoogreeli 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 Plavix'i võtmist arstiga.

### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Kui teil on mõni allpool nimetatud seisund, peate sellest enne Plavix'i 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.

### Plavix'i 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 teie vereanalüüse.
- 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 Plavix

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 Plavix'i toimet ja vastupidi.

Eriti peate te rääkima oma arstile, kui kasutate

- ravimeid, mis võivad suurendada veritsusohu, näiteks
  - suukaudseid antikoagulantere; 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 või teisi ravimeid mis toimivad 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 Plavix'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.

### **Plavix koos toidu ja joogiga**

Plavix'it võib võtta koos toiduga või ilma.

### **Rasedus ja imetamine**

Seda ravimit ei ole soovitatav võtta raseduse ajal.

Kui te olete rase või kahtlustate rasedust, tuleks sellest enne Plavix'i võtmise alustamist arstile või apteekrile teatada. Kui jääte rasedaks Plavix'i 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**

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

### **Plavix sisaldab laktoosi.**

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

### **Plavix sisaldab hüdrogeenitud riitsinusõli.**

See võib tekitada maoärritusnähte ja kõhulahtisust.

## **3. Kuidas Plavix'it võtta**

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

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

Teie arst võib määrata teile ravi alustamiseks korraga 300 mg (üks 300 mg tablett või neli 75 mg tabletti) või 600 mg (kaks 300 mg tabletti või kaheksa 75 mg tabletti) Plavix'it, kui teil on olnud tugev valu rindkeres (ebastabiilne stenokardia või südamelihaseinfarkt). Seejärel on soovitatav annus üks 75 mg Plavix'i tablett ööpäevas vastavalt ülevalpool kirjeldatule.

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

Plavix'it tuleb võtta nii kaua, kui arst teile seda välja kirjutab.

#### **Kui te võtate Plavix'it rohkem kui ette nähtud**

Teatage sellest kohe arstile või minge lähima haigla intensiivravi osakonda seoses kõrgeenenud 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 Plavix'i 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, koljusiseste, kopsude või liigete veresoontest.

##### **Kui märkate Plavix'i 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, rinnanäärmete suurenemine meestel.

Väga harva esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 10000-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 limaskestast valulikkus (stomatiit), vererõhu langus, segasus, hallutsinatsioonid, liigesvalu, lihaskvalu, 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 Plavix'it säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

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 Plavix sisaldab**

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

Teised abiained on (vt lõik 2 „Plavix sisaldab laktoosi“ ja „Plavix sisaldab hüdrogeenitud riitsinusõli“):

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

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

Plavix 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid on piklikud, roosad, ühel küljel on sisse pressitud „300“ ja teisel küljel „1331“. Plavix on kartongkarpides, mis sisaldavad 4x1, 10x1, 30x1 ja 100x1 tabletti alumiiniumist üheannuselises blisterpakendis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## Müügiloa hoidja ja tootja

Müügiloa hoidja:  
Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Prantsusmaa

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**

Sanofi Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

### **Lietuva**

Swixx Biopharma UAB  
Tel: +370 5 236 91 40

### **България**

Swixx Biopharma EOOD  
Тел.: +359 (0)2 4942 480

### **Luxembourg/Luxemburg**

Sanofi Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

### **Česká republika**

sanofi-aventis, s.r.o.  
Tel: +420 233 086 111

### **Magyarország**

SANOFI-AVENTIS Zrt.  
Tel.: +36 1 505 0050

### **Danmark**

Sanofi A/S  
Tlf: +45 45 16 70 00

### **Malta**

Sanofi S.r.l.  
Tel: +39 02 39394275

### **Deutschland**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Tel: 0800 52 52 010  
Tel aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

### **Nederland**

Genzyme Europe B.V.  
Tel: +31 20 245 4000

### **Eesti**

Swixx Biopharma OÜ  
Tel: +372 640 10 30

### **Norge**

sanofi-aventis Norge AS  
Tlf: +47 67 10 71 00

### **Ελλάδα**

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ  
Τηλ: +30 210 900 16 00

### **Österreich**

sanofi-aventis GmbH  
Tel: +43 1 80 185 – 0

### **España**

sanofi-aventis, S.A.  
Tel: +34 93 485 94 00

### **Polska**

sanofi-aventis Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 280 00 00

### **France**

sanofi-aventis France  
Tél: 0 800 222 555  
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

### **Portugal**

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda  
Tel: +351 21 35 89 400

**Hrvatska**

Swixx Biopharma d.o.o.  
Tel: +385 1 2078 500

**Ireland**

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Sanofi S.r.l.  
Tel: 800 536389

**Κύπρος**

C.A. Papaellinas Ltd.  
Τηλ: +357 22 741741

**Latvija**

Swixx Biopharma SIA  
Tel: +371 6 616 47 50

**România**

Sanofi Romania SRL  
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

**Slovenija**

Swixx Biopharma d.o.o.  
Tel: +386 1 235 51 00

**Slovenská republika**

Swixx Biopharma s.r.o.  
Tel: +421 2 208 33 600

**Suomi/Finland**

Sanofi Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

**Sverige**

Sanofi AB  
Tel: +46 (0)8 634 50 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  
Tel: +44 (0) 800 035 2525

**Infoleht on viimati uuendatud**

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